

Военно-медицинская Академия

*Памяти моего Учителя профессора
Бориса Ильича Шулутко
посвящается*

В.А. Шелухин

ИЗБРАННЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ
ПО НЕФРОЛОГИИ

Том 3

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



Нордмедиздат
Санкт-Петербург
2026

Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.3/ Под ред.: А.Н. Бельских. СПб.: ВМедА – Нордмедиздат, 2026. – ??? с.

В сборнике клинических лекций представлены современные материалы по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению актуальных заболеваний почек.

Лекции завершаются клиническими разборами тематических пациентов.

Издание предназначено для обучающихся в медицинских высших учебных заведениях и на этапе постдипломного повышения квалификации, переподготовки по дисциплине «Нефрология».

© Шелухин В.А., 2026

© Нордмедиздат, 2026

ISBN 978-5-98306-???



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 01.01.2026 г.
Тираж 100 экз. Объем 14 п.л. Заказ №

Оглавление

| | |
|--|-----|
| <i>Сокращения</i> | 4 |
| <i>Лекция 1.</i> | |
| Хроническая болезнь почек | 7 |
| <i>Лекция 2.</i> | |
| Нефротический синдром | 30 |
| <i>Лекция 3.</i> | |
| Гипертоническая нефропатия <i>(совместно с А.В.Барсуковым)</i> | 55 |
| <i>Лекция 4.</i> | |
| Ишемическая болезнь почек. | |
| Ишемическая нефропатия | 80 |
| <i>Лекция 5.</i> | |
| Поражение почек при системной красной волчанке. | |
| Волчаночный нефрит | 98 |
| <i>Лекция 6.</i> | |
| Поражение почек при гранулематозе с полиангиитом Вегенера <i>(совместно с А.В.Барсуковым)</i> ... | 121 |
| <i>Лекция 7.</i> | |
| Поражение почек при микроскопическом полиангиите | 150 |
| <i>Лекция 8.</i> | |
| Рефлюкс – нефропатия <i>(совместно с Т.С.Рябовой)</i> | 168 |
| <i>Послесловие.</i> | |
| Мои учителя | 208 |

СОКРАЩЕНИЯ

| | |
|---------|---|
| 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-2 |
| 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 |
| ДНКаза | – 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 | – мочевиная 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 |
| ПМР | – пузырно-мочеточниковый рефлюкс |
| ПН | – почечная недостаточность |
| ПУ | – протеинурия |
| РААС | – ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| РКП | – рентгеноконтрастная процедура |
| РН | – рефлюкс - нефропатия |
| 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 |

Хроническая болезнь почек

«От души желаю, чтобы наш путь был истинным, тогда бы мы возрадовались, что нашли, наконец, возможность хоть немного заглянуть в таинственный и чудный мир нефропатологии».

Профессор Семен Семенович Зимницкий (1927)

Введение

С.С. Зимницкий – один из представителей блестящей когорты питомцев Военно-медицинской (тогда – Медико-хирургической) академии, оставивших яркий след в нефрологии.

Родился в 1873 г., в 1898 г. окончил Академию; прошел обучение в ординатуре на кафедре факультетской терапии, возглавляемой Сергеем Петровичем Боткиным. В 1901 г. защитил диссертацию, его руководителем стал сын С.П. Боткина – Сергей Сергеевич, принявший к руководству кафедру после отца.

С 1902 г. талантливый врач прошел стажировку в лучших европейских клиниках Праги, Берлина, Фрайбурга, Парижа. Участник русско-японской войны 1904-1905 гг., на фронте заведовал терапевтическим отделением госпиталя Красного Креста. С 1905 г. – профессор кафедры частной патологии и терапии Казанского университета.

Предложил и внедрил в практику лабораторную пробу для оценки концентрационной функции канальцев, которая уже более 120 лет остается в арсенале нефрологов в силу своей простоты выполнения и информативности.

Автор с гордостью вспоминает, что также начал работу в Академии в качестве адъюнкта родной для меня «Боткинской» кафедры факультетской терапии (в 1974 году, 50 лет назад).

Приведенная здесь фраза профессора С.С Зимницкого, напечатанная в одной из его статей незадолго до смерти, звучит как строка из завещания для всех будущих поколений врачей-нефрологов.

В 2002 году группой экспертов Национального Почечного Фонда США впервые предложено наднозологическое понятие «хронической болезни почек (ХБП)».

Определение (2024 г.)

Хроническая болезнь почек: 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.

Прогрессирование заместительного фиброза и степень его выраженности определяет объем и тяжесть нарушения функции почек. Подходы к клинической диагностике ХБП основаны на прямой или косвенной оценке степени фиброза и массы действующих нефронов, а также выявление этиологического фактора.

Временной критерий хронической болезни почек принципиально важен для диагностики. Так, острые повреждения почек в течение трех месяцев завершаются полным или частичным выздоровлением, или гибелью органа. Те же сроки необходимы и достаточны для формирования начального фиброза почечной ткани. Поэтому в основу определения ХБП положен как минимум трехмесячный интервал персистирования признаков повреждения почек.

На практике наличие хронической болезни почек следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и сохраняющихся в течение трех месяцев или больше.

Эпидемиология

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром.

Глобальная распространенность ХБП в общей популяции составляет, в среднем, 13,4%; в США – 15%, в Китае – 14%. 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%. Указанные цифры заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории пациентов.

Различные виды заместительной почечной терапии ежегодно получают десятки тысяч человек с приростом за год до 10%; средний возраст этого контингента – 47 лет, т.е. страдает молодая и трудоспособная часть населения. В то же время возможности ранней и адекватной нефропротективной терапии, позволяющей затормозить прогрессирование хронической болезни почек и стабилизировать функцию почек, при стоимости в 100 раз ниже, чем затраты на заместительную почечную терапию, используются неэффективно. Одной из причин можно считать несовершенство ранней диагностики ХБП.

Этиология. Патогенез

Наднозологический смысл понятия «ХБП» не отменяет этиологического подхода к диагностике и лечению конкретного заболевания почек. Причины выделения этого термина базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани; общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболеваний почек; способов терапии, первичной и вторичной профилактики.

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.

Среди ведущих причин возникновения хронической болезни почек 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.

Основные факторы риска развития ХБП:

а) Немодифицируемые

Пожилой возраст

Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)

Расовые и этнические особенности

Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)

Перенесенное острое повреждение почек

б) Модифицируемые

Сахарный диабет, артериальная гипертензия

Дислиппротеидемия, табакокурение

Ожирение, метаболический синдром

Аутоиммунные болезни

Системные инфекции, хроническое воспаление

Инфекции, обструкция мочевых путей

Гиперурикемия

Лекарственная токсичность

Высокое потребление белка, натрия

Беременность

Основные механизмы патогенеза ХБП:

- гиперперфузия, гиперфльтрация 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 (олигонефрония).

Наличие снижения функции почек расценивается в качестве причины ускоренного развития нарушений сердечно-сосудистой системы. Многие факторы, участвующие в развитии дисфункции почек, одновременно являются установленными сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия, са-

харный диабет, альбуминурия/протеинурия, анемия, дислиппротеидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение, системное воспаление.

ХБП общепризнана существенным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Так, риск смерти у пациентов на этапе ЗПТ вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в десятки раз выше, чем в общей популяции. С одной стороны, почка может играть роль органа-мишени для воздействия патологических сердечно-сосудистых механизмов. С другой стороны, она активно участвует в формировании системных метаболических и сосудистых нарушений, являясь генератором широкого спектра факторов риска.

При этом в официальной статистике случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как основного фактора сердечно-сосудистого риска игнорируется.

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы актуальна, в частности, для пациентов с начальным или умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации, при незначительном повышении или нормальном уровне креатинина. Именно в этой популяции выявлены значительное повышение частоты артериальной гипертензии и других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Показано также, что экскреция альбумина в пределах 10 – 29 мг/сутки, формально находящаяся в пределах установленной нормы альбуминурии (менее 30 мг/сутки), связана с повышением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности.

Классификация ХБП

а) Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

| Обозначение | Характеристика функции почек | Уровень СКФ (мл/мин.) |
|-------------|--|-----------------------|
| С1 | Высокая и оптимальная | Более 90 |
| С2 | Незначительно сниженная | 60 – 89 |
| С3а | Умеренно сниженная | 45 – 59 |
| С3б | Существенно сниженная | 30 – 44 |
| С4 | Резко сниженная | 15 – 29 |
| С5 (Д, Т) | Терминальная почечная недостаточность (хронический диализ, трансплантация почки) | 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 |

Примечание: «СПБ» - суточная потеря белка.

Выделение двух подстадий (3а, 3б) в составе стадии ХБП С3 связано:
 а) с преобладанием кардиоваскулярных неблагоприятных событий на уровне СКФ 59 – 45 мл/мин., умеренными темпами прогрессирования хронической болезни почек;

б) с нарастанием частоты развития терминальной почечной недостаточности и летальных уремических осложнений, превышающих риск летальных сердечно-сосудистых осложнений, на уровне скорости клубочковой фильтрации 44 – 30 мл/мин.

При формулировке диагноза основного почечного заболевания термин «ХБП» с указанием стадии, а также выраженности альбуминурии/протеинурии выносятся в медицинской документации 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 и лабораторные 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 альбуминурии/протеинурии; стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации 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.

Следует учитывать, что для ранних стадий ХБП (С1-С3а) характерно малосимптомное течение. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек повышенный уровень альбуминурии и/или снижение СКФ являются

наиболее ранними маркерами хронической болезни почек и показателями, отражающими ее субклиническое течение.

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

Ключевой маркер хронической болезни почек – расчетная скорость клубочковой фильтрации - в настоящее время на практике определяется по формуле СКД-ЕРІ.

Дополнительные рекомендации

У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С1-С5Д рекомендуется проведение клинической диагностики для выявления изменений сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, коронарной кальцификации и ремоделирования миокарда, а также предупреждения связанных с ними неблагоприятных исходов и снижения качества жизни.

Для этого контингента с целью оценки прогноза и выбора лечения, направленного на предупреждение сердечно-сосудистых событий и снижения риска неблагоприятных исходов, рекомендуется биохимический анализ крови на общий холестерин, атерогенные липопротеиды (ЛПНП, ЛПОНП), ЛПВП, триглицериды.

Кроме того, показано: исследование уровня общего гемоглобина, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, уровня ферритина и насыщения трансферрина железом; С-реактивного белка; калия, натрия, общего кальция, мочевой кислоты и неорганического фосфора в крови.

Для пациентов с подозрением на хроническую болезнь почек или с установленной ХБП С1-С5 следует выполнить ультразвуковое исследование почек, доплерографию почечных сосудов; при необходимости – магнитно-резонансную томографию с контрастированием или компьютерную томографию. Важной задачей ле-

чащих врачей служит обязательная профилактика острых почечных осложнений в виде контраст-индуцированной нефропатии, особенно в группах высокого риска. При наличии артериальной гипертензии необходимо проведение суточного мониторинга артериального давления; показано также проведение эхокардиографии.

При подозрении на хроническую болезнь почек не следует выполнять рентгенографию почек и мочевых путей, обзорную урографию, а также проводить обязательные компьютерную томографию и магнитнорезонансную томографию почек.

Для пациентов с ХБП С5 с целью снижения риска нефрогенного системного склероза не рекомендована МРТ с гадолиний-содержащими контрастами (риск осложнения до 1-7% случаев); при необходимости следует применять контрасты, включающие макроциклические хелаты (гадобутрол, гадотеридол) или гадобеновую кислоту.

У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С2-С5Д рекомендуется проведение клинической диагностики системных осложнений дисфункции почек – анемии, артериальной гипертензии, минеральных и костных нарушений (исследование в крови паратиреоидного гормона, витамина «Д», активности щелочной фосфатазы), дизэлектролитемии, метаболических нарушений, гиперурикемии, дислипотеидемии.

Цель: своевременное выявление осложнений, определение лечения, направленного на предупреждение неблагоприятных исходов и/или снижения качества жизни.

Если состояние пациента серьезное, высоки риски развития осложнений или острого (подострого) процессов с вероятностью быстрого и необратимого повреждения органа, то дальнейшую диагностику следует проводить в срочном порядке, не дожидаясь истечения трехмесячного интервала.

Распространенность некоторых системных осложнений хронической болезни почек:

- анемия: у 50-80% пациентов на стадии С4-С5;
- артериальная гипертензия: у 65-75% пациентов на стадии С3а;
- вторичный гиперпаратиреоз: у 40-50% пациентов на стадии

С3б.

Основные показания к диагностической нефробиопсии при ХБП С1-С5 (при отсутствии противопоказаний):

- 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 требуют применения методов лечения и профилактики с двойным положительным эффектом: нефро- и кардиопротективным.

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.). При этом кардиопротективные методы лечения и профилактики следует проводить с учетом наличия и стадии ХБП, степени почечной дисфункции.

Эффективность лечения пациентов с хронической болезнью почек следует оценивать по влиянию на комбинированный исход, включающий развитие терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

Мероприятия по профилактике и ведению пациентов с 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) |
| C1 | Диагностика и лечение основного заболевания почек, нефропротекция. Коррекция факторов риска ХБП. Диагностика кардиоваскулярной патологии, коррекция терапии, кардиопротекция. |
| C2 | Мероприятия по стадии C1 + оценка скорости прогрессирования, коррекция терапии |
| C3 | Мероприятия по стадии C2 + выявление, профилактика и лечение системных осложнений (изменения сердечно-сосудистой системы; анемия, дислиппротеидемия, дизэлектролитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, белково-энергетическая недостаточность) |
| C4 | Мероприятия по стадии C3 + подготовка к заместительной почечной терапии |
| C5 | Заместительная почечная терапия (по показаниям) + выявление, лечение и профилактика системных осложнений терминальной почечной недостаточности. |

Одновременное лечебное воздействие на причину хронической болезни почек, ее последствия, а также модифицируемые экстраренальные факторы прогрессирования составляет одно из важнейших направлений ренопротективной терапии.

Основные модифицируемые факторы прогрессирования хронической болезни почек:

- персистирующая активность основной причины развития ХБП;
- неэффективный метаболический контроль сахарного диабета;
- артериальная гипертензия;
- альбуминурия/протеинурия;
- гломерулярная гиперфльтрация;
- метаболический синдром;
- острое повреждение почек,
- прием нефротоксичных медикаментозных средств;
- осложнения почечной недостаточности;
- высокобелковая диета, избыток натрия в рационе;
- неалкогольная жировая болезнь печени.

- **Немедикаментозные методы терапии ХБП**

Одним из эффективных направлений в профилактике и коррекции причин и факторов риска ХБП служит терапевтическое изменение образа жизни, которое включает следующие направления:

а) Информация лечащим врачом пациентов о наличии или угрозе развития хронической болезни почек и ее осложнений является составной частью изменения стиля жизни.

Комментарии (здесь и далее комментарии Автора)

По данным 2011 г. в США до 90% пациентов с ХБП, даже при наличии 4-5 выявленных диагностических маркеров патологии почек, не знали о своей болезни.

В «Клинических рекомендациях по ХБП» (2024 г.) приводятся следующие основные мероприятия для пациентов с ХБП С1-С5Д в рамках терапевтического изменения образа жизни.

б) Поддержание регулярной физической активности (минимум по 30 минут 5 раз в неделю) с целью гемодинамического и метаболического контроля, стабилизации СКФ.

Комментарии

Одно из исследований в США (2015 г.) показало, что среди пациентов с доказанной хронической болезнью почек сидячий образ жизни ведут свыше 40%, а умеренную или интенсивную физическую активность проявляют менее 1% больных.

в) Отказ от табакокурения с целью снижения риска смерти, кардиоваскулярных событий и злокачественных новообразований.

Комментарии

Курение (в том числе пассивное) служит одной из основных причин смертности в мире.

Известно, что курение у пациентов с ХБП является дозозависимым фактором риска снижения скорости клубочковой фильтрации, роста альбуминурии (особенно при наличии ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии). Курение также снижает выживаемость больных на программном хроническом гемодиализе.

Разработаны медикаментозные препараты для лечения никотиновой зависимости (бупропион, варениклин; с коррекцией дозировки по уровню скорости клубочковой фильтрации).

Электронные сигареты – доказанный фактор высокого риска заболеваний легких и кардиоваскулярных болезней; они запрещены в

32 странах мира. Недавно закон о запрещении электронных сигарет поступил на рассмотрение в Государственную думу РФ.

г) Пациентам с ХБП С1-С5 и наличием ожирения рекомендуется в индивидуальном порядке рассмотреть возможность снижения массы тела с целью контроля АД, снижения протеинурии, стабилизации скорости клубочковой фильтрации.

Комментарии

Показано, что при индексе массы тела более 25 кг/кв. м у молодых людей возрастает риск формирования терминальной почечной недостаточности, даже при отсутствии исходных патологии почек, сахарного диабета и артериальной гипертензии.

В Российской Федерации насчитывается 30% лиц трудоспособного возраста, страдающих ожирением, еще 25% - с избытком массы тела. Предполагается, что ожирение к 2025 году будет диагностировано у 30-50% населения развитых стран в мире; оно рассматривается в качестве независимого фактора риска снижения скорости клубочковой фильтрации, предиктора альбуминурии и формирования ХБП.

Ожирение участвует в патогенезе кардиоренального синдрома; при этом поражение почек наблюдается чаще в 1,5 раза, случаи опухлей почек возрастают на 25%, повышается риск отторжения почечного трансплантата. Прервать нефропатию при ожирении возможно только на ранних стадиях, на фоне обязательного и стойкого снижения массы тела.

Гипер- и дислиппротеидемия в рамках ожирения служат независимым фактором ускоренного развития ХБП.

Роль атерогенных липопротеидов:

- участие в процессах воспаления, оксидативного стресса;
- повреждение мезангия с его пролиферацией;
- повреждение эндотелия капилляров клубочков;
- нарушение структуры подоцитов; рост проницаемости ГБМ, нарастание уровня протеинурии;
- активация фиброгенеза, склероз интерстиция и клубочков почек.

Наибольшей частотой, наряду с поражением почек при ожирении, характеризуется возникновение вторичных нефропатий при метаболическом синдроме.

Эпидемиология вторичных нефропатий при метаболическом синдроме

Сахарный диабет: первое место (до 50% всех случаев начала заместительной почечной терапии); поражение почек развивается в 30-40%.

Артериальная гипертензия: 2-е место; гипертоническая нефропатия регистрируется в 40% при эссенциальной АГ.

Системный атеросклероз (в частности, ишемическая болезнь почек): 3-е место; поражение почек составляет до 55% у пациентов при наличии ишемической болезни сердца.

Подагра (первичная гиперурикемия) возникает в 2% среди общей популяции (более 160 млн в мире), при этом уратная нефропатия осложняет течение подагры в 50% случаев.

д) При хронической болезни почек С1-С5Д для достижения необходимой эффективности лечения артериальной гипертензии и ренопротекции рекомендовано умеренное снижение хлорида натрия в рационе до 100 ммоль/сутки (5 г/сутки).

Комментарии

В исследовании 1990 – 2017 гг. «Глобальное бремя болезней» показано, что высокое потребление натрия стало причиной 3 миллионов смертей в мире.

По данным 2010 г., потребление натрия свыше 2 г/сутки в мире стало причиной смерти 1 650 тысяч человек, в основном, от сердечно-сосудистых заболеваний.

Для пациентов с ХБП и групп ее риска уменьшение соли в рационе менее 4,0 г/сутки сопровождалось снижением артериального давления при артериальной гипертензии и уровня синтеза профибротического цитокина ТФР-бета. При хронической болезни почек стадий С1-С5Д потребление соли не выше 5 г/сутки приводило к снижению «мягкой» артериальной гипертензии и уровня альбуминурии/протеинурии.

При потреблении соли 4,0 – 2,5 г/сутки возрастал клинический эффект ингибиторов АПФ и БРА. Оптимум соли в рационе при наличии сердечно-сосудистых заболеваний находится в пределах 2,5 – 3 г/сутки.

В рекомендациях KDIGO для пациентов с ХБП и сахарным диабетом (2020 г.) предложены некоторые способы снижения потребления

ния натрия: «не есть полуфабрикаты; не есть вне дома; употреблять несоленое масло, специи и свежие травы». По мнению авторов, «результатом может стать снижение нежелательных эффектов и необходимости в дорогих лекарствах».

е) При ХБП С3б-С5 без симптомов белково-энергетической недостаточности (БЭН), для уменьшения уремии, ацидоза и снижения скорости прогрессирования почечной недостаточности рекомендовано ограничение потребления белка (прежде всего, животного, в пользу растительного) в количестве менее 0,8 г/кг массы тела в сутки, при тщательном контроле калорийности пищи (30-35 ккал/кг/сутки), достаточного поступления калия, натрия, кальция, фосфора.

В отдельных исследованиях показана эффективность вегетарианской диеты (при контроле риска ацидоза) для снижения уровня гиперфосфатемии, уремических токсинов, улучшения моторики кишечника.

Кроме того, при хронической болезни почек С3б-С5 без симптомов БЭН следует рассмотреть возможность ограничения потребления белка до 0,3 – 0,4 г/кг/сутки с целью контроля метаболических нарушений и удлинения диализного периода течения хронической болезни почек. В подобном случае для предупреждения развития и прогрессирования белково-энергетической недостаточности показан постоянный прием кетоаналогов аминокислот (кетостерила).

Комментарии

В ряде исследований установлено, что снижение белка в рационе менее 0,8 г/кг/сутки приводило к снижению уровня фосфора, азотемии; торможению прогрессирования хронической болезни почек до этапа терминальной почечной недостаточности.

Низкобелковая диета (белок в рационе 0,3-0,4 г/кг/сутки), как было показано в проведенных исследованиях, уменьшает риск прогрессирования ХБП С4-С5 до начала заместительной почечной терапии. При соблюдении мер профилактики риск развития белково-энергетической недостаточности был невысоким.

Не так давно в одном из докладов итальянских специалистов по питанию пациентов с патологией почек прозвучал тезис о важности обеспечения, прежде всего, достаточной калорийности пищи, что сохраняет у пациентов уровень качества жизни. Что касается пище-

вого белка, то его содержание в рационе, по мнению докладчика, менее значимо. Для этого контингента авторами была предложена так называемая «средиземноморская диета»: морепродукты и оливковое масло.

Актуальность высокого потребления фруктов и цельного зерна (как источника растительного белка) была подтверждена в упомянутом исследовании «Глобальное бремя болезней». В нем приводились цифры смертности при их низком потреблении: нехватка фруктов – причина 2 миллионов смертей в мире; нехватка цельного зерна в рационе – 3 миллиона смертей.

В то же время, в рекомендациях KDIGO по ведению пациентов с ХБП и сахарным диабетом (2020 г.) подчеркнуто, что, при исходном ограничении углеводов, жиров и алкоголя, снижение белка в рационе менее 0.8 г/кг/сутки может привести к угрозе падения калорийности питания, снижения качества жизни, учащения эпизодов гипогликемий среди больных указанного контингента.

Авторами заявлено, что для снижения белка пациентам с ХБП и сахарным диабетом нет достаточной доказательной базы. Кроме того, рост случаев хронической болезни почек и смертности при высоком потреблении мяса, или замедление прогрессирования ХБП на фоне использования фруктов и овощей в рационе – и то, и другое утверждение не доказано клиническими исследованиями.

Очевидно, что решение этих противоречий – в индивидуальном подходе к ведению пациентов с хронической болезнью почек различного генеза, тяжести, степени почечной дисфункции, наличия системных осложнений.

2. Медикаментозные методы лечения ХБП

а) У пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом с нормоальбуминурией рекомендуется использование ингибиторов АПФ для торможения развития и прогрессирования диабетического поражения почек и снижения риска смерти.

Для пациентов с ХБП С1-С5, независимо от наличия сахарного диабета и АГ, показано назначение ингибиторов АПФ или БРА для снижения протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Оптимальная комбинация блокаторов РААС – с блокаторами кальциевых каналов, которые не следует использовать в виде монотерапии.

Необходимо проводить мониторинг, профилактику и коррекцию вероятных побочных эффектов фармакотерапии: гиперкалиемии, снижения СКФ, развития острого повреждения почек.

Комментарии

Показано, что ингибиторы АПФ могут быть более эффективны для нефро- и кардиопротекции у пациентов с хронической болезнью почек. С учетом дозозависимости их антипротеинурического эффекта целесообразно достижение максимально переносимых и рекомендованных дозировок препаратов.

При снижении СКФ более чем на 20% после начала блокады РААС следует (прямая цитата из отечественных «Клинических рекомендаций» 2024 г.) «разобраться с возможными причинами перед решением вопроса о продолжении или отмене этой терапии».

А вот какую тактику блокады РААС препаратами ингибиторов АПФ и БРА предлагают Рекомендации KDIGO (2020):

- блокада РААС препаратами ингибиторов АПФ или БРА замедляет скорость утраты функции почек при сахарном диабете и хронической болезни почек;

- при росте креатинина более 30% в течение 4 недель от начала терапии появляется угроза развития острого повреждения почек.

Дальнейший алгоритм курации пациентов:

- следует исключить другие причины возможного острого повреждения почек: стеноз почечных артерий, низкая фракция выброса при эхокардиографии;

- выполнить коррекцию проводимой терапии – отмена нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков (неясно, почему и то, и другое не было сделано перед началом лечения);

- крайняя мера – снижение дозы или отмена иАПФ и БРА (видимо, когда всё остальное не помогло).

И в заключение – ключевая фраза: «Побочные эффекты и осложнения от использования ингибиторов АПФ и БРА, как и необходимость мониторинга функции почек и уровня калия в крови, имеют меньшее практическое значение, чем их эффективность (!)».

Не могу не вспомнить свою милую подружку из прошлого века; ей тогда было лет пять - шесть и она с детства мечтала стать врачом. К празднику медицинского работника девочка подарила мне картинку – человечков в белых халатах. А внизу написала (тогда еще с

ошибками): «Клянусь лечить людей до последней капли крови»!! Помоему, очень напоминает «Рекомендации» KDIGO нынешнего века...

Но вернемся к отечественным «Рекомендациям». Итак, у пациентов с ХБП С3-С5 и явной протеинурией (более 0,5 г/сутки) следует дополнить лечение пентоксифиллином с целью более выраженного антипротеинурического эффекта и замедления снижения скорости клубочковой фильтрации.

Комментарии

Во многом сходным эффектом обладает нефропротектор сулодексид с возможными внутривенным введением и приемом внутрь, что позволяет использовать его как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Препарат способен инициировать протекцию эндотелия; уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, уровня атерогенных липидов; замедление снижения СКФ.

в) Пациентам с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа рекомендуется включение в терапию ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа или аналогов глюкагоноподобного пептида-1 для снижения риска прогрессирования хронической болезни почек и кардиоваскулярных событий.

При ХБП без сахарного диабета и с уровнем скорости клубочковой фильтрации 20 мл/мин. и более, в дополнение к иАПФ и БРА, также показаны препараты из группы ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа для снижения рисков прогрессирования хронической болезни почек, развития острого повреждения почек, кардиоваскулярной смертности и госпитализаций.

Комментарии

«Глифлозины» блокируют реабсорбцию натрия, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности. В частности, препарат дапаглифлозин (кроме указанных эффектов): снижает артериальное давление и дисфункцию эндотелия; характерны также протекция подоцитов с уменьшением альбуминурии на 43%, поддержка почечной перфузии, снижение массы тела. Может применяться до уровня скорости клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин.

«Глутиды» обладают способностью к нефрокардиопротекции. Представитель этой группы – дулаглутид: снижает уровень артериального давления, альбуминурии; риск кардиоваскулярных ослож-

нений, массу тела; применяется до показателей скорости клубочковой фильтрации не ниже 15 мл/мин. без коррекции дозы.

К этой подгруппе лекарственных препаратов относится знаменитый на весь мир «Оземпик» - «лекарство от ожирения». Он, наряду с основным антидиабетическим действием, действительно способен снижать массу тела. К сожалению, бесконтрольное использование приводит к большому количеству побочных эффектов: внезапной угрожающей гипогликемии, нарушениям зрения; описаны летальные исходы.

г) У пациентов с хронической болезнью почек с артериальной гипертензией и альбуминурией А1-А2 (альбуминурия менее 300 мг/сутки) для уменьшения рисков смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий рекомендовано снижение систолического артериального давления до 130-139 мм рт. ст.

У пациентов с хронической болезнью почек С1-С5, артериальной гипертензией и альбуминурией степени А3-А4 (альбуминурия более или равна 300 мг/сутки), или стойкой протеинурией (более или равна 0,5 г/сутки) для снижения темпов прогрессирования дисфункции почек и риска терминальной почечной недостаточности рекомендовано снижение систолического артериального давления до уровня 120-130 мм рт. ст. и диастолического АД до 80 мм рт. ст. и менее.

У пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией рекомендовано не снижать систолическое артериальное давление до 120 мм рт. ст. и менее.

Комментарии

Позитивные результаты контроля артериального давления при хронической болезни почек в большинстве случаев, как считается, перевешивают риск почечных и других неблагоприятных исходов. Тем не менее, снижение перфузии почек, уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации и рост креатинина крови на фоне интенсивной антигипертензивной терапии наблюдаются в 46% случаев.

И вновь «Клинические рекомендации РФ» (2024 г.) требуют повышенного внимания лечащих врачей к риску гемодинамического повреждения почек на фоне избыточной гипотензии и гипоперфузии органов. Еще одна цитата: «При снижении СКФ более чем на 20% от исходного уровня его причины следует проанализировать с при-

влечением врача-нефролога, а лечение должно быть модифицировано».

д) Для достижения необходимой эффективности лечения артериальной гипертензии и ренопротекции пациентам с хронической болезнью почек С1-С5 возможно использование в комбинированной терапии гидрохлоротиазида или индапамида (при расчетной скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин.); петлевых диуретиков при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

У пациентов с ХБП С1-С3, артериальной гипертензией и альбуминурией А2 и более для снижения артериального давления и уровня потери белка рекомендованы антагонисты альдостерона, длительностью до 3 месяцев (спиронолактон, эплеренон).

Для пациентов с ХБП и СД 2 типа при уровне расчетной скорости клубочковой фильтрации более 25 мл/мин. показано назначение финеренона для снижения риска прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистых событий.

Комментарии

Не так давно в Российской Федерации прошел этап клинических испытаний и внедрен в практику новый антагонист альдостерона - финеренон.

Основные эффекты: действие на гладкомышечные клетки сосудов, эндотелий, кардиомиоциты. Профиль безопасности: отмечено меньше эпизодов гиперкалиемии по сравнению с другими препаратами этой группы. Эффективен для кардио- и нефропротекции при хронической болезни почек, сахарном диабете.

е) При ХБП С1-С5 рекомендовано лечение статинами с целью предупреждения сердечно-сосудистых событий и снижения смертности. На стадии ХБП С3-С5 наиболее эффективны аторвастатин, розувастатин. При использовании пациентами данных препаратов на додиализных стадиях хронической болезни почек лечение может быть продолжено в ходе заместительной почечной терапии.

Для пациентов с ХБП С1-С5, дислипидемией и высоким риском неблагоприятных событий, при недостаточной эффективности или непереносимости терапии статинами, рекомендуется назначение препаратов таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклизипран).

Комментарии

Целесообразность применения статинов определяется их эффектом со снижением сердечно-сосудистых заболеваний (по некоторым данным) на 36% и смертности от всех причин на 26%. Препараты данной группы способны уменьшать просвет щелевой мембраны со снижением потери альбумина и белка, восстановлением фильтрационного барьера в структуре гломерулярной базальной мембраны. В рамках кардиопротекции статины снижают уровень провоспалительных моноцитарных цитокинов, атерогенных липидов, риск тромбозов.

Следует определять активность печеночных трансаминаз до начала приема препаратов (возможна гепатопатия в качестве побочного эффекта). Второе потенциальное осложнение при длительном приеме – рабдомиолиз с развитием миоглобин-индуцированной нефропатии и острого повреждения почек. Рекомендуется контроль ферментов (КФК, ЛДГ), уровня азотемии, суточного диуреза в динамике.

Применение препаратов таргетной терапии целесообразно, если уровень липопротеидов низкой плотности у пациентов с ХБП и ДЛП остается повышенным на фоне приема максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба.

е) Для коррекции ренальной анемии у пациентов с хронической болезнью почек стадий С3-С5Д показано лечение препаратами железа или их сочетанием с эритропоэз-стимулирующими средствами. Критериями эффективности терапии служат: достижение степени насыщения трансферрина железом свыше 20% (20 – 30%) или уровня ферритина в сыворотке крови более 100 мкг/л (100 – 500 мкг/л); увеличение показателей гемоглобина крови или предупреждение его снижения; возможность минимизации дозировки препаратов эритропоэтина.

Показанием для неотложного начала терапии сочетанием препаратов железа и эритропоэтина должен служить уровень гемоглобина у пациента менее 90 г/л.

Предпочтительны препараты железа с внутривенным введением (Венофер, Космофер, Феринжент и др.); однако риск аллергических реакций и эпизодов гипотонии (по сравнению с пероральными средствами) увеличен при этом в 3,56 раза. Кроме того, абсолютный риск

реакций на введение составляет 24 эпизода гипотонии на 1000, при пероральном приеме – 7 на 1000.

У пациентов с ХБП С3-С5Д целевой диапазон уровня гемоглобина составляет 100 – 120 г/л; следует избегать повышения гемоглобина более 120 г/л с целью уменьшения возможных неблагоприятных эффектов.

Проведение гемотрансфузий ограничено urgentными показаниями и случаями неэффективности (или непереносимости) лечения препаратами эритропоэтина и железа.

Наряду с используемыми эритропоэз-стимулирующими средствами, при лечении ренальной анемии может применяться препарат Роксадустат, усиливающий выработку ЭПО за счет воздействия на рецепторы эритропоэтина в клетках-предшественниках эритроцитов.

Комментарии

В настоящее время почечная анемия рассматривается в качестве третьего патогенетического компонента при формировании «кардиоренального анемического синдрома».

Достоверно влияют на развитие анемии при ХБП:

- уровень альбуминурии; протеинурии;
- скорость клубочковой фильтрации;
- среднее артериальное давление;
- состояние тубулоинтерстиция (раньше и в большей степени, чем клубочков).

Анемия является доказанным независимым фактором риска смерти от любой причины, риска сердечно-сосудистых осложнений. Наличие анемии значительно ускоряет темпы прогрессирования хронической болезни почек вплоть до терминальной почечной недостаточности; усугубляет течение застойной сердечной недостаточности с ростом кардиоваскулярных осложнений (особенно в группах риска), числа госпитализаций; ухудшает качество жизни пациентов.

Альтернативой внутривенных введений (при анемии средней тяжести) может служить раствор железа для приема внутрь (Ферлатум). При этом побочные эффекты, в отличие от парентеральных препаратов железа, встречаются очень редко (в основном, при высоких дозах), и проявляются, как правило, в виде преходящих желудочно-кишечных расстройств.

Заключение и выводы

Знания этиологии, факторов риска, патогенеза, клиники и диагностики хронической болезни почек необходимы для врачей всех специальностей; не только для нефрологов, но и врачей общей практики, терапевтов, которые впервые встречаются с пациентами в амбулаторных условиях.

Именно для них в «Клинических рекомендациях» 2024 года предлагается алгоритм ранней диагностики хронической болезни почек, в основу которого положены её основные диагностические маркеры – оценка уровня альбуминурии или протеинурии в моче, а также определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (по современной формуле СКД – EPI).

Представлен также широкий перечень методов и средств немедикаментозного и медикаментозного лечения пациентов с наличием хронической болезни почек различных стадий.

Литература, использованная для подготовки лекции:

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. – Режим доступа: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/%D0%9A%D0%A0_%D0%A5%D0%91%D0%9F_%D0%BE%D1%82_10.06.2024.pdf?ysclid=lzbu6fwfh226376433"226376433](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/%D0%9A%D0%A0_%D0%A5%D0%91%D0%9F_%D0%BE%D1%82_10.06.2024.pdf?ysclid=lzbu6fwfh226376433) (дата обращения 03.08.2024).
2. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова и др. М., 2020.
4. Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.1. СПб, 2019.
5. Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.2. СПб, 2021.

Рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.
2. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.

Нефротический синдром

«Врач при лечении больного уподобляется штурману, прокладывающему курс между мелями трусости и скалами безрассудства».

Древнегреческий афоризм

Введение

Нефротический синдром традиционно отражает как высокую активность нозологической формы патологии почек, так и морфологический ее критерий: выраженное повреждение структур гломерулярной базальной мембраны, прежде всего, подоцитарных эпителиальных клеток. Именно этот локус повреждения и обуславливает массивную протеинурию – ключевой диагностический критерий нефротического синдрома.

Одно из первых описаний нефротического синдрома и протеинурии принадлежит Парацельсу (1527 г.) во время лекции, прочитанной им в Базеле. «Почки обрабатывают пищу, уже измененную желудком и печенью. Их основной продукт – белое вещество, подобное молоку. Если почки неспособны к его переработке, то оно выделяется с мочой». И далее: «Я наблюдал нищего, выделявшего молоко в мочу, что подорвало его силы и через пять лет привело к смерти».

В 1764 г. Доменико Котуньо открыл альбуминурию у больного с «водянкой»; описал 28-летнего солдата с 4х-дневной малярией и массивными отеками, возникшими через пять дней после дебюта заболевания, со снижением диуреза. На фоне мочегонной терапии диурез у него составил 12 пинт (6 литров) за ночь.

В 1827 году основоположник современной нефрологии Ричард Брайт выполнил первое клинико-морфологическое описание больных с картиной нефротического синдрома и поражением почек, сердца и массивной протеинурией.

Роберт Кристисон (1829-30 гг.) предположил, что «протеинурия имеет источником сыворотку» и ведет к гипоальбуминемии и гиперлипидемии.

Как пишет С.И. Рябов (2013), «понятие о нефротическом синдроме введено в клиническую практику W. Nonnenbruch в 1942 году».

Однако Е.М. Тареев в монографии «Анемия брайтиков» в 1929 году описал «... очерченный в клинике нефротический синдром», подчеркнув его морфологические особенности: «...характерны дегенеративные изменения не только канальцев, но и клубочков».

Предоставим слово Борису Ильичу Шулуто, выразившему свое отношение к проблеме нефротического синдрома.

«Есть один синдром, при описании которого еще никто не рискнул поставить все точки над і».

И далее он же: «Уникальность состояния, именуемого «нефротический синдром», состоит в том, что он возникает практически при любом почечном заболевании».

Определение

Нефротический синдром (НС) – симптомокомплекс, включающий следующие компоненты:

а) обязательные – протеинурия (суточная потеря белка 3,5 г/сутки и более), гипоальбуминемия менее 30 г/л, периферические и/или полостные отеки;

б) факультативные – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфибриногенемия, иммуносупрессия со снижением концентрации IgG.

Наряду с нарушениями белкового и жирового обменов, часто наблюдаются гиперкоагуляция (за счет потери с мочой естественных антикоагулянтов) и гипокальциемия (на фоне нарушений канальцевой реабсорбции).

Приведем точку зрения Б.И.Шулуто: «Это определение не отражает существа процесса, его структурной основы и характеризует нефротический синдром лишь по внешним признакам».

Эпидемиология. Этиология

Среди основных форм первичного НС выделяются идиопатическая мембранозная нефропатия (частота НС – 65% случаев), болезнь минимальных изменений (НС свыше 70%), фокальный сегментарный гломерулосклероз (НС около 70%).

Кроме того, нефротический синдром широко распространен при первичном (до 80%) и вторичном (в 70%) амилоидозе почек; мемб-

ранопролиферативном гломерулонефрите (до 70%); быстро прогрессирующем ГН (30%). В клинике вторичных заболеваний клубочков нефротический синдром характерен для инфекционного эндокардита (до 30%), HCV-, HBV - ассоциированного ГН (до 25%), IgA – васкулита (до 50%), активного волчаночного нефрита класса III-IV (в 40% случаев).

Этиология вторичного нефротического синдрома:

- новообразования (лимфогранулематоз, лимфомы, миеломная болезнь, карциномы),
- действие нефротоксичных декарств (нестероидные противовоспалительные средства, пеницилламин, героин, антибиотики, витамины и др.), укусы насекомых, змеиный яд;
- бактерии (возбудители эндокардита, сифилиса, туберкулеза; вирусы хронических гепатитов «В», «С», герпеса; малярия);
- нефропатия беременных, наследственная болезнь Фабри; злокачественная АГ; тромбозы сосудов почек; серповидно-клеточная анемия, алкоголизм.

Классификация

Нефротический синдром классифицируется по этиологии, клиническим формам, степени тяжести, течению и наличию осложнений.

Выделяют следующие варианты нефротического синдрома:

I. По этиологии

1. Приобретенный.

- а) первичный (идиопатический) - при заболеваниях клубочков;
- б) вторичный - при диффузных заболеваниях соединительной ткани (СКВ и др.), амилоидозе, тромбозе почечных вен, опухолях, инфекционных заболеваниях и т.д.

2. Наследственный – при периодической болезни;

3. Врожденный – так называемый финский тип.

II. По времени возникновения

1. Ранний – нефротический синдром, появляется в течение нескольких месяцев от начала заболевания.

2. Поздний - нефротический синдром возникает в течение нескольких лет от начала заболевания, указывает на его обострение.

3. Терминальный – развивается у больных с терминальной стадией почечной недостаточности.

III. По клиническим проявлениям

1. Полный – массивная протеинурия (до 3,5 г/сутки и более) в сочетании с отеками, гипоальбуминемией, гипопроteinемией, гиперлипидемией.

2. Неполный – массивная протеинурия ± другие признаки.

IV. По течению

1. Эпизодический

2. Рецидивирующий

3. Персистирующий – нефротический синдром сохраняется до двух и более лет:

а) с регрессией;

б) стабильный;

в) прогрессирующий (с исходом в ПН).

V. По реакции на стероидную терапию

1. Стероидочувствительный

2. Стероидозависимый

3. Стероидорезистентный.

VI. По наличию или отсутствию осложнений.

VII. Отдельные формы нефротического синдрома:

1. Ятрогенный (соли золота, пеницилламин, НПВС, хлорпропамид, ингибиторы АПФ);

2. Паранеопластический (злокачественные лимфомы, рак легкого, молочной железы, желудка);

3. Параспецифический (при туберкулезе).

Причины возникновения

Различают врожденный и приобретенный нефротический синдром:

а) *Врожденный НС* вызывают: врожденные вирусные инфекции (цитомегаловирус, ВИЧ, парвовирус) и мутации генов (семейные наследственные заболевания).

б) *Приобретенный нефротический синдром*

- первичный, вторичный.

По степени тяжести:

- легкой тяжести (альбумины сыворотки 25-30 г/л;

- умеренной тяжести (альбумин 20-25 г/л);

- тяжелый (альбумин менее 20 г/л).

По течению:

- циклическое (эпизоды нефротического синдрома с полными ремиссиями – спонтанными или медикаментозными);
- рецидивирующее (частые рецидивы с короткими ремиссиями).

Патогенез

Протеинурия как основной симптом нефротического синдрома развивается за счет нарушения проницаемости клубочкового фильтрационного барьера, возникающего при повреждении его компонентов: эндотелия почечных капилляров, гломерулярной базальной мембраны и подоцитов.

Эпителиальные клетки базальной мембраны - подоциты играют важную роль в функционировании барьерной функции клубочков: стабилизируют ГБМ, противодействуя высокому фильтрационному давлению, обеспечивают селективность фильтрационного барьера базальной мембраны по заряду и размеру белковых молекул. Идентифицированы подоцитарные белки, генетические мутации которых приводят к возникновению приобретенного и врожденного нефротического синдрома. К ним относятся структурные протеины - нефрин, подоцин, синаптоподин, тетраспанин, альфа-актинин, дистрогликан и др.

Механизмы развития нефротического синдрома подразделяются на иммунные, являющиеся ключевыми в патогенезе большинства гломерулопатий, и неиммунные, связанные с непосредственным нарушением фильтрационного барьера клубочков.

На фоне нарастающей потери альбумина и белка снижается онкотическое давление плазмы крови с развитием отеков, угрожающей гиповолемии. Неадекватная активация системы «ренин – ангиотензин - альдостерон» (РААС) сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями, задержкой натрия и жидкости.

Активно обсуждается роль различных факторов проницаемости в патогенезе нефротического синдрома (в частности, сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF; протеазы – гемопексин; интерлейкин-13, участвующий в стимуляции иммунного ответа, и др.).

Массивная протеинурия, как ведущий диагностический маркер нефротического синдрома, способна также непосредственно участвовать в его патогенезе за счет активации эпителиоцитов проксималь-

ных канальцев. Показано нефротоксическое действие альбумина, трансферрина, белков из системы комплемента. Под влиянием избытка белка, профильтровавшегося из клубочков, клетки тубулярного эпителия за счет трансформации приобретают воспалительный характер с повышением синтеза провоспалительных и ростовых цитокинов, адгезивных молекул, вазоактивных пептидов и других медиаторов.

Следует отметить, что сравнительно большие потери канальцевого белка Тамма-Хорсфалла, а также белка Бенса Джонса не приводят к развитию нефротического синдрома.

Важную роль в реализации нефротоксических эффектов протеинурии играют моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1), трансформирующий фактор роста-бета и др. Под их влиянием в интерстиции растет количество клеток-мигрантов: моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, активно продуцирующих медиаторы воспаления и фиброза тубулоинтерстиция с повреждением эндотелия перитубулярных капилляров.

Эпителиоциты канальцев под воздействием протеинурии синтезируют ангиотензин-II, также участвующий в профиброгенных эффектах за счет стимуляции воспалительных и ростовых медиаторов в зоне тубулоинтерстиция.

Борис Ильич Шулуток, обсуждая «многоликий» патогенез нефротического синдрома, приводит любопытные данные S. Fellner e. A. (1987) о повреждении гломерулярной базальной мембраны и деструкции подоцитов с наличием в ГБМ и в мезангии клубочков кристаллов кальция при отсутствии депозитов иммуноглобулинов. Он же добавляет, говоря о развитии нефротического синдрома при самых различных состояниях, что «за стереотипными схожими реакциями стоят тонкие механизмы, недоступные нам сегодня».

Особенности формирования нефротического синдрома при некоторых гломерулопатиях

Мембранозная нефропатия

Иммунная природа нефротического синдрома прослеживается при идиопатической мембранозной нефропатии. Для нее характерны отложения депозитов, содержащих иммунные комплексы, под ножковыми отростками подоцитов. В составе комплексов представлены

антигены клубочков, в том числе трансмембранный рецептор фосфолипазы A2, и аутоантитела, преимущественно класса IgG4, формирующие в субэпителиальном пространстве мембраноатакующий комплекс C5b-9 на фоне активации системы комплемента. Следствием становится очаговое или диффузное повреждение большинства компонентов фильтрационного барьера.

Возможно также участие клеточного иммунитета в развитии нефротического синдрома при мембранозной нефропатии, прежде всего, с активацией Т-лимфоцитов и ростом синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкины-4,10,13,18), участвующих в нарушениях гломерулярной базальной мембраны и подоцитов.

Болезнь минимальных изменений

Данный вариант гломерулопатии отличается патогенетической ролью нарушений Т-клеточного звена иммунитета с продукцией лимфоцитами циркулирующего фактора, повреждающего щелевые диафрагмы между малыми отростками подоцитов. При этом отсутствуют иммунокомплексные механизмы патогенеза, что подтверждается комплексными морфологическими исследованиями.

Нефротический синдром развивается за счет генетически детерминированных изменений структурных белков щелевой диафрагмы базальной мембраны клубочков и цитоскелета подоцитов. Показано снижение содержания в подоцитах протеинов (альфа- и бета – дистрогликанов), участвующих в сцеплении подоцитарных клеток с поверхностью базальной мембраны, Потеря подоцитов сопровождается клинико-лабораторными признаками обострения заболевания с ростом проявлений нефротического синдрома.

Еще одним обсуждаемым механизмом патогенеза может быть появление в подоцитах трансмембранного белка CD80 с нарастанием уровня протеинурии. К этому могут приводить циркулирующие цитокины, микробные токсины, аллергические компоненты на фоне функциональной недостаточности Т-регуляторных клеток.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)

Выявлены генетические дефекты структурных белков подоцитов, прежде всего, нефрина и подоцина, ассоциированные с неблагоприятным течением нефротического синдрома, резистентного к лечению.

Основное место в развитии нефротического синдрома при первичном ФГС занимают повреждения подоцитов при воздействии циркулирующих факторов проницаемости, продуцируемых в результате дисрегуляции Т-клеточного звена иммунитета. Обсуждается, в частности, роль кардиотропиноподобного цитокина из семейства ИЛ-6 (концентрация у пациентов с ФГС в 100 раз повышена); растворимого рецептора к урокиназе (содержание повышено у 2/3 пациентов); гемопексина (протеаза, вызывает в эксперименте повреждение ножек подоцитов).

При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора подоциты погибают, теряют связь с базальной мембраной с оголением ее участков. В этих зонах гломерулярная базальная мембрана (в силу высоких адгезивных свойств) срашивается с капсулой Боумена-Шумлянского, где и образуются первичные очаги склероза (в некоторых сегментах отдельных клубочков). В итоге формируется глобальный гломерулосклероз и фиброз интерстиция. Кроме того, подоциты в ходе повреждения способны приобретать свойства фибробластов и участвуют в синтезе экстрацеллюлярного матрикса, ускоряя процесс развития склероза.

Морфологические исследования нефробиоптатов обнаруживают также формирование и отложение иммунных комплексов, содержащих IgM и С3-фракции комплемента, на гломерулярной базальной мембране и в мезангиальной ткани.

Наиболее тяжелые формы нефротического синдрома свойственны одному из клинико-морфологических вариантов ФГС (11% всех форм) – коллабирующей гломерулопатии. Развивается вследствие изменений дифференцировки подоцитов с появлением маркеров пролиферации и эпителиальных макрофагов. При этом наблюдается выраженная пролиферация подоцитарных клеток с разрывами гломерулярной базальной мембраны и образованием клеточных полулуний; коллапс капиллярных петель всего клубочка. Быстрое развитие тотального нефросклероза приводит к формированию терминальной почечной недостаточности в среднем через 15 месяцев, трехлетней выживаемости пациентов в 33%.

Морфология нефротического синдрома. При иммунофлюоресцентной микроскопии возможно обнаружение депозитов иммунных комплексов на гломерулярной базальной мембране.

Наблюдается дистрофия канальцев с накоплением альбумина и липидов в цитоплазме тубулярного эпителия.

Наиболее характерные изменения в рамках группы подоцитопатий выявляются при электронной микроскопии. К ним относятся: гипертрофия и вакуолизация подоцитов, слияние ножковых отростков, диффузное уплощение ножек; отслойка подоцитов с оголением участков гломерулярной базальной мембраны; синехии (сращения) базальной мембраны клубочков с капсулой Боумена-Шумлянского.

Клиника нефротического синдрома

Типичные жалобы: общая слабость, появление отеков (периферических, полостных), одышка, снижение диуреза, тошнота, рвота, поносы. Клиническая картина, как правило, формируется постепенно, но в ряде случаев (в частности, при болезни минимальных изменений) – быстро и внезапно.

При сборе анамнеза проводится поиск признаков исходной первичной патологии почек, возможных причин вторичного нефротического синдрома (системные и хронические воспалительные заболевания, инфекции, опухоли и др.); оценивается семейный анамнез.

При объективном исследовании выявляются периферические (плотные, непроходящие в течение ночи) и/или полостные отеки: асцит, гидроторакс, гидроперикард; тенденция к артериальной гипотонии на фоне гиповолемии.

Лабораторные исследования: в моче определяются протеинурия (суточная потеря белка до 3,5 г/сутки и более), иногда в сочетании с гематурией; в анализе крови – рост СОЭ, лейкоцитоз, анемия. В биохимическом анализе крови – снижение уровня альбумина менее 30 г/л, общего белка менее 60 г/л; рост общего холестерина, ЛПНП, С-реактивного белка, фибриногена. Наблюдаются также лабораторные признаки гиперкоагуляции, вторичного иммунодефицита.

Инструментальные исследования: ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, компьютерная томография.

Нефротический синдром служит одним из основных показаний к выполнению диагностической нефробиопсии.

Осложнения нефротического синдрома

1. *Гиповолемический шок* («нефротический криз»): резкое падение объема циркулирующей крови вследствие снижения онкотического давления.

Факторы риска:

- потеря жидкости и натрия;
- лихорадка;
- артериальная гипотензия.

Клиника: исходная клинико-лабораторная картина нефротического синдрома; головокружение, слабость, тошнота, рвота, боли в животе вплоть до «острого живота»; массивные отеки, резистентные к диуретикам; угрожающая артериальная гипотензия; снижение диуреза; в ряде случаев – болезненная мигрирующая эритема на боковых поверхностях передней брюшной стенки и бедрах.

Лечение: мероприятия неотложной помощи выполняются в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии персоналом отделения, с участием врача-нефролога и включают отмену диуретиков, восполнение объема циркулирующей крови плазмой крови (менее эффективен раствор альбумина; антикоагулянты (фраксипарин), антикининовые средства (пармидин – при доступности препарата).

2. Тромбоз и тромбоземболия почечных артерий

Факторы риска:

- злокачественная опухоль с паранеопластической тромбофилией;
- системный атеросклероз с поражением почечных артерий;
- фибрилляция предсердий (при отсутствии антикоагулянтной терапии);
- сепсис, инфекционный эндокардит; травма сосудов почек.

Клиника: внезапная олигоанурия, выраженный и некупируемый подъем артериального давления; азотемия, резкое/нарастающее снижение скорости клубочковой фильтрации; гиперкалиемия; признаки необратимого повреждения почечной ткани (боль в пояснице, гематурия/макрогематурия, лихорадка, потеря массы тела, нарастание уровня лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка в крови).

Диагностика: общие, биохимические анализы крови, коагулограмма, концентрация D-димера крови; ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография почек, компьютерная томография, МРТ с контрастом (выявление зоны инфаркта, обеднения кровотока); эхокардиография (при фибрилляции предсердий).

Лечение: оказание неотложной помощи в условиях ангиохирургического стационара; принципы – антикоагулянты, антиагреганты, тромболизис; лечение осложнений (преренальное острое повреждение почек, гиперкалиемия).

Прогноз: смертность в течение первых 30 дней – в 12% случаев; у 50% пациентов удастся восстановить функцию почек (полностью или частично).

3. Тромбоз почечных вен

Этиология:

- персистирующий нефротический синдром (до 30% случаев);
- наследственная патология системы свертывания;
- первичные или вторичные тромбофилии (антифосфолипидный синдром);
- злокачественные опухоли;
- острый панкреатит (с панкреонекрозом);
- беременность и послеродовый период, осложненные тромбозом вен малого таза;
- воспалительные заболевания кишечника;
- тупая травма живота.

Клиника: боль в пояснице (по типу почечной колики); быстрое увеличение размеров пораженной почки; гематурия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, рост креатинина крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня ЛДГ.

Диагностика: общие, биохимические анализы крови, коагулограмма, концентрация D-димера крови; ультразвуковое исследование, УЗ доплерография почек, компьютерная томография, МРТ (структурные маркеры - увеличение размеров почки, обеднение кровотока, снижение эхогенности паренхимы, тромбы в почечных венах); «золотой стандарт» диагностики – селективная венография.

Лечение: мероприятия неотложной помощи выполняются в ангиохирургическом стационаре; принципы – антикоагулянты, антиагреганты; тромболизис – применяется при неэффективности гепарина, двустороннем тромбозе почек, развитии ОПП, большом и/или растущем тромбе с риском формирования тромбоемболов, выраженном резистентном болевом синдроме; лечение осложнений (ОПП, гиперкалиемия).

Прогноз: неблагоприятен в связи с крайне высоким риском рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболий других локализаций.

Профилактика тромбозов

Проводится при:

- альбумине крови менее 20-25 г/л;
- протеинурии более 10 г/сутки;
- индексе массы тела свыше 35 кг/кв. м;
- сердечной недостаточности IV ФК;
- недавних ортопедических или абдоминальных операциях;
- длительной иммобилизации.

Противопоказания к профилактике антикоагулянтами:

- геморрагический диатез;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Дозы при профилактике:

- гепарин 5 тыс. ЕД дважды в день подкожно;
- снижение дозы или отмена при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

4. *Инфекции* (в том числе на фоне иммуносупрессивной терапии): бактериальные, вирусные, грибковые. Диагностика и лечение проводятся по имеющимся стандартам и рекомендациям по оказанию медицинской помощи.

При высоких дозах глюкокортикостероидов, цитостатиков, ритуксимаба у пациентов с нефротическим синдромом возможно профилактическое назначение триметоприма-сульфаметоксазола.

Принципы лечения нефротического синдрома

Немедикаментозная терапия

а) Ограничение соли в рационе менее 5 г/сутки (снижение натрия менее 2 г/сутки).

б) Потребление белка 0,8 – 1,0 г/кг массы тела/сутки при высокой протеинурии; возможна временная растительная диета. При расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. и протеинурии нефротического уровня белок в рационе пациентов должен составлять 0,8 г/кг массы тела/сутки; при этом рекомендуется не снижать потребление белка менее 0,6 г/кг/сутки.

в) При наличии гиперлипидемии показано терапевтическое изменение образа жизни; назначение статинов (наиболее эффектив-

ны аторвастатин, розувастатин) с оценкой результатов через 4 – 12 недель по уровню липидов натощак.

Не использовать фибраты в связи с возможностью прямого токсического действия на почки.

Принципы медикаментозной терапии

а) Применение глюкокортикостероидов и цитостатиков при достоверной диагностике морфологического варианта заболевания почек.

б) Предупреждение осложнений нефротического синдрома, своевременная их диагностика и купирование.

в) Уменьшение отеков, коррекция артериальной гипертензии с помощью симптоматических средств.

1. Глюкокортикостероиды (ГКС)

Ph. S. Hench - руководитель отделения ревматических болезней в клинике братьев Мейо с 1928 г.; в 1948 – 1949 гг. под его руководством впервые внедрены в клиническую практику препараты кортизона, что принципиально изменило течение заболеваний.

За прошедшие годы благодаря применению ГКС удалось снизить смертность от нефротического синдрома у взрослых с 67% до 3%; частота ремиссий у детей достигла 80-90%.

Классификация ГКС по биологическому T1/2 (часы)

а) ГКС короткого действия

- гидрокортизон

б) ГКС действия средней продолжительности

- преднизолон;

- метилпреднизолон.

в) ГКС длительного действия

- дексаметазон;

- бетаметазон;

- триамсинолон.

Механизмы действия

Основные иммунные эффекты:

- уровень эндотелиальных клеток: угнетение активности провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6); рецепторов эндотелина, циклооксигеназы-2; клеточных молекул адгезии; стабилизация сосудистой проницаемости;

- моноциты, макрофаги, нейтрофилы: подавление активности и миграции в зону воспаления; синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6);

- лимфоциты: лимфопения, снижение синтеза провоспалительных цитокинов, подавление функции Т-лимфоцитов; угнетение В-лимфоцитов и синтеза антител;

- эозинофилы: подавление миграции в зону воспаления;

- фибробласты: подавление пролиферации и синтеза белка; синтеза металлопротеиназ, ИЛ-6, ИЛ-8.

Неиммунные механизмы ГКС

Наличие прямого воздействия ГКС на структуру и функцию подоцитов, в том числе за счет наличия на этих клетках кортикостероидных рецепторов. Прямое стимулирование данных рецепторов может приводить к ряду позитивных эффектов: прямой защите подоцитов в условиях гломерулярного повреждения, усилению их репарации (за счет повышения синтеза структурного белка – нефрина), восстановлению функции фильтрационного барьера гломерулярной базальной мембраны.

2. Цитостатики

а) Ингибиторы кальциневрина: циклоспорин «А», такролимус.

Подавляют активность внутриклеточной серин-треонин-фосфатазы лимфоцитов (кальциневрина); обратимо ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов с блокадой синтеза ИЛ-2 и цитотоксических клеток.

Способны восстанавливать структуру и функции подоцитов, защищая внутриклеточный белок синаптоподин за счет ингибирования подоцитарного кальциневрина; предохраняют от дефосфорилирования другой белок подоцитарного цитоскелета - кофилин.

Служат препаратами первой линии при лечении нефротического синдрома, вызванного подоцитопатиями; особенно при наличии рефрактерности к ГКС, их непереносимости, противопоказаний (сахарный диабет, тяжелый остеопороз, психические расстройства). Комбинация ингибиторов кальциневрина и небольших доз ГКС позволяет уменьшить количество рецидивов нефротического синдрома.

Сравнительный анализ показывает, что при сходной фармакологической активности такролимус обладает меньшей нефротоксичностью, чем циклоспорин.

б) Алкилирующие соединения: циклофосфан.

Воздействуют на ДНК, РНК с блоком пролиферации лимфоцитов, преимущественно, В-клеток. Подавляют синтез иммуноглобулинов, антител, циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов. Влияет на все фазы клеточного цикла, в том числе и на покоящиеся клетки. Активно метаболизируется в печени, проникает через плаценту.

Широко используется в лечении нефротического синдрома, особенно при стероидорефрактерности и стероидозависимости, наличии токсических эффектов ГКС.

в) Микофенолата мофетил.

Угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, продукцию антител за счет ингибиции синтеза нуклеотидов в клетках. Снижает синтез ряда цитокинов (в частности, MCP-1; важного фактора хемотаксиса моноцитов и макрофагов).

Обладает антифибротическим действием, за счет подавления некоторых факторов роста, коллагена I-го и III-го типов в почечных клубочках; участвует в ингибировании апоптоза подоцитов. Характерна низкая токсичность к клеткам костного мозга, кишечника и др.

г) Ритуксимаб

Генно-инженерный биологический препарат, моноклональное антитело к В- лимфоцитам с лизисом клеток, возможна ранняя и полная эрадикация клона В-лимфоцитов; участвует в снижении активности Т-лимфоцитов. Применяется в лечении НС с 2004 г.

Способен улучшать метаболизм подоцитов, стабилизировать их актиновый цитоскелет, снижает уровень протеинурии. Является одним из самых безопасных современных препаратов при лечении стероидозависимого и часто рецидивирующего нефротического синдрома.

Близок к ритуксимабу по механизму действия офатумумаб – гуманизированное моноклональное антитело против В-лимфоцитов; с перспективными результатами клинических испытаний.

Адалимумаб в лечении нефротического синдрома: человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа, концентрация которого в крови, моче и почечной ткани возрастает при некоторых подоцитопатиях. Препарат снижает проницаемость фильтрационного барьера к белку и уровень протеинурии.

Ведется разработка препаратов моноклональных антител, нейтрализующих предполагаемый циркулирующий фактор проницаемо-

сти, который, вероятно, имеет ключевое значение в индуцировании протеинурии при нефротическом синдроме.

Принципы и методы применения

• Глюкокортикостероиды

Показания:

- высокая активность заболеваний клубочков (хронических, быстро прогрессирующих);
- высокая воспалительная активность вторичных заболеваний клубочков при ревматологических заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.);
- наличие в клинической картине «больших» синдромов (нефротический, острый нефритический, синдром быстро прогрессирующей почечной недостаточности);
- тубулоинтерстициальные нефриты с иммунопатологическим генезом и высокой активностью.

Противопоказания:

- неэффективный контроль артериальной гипертензии;
- тяжелые инфекции (кроме септического шока, туберкулезного менингита);
- терминальная почечная недостаточность.

Предостережения: с осторожностью используется при циррозе печени, застойной СН, язве желудка и 12-перстной кишки, язвенном колите, сахарном диабете, остеопорозе, амилоидозе, вторичных нефропатиях при опухолях, глаукоме, катаракте.

Побочные эффекты:

- угнетение функции надпочечников;
- остеопороз (в 30-50% случаев);
- миопатии, миокардиодистрофия;
- артериальная гипертензия;
- задержка натрия и воды, гипокалиемия;
- замедление регенерации тканей;
- стероидные язвы, кровотечения;
- ожирение, жировой гепатоз, синдром Кушинга;
- стероидный сахарный диабет;
- вторичные инфекции;
- тромбозы.

Схемы применения

Пульс-терапия:

- до 1,0 г внутривенно капельно в течение трех дней ежедневно.

Прием внутрь:

- 1-2 мг/кг/сутки в течение 1-2 месяцев утром; сокращение дозы при достижении эффекта;

- альтернирующая терапия при снижении дозы до 20-30 мг/сутки

- прием 40-60 мг через день, длительностью до года.

Варианты ответа на ГКС

а) Стероидочувствительность: достижение эффекта (ремиссия, ремиссия с рецидивами) через 4-8 недель.

б) Стероидозависимость: рецидивы во время лечения, при снижении дозы, через две недели после отмены.

в) Стероидорезистентность: отсутствие эффекта в течение 4 месяцев.

г) Стероидотоксичность: наличие побочных эффектов.

2. Цитостатики

а) Циклоспорин «А», такролимус

Показания: нефротический синдром при подоцитопатиях; профилактика и лечение реакции отторжения при пересадках почек.

Противопоказания: скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин., исходная гепатопатия, тяжелые инфекции, артериальная гипертензия, опухоли.

Побочные эффекты:

- интерстициальный фиброз (хроническая циклоспориновая нефропатия), острое повреждение почек;

- артериальная гипертензия;

- тромботическая микроангиопатия;

- рост гликемии, урикемии, калия, ГЛП.

б) Циклофосфан

Показания: нефротический синдром при подоцитопатиях; стероидозависимость, резистентность к глюкокортикостероидам, стероидотоксичность.

Противопоказания: миелотоксичность, поражение печени, инфекции, кардиомиопатия.

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота, анорексия;

- токсический гепатит;
- лейко/нейтропения;
- кардиомиопатия;
- нарушения репродукции (при суммарной дозе более 20 г).

в) Микофенолата мофетил (ММФ)

Показания: стероидозависимый, резистентный нефротический синдром, люпус-нефрит у взрослых, поддерживающая терапия в сочетании с глюкокортикостероидами.

Противопоказания: гиперчувствительность к ММФ, беременность и лактация.

Побочные эффекты: гастроэнтерит, тошнота, рвота, диаррея; лейкопения, анемия, тромбоцитопения; герпес.

г) Ритуксимаб

Показания: подоцитопатии, болезнь плотных депозитов, волчаночный нефрит; системные васкулиты (в том числе АНЦА-ассоциированные васкулиты).

Побочные эффекты:

- «синдром высвобождения цитокинов» (лихорадка, озноб, бронхоспазм, гипотензия;
- тяжелые инфекции на фоне снижения нейтрофилов/лейкоцитов, гамма-глобулинов.

Стандартные ошибки в ведении пациентов с нефротическим синдромом (С.Г. Боровой):

- необоснованное удаление асцита и плеврального выпота;
- форсирование диуреза с увеличением риска тромбозов на фоне дегидратации;
- избыточная ультрафильтрация;
- необоснованно длительная терапия глюкокортикостероидами, риск осложнений;
- запоздалое назначение цитостатиков.

Заключение

Нефротический синдром – ключевой маркер наиболее тяжелых заболеваний клубочков, объединенных под «флагом» подоцитопатий; относится к так называемым «большим» нефрологическим синдромам. Только перечень возможных причин первичного и вторичного нефротического синдрома занимает в наших руководствах це-

лую страницу, отражая, видимо, недостаточное знание этиопатогенеза.

В настоящее время статистика свидетельствует о крупных успехах в лечении нефротического синдрома, хотя у каждого клинициста всегда на памяти неоднократные случаи неудач, приводящих к переходу пациентов на этап заместительной почечной терапии.

Дальнейшее расширение наших представлений о причинах и патогенезе заболеваний, приводящих к развитию нефротического синдрома, должно влиять на стратегию лечения, позволяя все более эффективно воздействовать на течение и исход.

Литература, используемая при подготовке лекции:

1. Шулуток Б.И. Нефрология. Современное состояние проблемы. СПб, 2002.
2. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова. М., 2020.
4. Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.1. СПб, 2019.
5. Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.2. СПб, 2021.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.

Клинический случай

На клинический разбор представлен пациент Э., 21 год, военнослужащий.

Обратился к врачу (ретроспективно: доктор - недавний выпускник высшего медицинского учебного заведения) с жалобами на отеки лица, нижних конечностей, одышку в покое, головные боли; за последние дни отметил снижение диуреза.

Анамнез болезни: месяц назад пациент перенес острое респираторное заболевание с высокой температурой. Отеки ног появились около двух недель назад, постепенно нарастали. Ранее повышение артериального давления не отмечал.

Анамнез жизни, семейный анамнез – без особенностей.

При объективном обследовании выявлены выраженные плотные отеки лица, нижних конечностей в области голеней и стоп; наличие жидкости в брюшной полости; притупление перкуторного звука и ослабление дыхания в проекции нижних отделов обоих легких. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст.

Выполнены амбулаторные общие анализы крови, мочи. В анализе крови: СОЭ – 36 мм/час, лейкоцитоз 9200; гемоглобин 117 г/л, эритроциты 3,9 млн, тромбоциты 148 тыс. В анализе мочи: относительная плотность 1016, эритроциты 4-8 в п/зрения; белок 16 г/л.

Направлен в стационар; диагноз направления молодого доктора – «острый гломерулонефрит?».

Пациент помещен в нефрологическое отделение, где проведено срочное лабораторное обследование.

Результаты: обнаружена олигурия (диурез 350 мл), креатинин сыворотки крови – 216 мкмоль/л, мочевины 24 ммоль/л; альбумин 19 г/л, общий белок 39 г/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации 34 мл/мин.

Общий анализ крови: скорость оседания эритроцитов 44 мм/час, лейкоцитоз 10 600, тромбоциты 240 тыс., гемоглобин 115 г/л. Анализ мочи: эритроциты 6-8 в п/зрения, гиалиновые цилиндры 1-3 в п/зрения. Суточная потеря белка 7,4 г.

Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: жидкость в брюшной полости до 2,5 л, двусторонний гидроторакс до 0,5 л. Почки симметрично увеличены в размерах (13,3 x 6,0 см), паренхима повышенной эхогенности.

Предварительный диагноз: хронический гломерулонефрит, неуточненный; нефротический синдром, артериальная гипертензия, анемия легкой степени; острое повреждение почек смешанного генеза 2 ст., олигурическая стадия.

К сожалению, стационар не обладал возможностью морфологической верификации заболеваний почек.

В план обследования были включены иммунологические тесты на системные заболевания, гистология кожно-мышечного лоскута; результаты оказались отрицательными.

Проводилась активная инфузионная терапия, использовались мочегонные с постепенным восстановлением диуреза (до 1,4 л, далее – до 3,2 л/сутки), инфузии альбумина; фраксипарин; уменьшена степень артериальной гипертензии (пациент получал лизиноприл из группы ингибиторов АПФ).

После телеконсультации со специалистами специализированного стационара и консилиума врачей назначена базисная терапия: преднизолон 1,0 мг/кг/сутки (всего 70 мг), де-нол, нексимум (в качестве гастропротекторов); в связи с массивными отеками проведено два сеанса ультрафильтрации.

В течение 3-4 недель отмечены положительные клинико-лабораторные изменения: значительно уменьшились периферические и полостные отеки, нормализовалось АД.

Динамика основных показателей

Суточная потеря белка: 5,2 г – 3,3 г – 1,7 г. Альбумин сыворотки крови: 22 г/л – 27 г/л; общий белок 47 г/л – 55 г/л. На фоне восстановления диуреза снизился уровень азотемии: креатинин сыворотки крови 182 мкмоль/л – 132 мкмоль/л; мочевины 20 ммоль/л – 13 ммоль/л.

Начато постепенное снижение дозы преднизолона.

В ходе комплексного лечения достигнута частичная ремиссия нефротического синдрома, купировано острое повреждение почек с положительной динамикой восстановления функции; компенсированы нарушения гемодинамики; суточная потеря белка 0,8 г; альбумин сыворотки крови 29 г/л, общий белок 58 г/л; креатинин 134 мкмоль/л, мочевины 11 ммоль/л.

После стабилизации состояния, для установления окончательного клинико-морфологического диагноза, дальнейшего обследования и лечения пациент авиатранспортом доставлен в специализированный стационар.

При поступлении: жалоб не предъявляет; при объективном обследовании – умеренные отеки в области стоп; наличие жидкости в брюшной и грудной полостях не определяется, артериальное давление на обеих руках 140/85 мм рт. ст.

Анализ мочи: суточная потеря белка – 0,5 г; в общих анализах крови сохраняются повышение СОЭ (до 30 мм/час), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 117 г/л).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: жидкости в брюшной и плевральной полостях нет; почки 11,2 x 5,3 см; экзогенность паренхимы умеренно повышена.

Коагуляционные параметры в пределах нормы, сохраняется минимальная азотемия; противопоказаний к пункции почек нет.

Выполнена диагностическая нефробиопсия.

Результаты морфологического исследования

Световая микроскопия: в материале представлены корковый и мозговой слой ткани почек, всего 24 клубочка, из них склерозированы полностью - 3, частично – 3 (всего 25%). Клубочки увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; с диффузным минимальным расширением внеклеточного матрикса; без признаков мезангиальной и эндокapиллярной гиперклеточности, без формирования полуний.

В 8 клубочках – сегментарный гломерулосклероз в промежуточной стадии (гипертрофия подоцитов, «пенистые» клетки в просветах вовлеченных капилляров, грубые сращения с капсулой).

Очаговое острое повреждение эпителия канальцев с частичной утратой щеточной каймы, просветы канальцев свободны. Мультифокальное тубуло-интерстициальное воспаление с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами. Очаговая умеренная атрофия канальцев с утолщением тубулярной базальной мембраны; очаговый умеренный интерстициальный фиброз (18%).

Стенки артериол и артерий мелкого калибра умеренно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя и субэндотелиального отека.

Иммунофлюоресцентное исследование: в обширных участках сегментарного гломерулосклероза - крупноочаговая экспрессия IgM (4+) и C3-фракции комплемента (4+); в стенках артериол – трансмуральная выраженная экспрессия C3 (3+).

Электронная микроскопия: очаговые дегенерация и отслойка подоцитов, слияние малых ножек, оголение участков гломерулярной базальной мембраны.

Заключение: фокальный сегментарный гломерулосклероз (25%) с умеренным тубулоинтерстициальным фиброзом (18%); полным

гломерулосклерозом (12%) и очаговым острым повреждением эпителия канальцев.

После установления окончательного клинико-морфологического диагноза с достижением ремиссии пациенту продолжена терапия глюкокортикостероидами длительностью до 12 месяцев (для снижения риска возможных обострений) с постепенным снижением дозы преднизолона до поддерживающего уровня.

Обсуждение клинического случая

Дебют заболевания у молодого сохранного пациента (не считая предшествующего острого респираторного заболевания, входящего в перечень факторов риска) проявился классической картиной постепенного формирования развернутого нефротического синдрома.

Сама по себе «постепенность» представляет дифференциально-диагностический маркер, отличающий данный случай от нефротического синдрома при болезни минимальных изменений с внезапным и быстрым развитием ключевого нефротического синдрома.

Следует также отметить в клинике дебют артериальной гипертензии (сложно сказать, насколько это объективно: хоть раз измерить себе АД, даже при утренней головной боли – последнее, чем займется пациент в возрасте 21 года...).

Еще один важнейший критерий, выявленный у пациента при первой встрече, – снижение количества выделяемой мочи: грозный признак острого нарушения функции почек.

И, наконец, цифра, указывающая на уровень исходной потери белка – 16 г/л, отражающая как тяжесть повреждения барьерной функции клубочков, так и возможную высокую активность основной причины нефротического синдрома.

Нельзя не остановиться (уже в который раз!) на первичном диагнозе, установленном молодым врачом при направлении пациента в лечебное учреждение. Могу поспорить, что в ходе обучения наш коллега ни разу не встречался с пациентом, страдающим от острого постстрептококкового гломерулонефрита; прежде всего, в силу крайней редкости данного заболевания в современных условиях.

Не сомневаюсь, что ему неоднократно (на лекциях, клинических занятиях) подчеркивалась эта особенность острого гломерулонефрита, практически исчезнувшего в большинстве развитых стран; ха-

рактизовалась типичная клинико-лабораторная картина: отеки в сочетании с массивной гематурией. Но «воз и ныне там...».

Мы вернемся к обсуждаемому пациенту. Значительная часть неопложных мероприятий была связана с купированием острого повреждения почек – частого осложнения тяжелого нефротического синдрома.

Основные клинические проявления острой почечной дисфункции – синдромы гиповолемии с гипоперфузией почек. Возникает резкое снижение объема циркулирующей крови и почечного кровотока. Ключевая причина – острое снижение онкотического давления на фоне массивной потери белка.

Ретроспективное подтверждение клинического диагноза мы находим в результатах нефробиопсии: «очаговое острое повреждение эпителия канальцев с частичной утратой щеточной каймы; мультифокальное тубулоинтерстициальное воспаление с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами».

Отсутствие признаков острого канальцевого некроза позволило лечащим врачам добиться восстановления нарушенных функций почек консервативными методами, без применения заместительной почечной терапии. Тем не менее, даже при отсутствии признаков хронической болезни почек в анамнезе и благоприятном исходе острого повреждения почек, возможно формирование ХБП в ближайшие годы после перенесенной острой почечной дисфункции.

При обсуждении тактики ведения пациента коллегиально была выбрана инициальная терапия большими дозами глюкокортикостероидов (до 70 мг/сутки), что в итоге и позволило достичь ремиссии.

Несколько слов о результатах морфологического исследования. Что ждет нашего пациента в рамках возможного прогноза? На стороне относительно благоприятного прогноза: молодой возраст с отсутствием коморбидности; только 25% всех клубочков с полным или частичным склерозированием; умеренный фиброз интерстиция с площадью 18%; и, наконец, сам факт достижения клинико-лабораторной ремиссии.

Настораживает обширность участков базальной мембраны клубочков с явлениями подоцитопатии (и риском последующих рецидивов). Степень повреждения микрососудов обусловлена наличием трансмуральных депозитов С3-фракции комплемента в стенках артериол.

И как следствие - утолщение стенок и, соответственно, сужение просвета артериол и мелких сосудов, что вполне может стать предиктором дальнейшего прогрессирования артериальной гипертензии.

Следует также учитывать наличие перенесенного острого повреждения почек, включенного в перечень факторов риска прогрессирования хронической болезни почек. Показано, что даже при восстановлении нарушенных функций, в течение 10 лет после этого возрастает частота инсультов, острых коронарных событий; повышается риск сердечно-сосудистых и септических заболеваний, а также прогрессирования почечной дисфункции до этапа терминальной почечной недостаточности.

Нам остается надеяться на врачей, как лечащих, так и наблюдающих за пациентом в амбулаториях; на его молодой возраст и стабильность терапевтических изменений образа жизни.

Гипертоническая нефропатия

(в соавторстве с А.В. Барсуковым)

«Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии можно рассматривать как самую распространенную в популяции хроническую нефропатию»

Академик РАН Н.А. Мухин

Введение

В 2002 году профессор Борис Ильич Шулуток выпустил Руководство «Нефрология. Современное состояние проблемы». Автор и сегодня, через много лет, неоднократно обращается к нему при решении профессиональных задач, касающихся в том числе сосудистых нефропатий. Причина проста: мой учитель посвятил этому разделу нефрологии и терапии в целом многолетние научные и клинические изыскания, в ряде случаев значительно опережая тогдашние понятия и установки.

И сегодня я с теплом читаю дарственную надпись Бориса Ильича на титульном листе издания: «Сколько лет нас связывает дружба и редкая симпатия!».

В разделе Руководства «Вторичные нефропатии» обсуждаются, в частности, темы «Гипертоническая болезнь и почки», «О природе гипертензивного нефросклероза». Автор уверен, что представленные здесь материалы не утратили значения в учебном процессе. Для обсуждения современных взглядов на указанные проблемы текст лекции завершается обширными комментариями известного специалиста в данной области, питомца Военно-медицинской академии профессора Антона Владимировича. Барсукова.

В начале основной лекции приведу высказывания Б.И. Шулуток (далее – Б.И.) о своих коллегах и предшественниках; например, о Н.А. Мухине, который «подчеркивает удивительно современное звучание трудов Е.М. Тареева, написанных 70,50 и 30 лет назад». А еще – о кни-

ге Г.Ф. Ланга «Гипертоническая болезнь» (1950): «Там есть всё, это описано так подробно, так современно, что абсолютно не чувствуется разница во времени».

На мой взгляд, эти слова с полным основанием могут быть адресованы и самому Б.И. Шулуто.

Он подчеркивает актуальность проблемы; приводит европейские данные, что за 20 лет артериальная гипертензия (АГ) как причина терминальной почечной недостаточности обнаруживается в 7-13% случаев.

Патогенез. Морфология

Анализ изменений сосудистой системы почек имеет, по мнению Б.И., исключительно важное значение. «До сих пор приходится доказывать, что без предшествующей структурной перестройки сосудов гипертензия не могла бы состояться». И далее: «Этиология (генетический дефект) и патогенез (дефект сосудистой артериальной системы) эссенциальной АГ закладываются до рождения будущего пациента». Все остальные факторы (активизация РААС, задержка натрия и т.д.) только реализуют процессы, обеспечивающие закрепление АГ.

Борис Ильич, будучи прекрасным морфологом, подчеркивает роль клеток почечного интерстиция. Им «принадлежит важнейшее место в морфогенезе раннего склероза мозгового слоя»; при этом Б.И. ссылается на свои результаты описания подобных изменений у молодых гипертоников. Только тогда, когда выходит из строя депрессорная система, устанавливается артериальная гипертензия как таковая. При этом участие интерстициальных клеток с деградацией почечной ткани обязательно в любом патологическом процессе, что закладывает основы формирования нефросклероза.

Возможно (по мнению Б.И.), что механизм переключения клеток интерстиция на синтез коллагена и есть тот универсальный механизм, с которым мы сталкиваемся во всех (!) случаях диффузных патологических процессов?

Морфология клубочков почек при АГ

На фоне «мягкой» артериальной гипертензии происходит постепенное утолщение стенки капилляров, изменения эндотелия, дист-

рофия подоцитов, гипертрофия клубочков. При злокачественном течении АГ характерны фибриноидный некроз и тромбоз капилляров с более быстрым исходом в склероз и гиалиноз клубочков.

В дальнейшем развивается утолщение и ишемическое сморщивание стенок капилляров, либо «реактивные» изменения: пролиферация мезангия, деструкция малых ножек подоцитов, увеличение мезангиального матрикса. Степень утолщения базальной мембраны клубочков пропорциональна длительности гипертонии.

В то же время, по данным Г.Ф. Ланга, клиническая и гистологическая граница между доброкачественной и злокачественной формами (фазами) АГ весьма нечеткая; так, при доброкачественной артериальной гипертензии встречаются клубочки с некрозом отдельных петель и реактивными воспалительными изменениями.

Б.И. приводит данные В. Brenner et al. о генетической детерминированности перечисленных вариантов поражения почек при артериальной гипертензии. По данным указанных авторов, в группе обследованных пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией у 56% почки не изменены и лишь в 15% случаев выявляется типичный гипертонический нефросклероз.

Морфология почечных канальцев при АГ

Дистрофические изменения канальцев (преимущественно проксимальных) встречаются уже в первой стадии эссенциальной АГ. Однако их непосредственное участие в повышении артериального давления остается проблематичным.

Изменения интерстиция

Механизмы изменений включают, в частности, важнейшие регулирующие структуры почек: юкта-гломерулярный аппарат, продуцирующий ренин; интерстициальные клетки, вырабатывающие простагландины. Борис Ильич указывает также на существенную роль внутрипочечных нервных структур при артериальной гипертензии, значение различных медиаторов, в частности, дофамина.

Изменения сосудов

Наиболее характерные морфологические признаки артериальной гипертензии – изменения артериол, возникающие еще до закрепле-

ния артериальной гипертензии; при этом Борис Ильич выделяет единый процесс «хронической гипертензивной артериоло-артериопатии». Подтверждены факты наличия повышенной проницаемости эндотелиального барьера при артериальной гипертензии за счет воздействия повышенного артериального давления, влияния системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», оксида азота, электролитных нарушений.

По мнению Б.И., процесс дегенерации сосудов обусловлен не только подъемом артериального давления, но и дополнительными факторами, характерными для заболеваний клубочков, канальцев и других вариантов нефропатий. Следует думать об исключительно сосудистом пути прогрессирования воспалительных патологических процессов в почках. Разрежение сети самых мелких артериальных сосудов при наследственно обусловленных артериальных гипертензиях существенно снижает возможность регуляции кровотока и артериального давления, обеспечивает последующий рост сосудистого сопротивления.

Подводя промежуточный итог рассмотрения патогенеза и морфологии изменений в почках пациента при «артериальной гипертензии с неизвестной этиологией», Борис Ильич указывает на практически значимые трудности при обследовании подобного контингента больных.

Доказательные изменения всех почечных структур при артериальной гипертензии вполне способны к формированию в клинической картине отчетливого мочевого синдрома. По мнению Б.И., трудно поверить в существование «гипертонического нефрита». Вспоминается собственный опыт Автора, начинавшего изучать нефрологию во время существования таких мифов, как «гематурический нефрит, гипертонический нефрит» и ряда других популярных «диагнозов».

И далее – цитата: «Для врача, не слишком искусственного в тонкостях нефрологии, вполне уместен диагноз гломерулонефрита. Даже сделав нефробиопсию, мало кто откажется от нефрологического диагноза: мезангиальная пролиферация, деструкция гломерулярной базальной мембраны, тубулоинтерстициальная реакция, умеренный склероз. Даже если пролиферация мезангия отсутствует, можно поставить диагноз тубулоинтерстициального нефрита».

В связи с этим вспоминается случай из практики «раннего» Б.И. Шулуток. Среди множества призывников, направленных на нефробиопсию для уточнения «почечного» диагноза, участились случаи установления «мезангиопролиферативного гломерулонефрита» по результатам морфологических заключений. Технические сложности и проблемы с оборудованием вынуждали тогда использовать для диагностики преимущественно световую микроскопию, а наличие «нефрита» освобождало призывников от военной службы, которая в то время была, мягко говоря, непопулярна.

Негласное расследование привело к удивительному открытию. Оказывается, некий «специалист» внедрил (похоже, на коммерческой основе) методику искусственного вызывания пролиферации мезангия и других реактивных изменений. Она заключалась в одномоментном приеме двух банок концентрированного молока и 30 (!) сырых яиц вечером перед нефробиопсией! Массивная перегрузка белком вполне могла инициировать соответствующие морфологические признаки.

Клиника. Диагностика

Еще Г.Ф. Ланг писал, что на ранних стадиях гипертонической болезни обнаруживается уменьшение тока крови через почки и нарушение выделительной функции канальцев. На продвинутых этапах артериальной гипертензии «уменьшается фильтрационная функция гломерул». По этому поводу характерна реакция Бориса Ильича: «Наши сегодняшние «открытия» о возникновении и роли гиперfiltrации давно были известны!»

И еще одна цитата на ту же тему: Сергей Григорьевич Боровой - замечательный человек и специалист, более 20 лет работавший главным нефрологом Ленинградской области, мой друг и сослуживец, любил повторять собственный афоризм: «В нефрологии сегодня нельзя открыть что-либо значимое; всё это давно открыли наши мудрые предки».

Г.Ф. Ланг также отмечал раннее возникновение альбуминурии/протеинурии и микрогематурии по мере прогрессирования гипертонической болезни, даже при отсутствии сердечной недостаточности, а при злокачественном течении гипертонической болезни возможна протеинурия вплоть до нефротического уровня.

По оценке Б.И., в клинике могут использоваться тесты с определением почечного функционального резерва, суточной экскреции бета-2- микроглобулина; тест на микроальбуминурию («золотой стандарт» диагностики поражения почек при АГ и сахарном диабете). Кроме того, Б.И. подчеркивал высокую значимость тщательного изучения семейного анамнеза, а в перспективе – и генетического анализа у пациентов с артериальной гипертонией и патологией почек.

При эссенциальной гипертензии ранними признаками вовлечения почек в патологический процесс можно считать гиперфильтрацию (скорость клубочковой фильтрации более 140 мл/мин.), снижение почечного функционального резерва (скрытая гиперфильтрация), микроальбуминурию, бета-2-микроглобулинурию.

К поздним признакам формирования почечных нарушений Б.И. относит транзиторную (а затем и постоянную) протеинурию свыше 1,0 г/сутки, признаки концентрационных изменений - гипостенурию, никтурию, рост креатинина сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин.

Лечение

Б.И. приводит рекомендации ВОЗ (1999) по лечению и поддержанию оптимального артериального давления.

Группы лекарственных препаратов

1. Диуретики (преимущественно тиазидные и тиазидоподобные)
2. Бета-адреноблокаторы
3. Антагонисты кальция
4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
5. Блокаторы АТ-1-ангиотензиновых рецепторов
6. Альфа-1-адреноблокаторы
7. Агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов
8. Агонисты центральных альфа-адренергических рецепторов.

Борис Ильич подчеркивает высокий уровень риска жизнеугрожающих осложнений у пациентов с эссенциальной гипертензионической болезнью и поражением почек, что требует постоянного наблюдения врача и мониторинга основных лабораторных и инструментальных параметров.

Литература, используемая при подготовке лекции:

1. Шулутко Б.И. Нефрология. Современное состояние проблемы. СПб, 2002.
2. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова. М., 2020.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.

Клинический случай

На клинический разбор представлен пациент А., 57 лет, пенсионер Министерства обороны РФ.

Обратился к терапевту с жалобами на умеренную одышку при небольшой физической нагрузке, частые головные боли, повышение артериального давления.

Документированная артериальная гипертензия сохраняется более 10 лет; на фоне нерегулярного приема различных антигипертензивных препаратов уровень артериального давления сохраняется в пределах 160-175/100 мм рт. ст. Длительно прогрессирует выраженное ожирение с массой тела более 100 кг.

В анамнезе жизни: в прошлом - частые стрессовые ситуации на службе, уволен из армии по болезни. Курит до одной пачки сигарет в день более 20 лет, алкоголь употребляет умеренно. Отец страдал заболеванием сердца, умер от инфаркта миокарда в возрасте 62 лет.

При анализе представленной медицинской документации: в ходе диспансерного наблюдения неоднократно зафиксирована гипер- и дислипидемия: общий холестерин 6,2 - 7,4 ммоль/л, (однократно) триглицериды - 2,6 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности 0,54 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 5,61 ммоль/л.

В течение последних 7 лет в общих анализах мочи определяется белок (от 0,033 до 0,65 г/л), микрогематурия (7-9 эритроцитов в п/

зрения); удельный вес мочи 1014. УЗИ почек в прошлом году: размеры не изменены, умеренно повышенная эхогенность паренхимы.

По итогам лабораторных и инструментальных исследований впервые направлен на стационарное обследование в терапевтическое отделение военного госпиталя.

Результаты: артериальное давление за время наблюдения 155 – 177/94-102 мм рт. ст.; в анализах мочи – минимальная протеинурия, суточная потеря белка 0,54 г; эритроциты 9-11 в поле зрения; проба Зимницкого: суточный диурез 2,2 л; никтурия; гипостенурия. Общий анализ крови – без особенностей.

Биохимический анализ крови: креатинин 119 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 58,1 мл/мин.; мочевины 7,2 ммоль/л; калий 5,13 ммоль/л, общий белок, альбумин сыворотки крови в пределах референсных значений; общий холестерин 6,83 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности 5,98 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности 1,39 ммоль/л, глюкоза 5,8 ммоль/л.

Инструментальные исследования: УЗИ почек – размеры 109-102/54-57 мм; толщина паренхимы 14 мм, дифференциация слоев слабая, эхогенность повышена; почечный кровоток с обеднением на периферии. Эхокардиография: аномально расположенная хорда в области верхушки левого желудочка, уплотнение аорты, кальциноз аортальных полулуний, концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Предварительный диагноз: хронический гломерулонефрит, ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, ХБП С3а А3.

Для уточнения диагноза и выполнения нефробиопсии пациент переведен в нефрологический стационар.

Результаты нефробиопсии

Световая микроскопия

В срезах 15 клубочков, из них склерозирован полностью - один; спайки с капсулой и сегментарный склероз - в одном клубочке. Незначительная гиперклеточность, увеличение клубочков. Мезангиальная, эндокапиллярная пролиферация отсутствует. Умеренное расширение мезангиального матрикса.

Умеренная дистрофия и атрофия эпителия канальцев; очаговый интерстициальный фиброз до 15%. Эластофиброз и гиалиноз сосудов, умеренный периваскулярный склероз.

Иммунофлюоресцентная микроскопия

Отложения иммуноглобулинов и фракций комплемента в тканях почек не выявлены.

Заключение: данные за сформированную гломерулопатию и/или гломерулонефрит не выявлены.

Обнаруженные морфологические признаки можно расценивать как артерио-артериолосклеротические изменения в структурах почек.

В одном клубочке обнаружены изменения, характерные для вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза.

Итоги комплексного обследования пациента были подведены в ходе консилиума. *Выводы:* обнаружены клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические признаки поражения почек на фоне длительного течения эссенциальной гипертонической болезни в сочетании с ожирением.

С учетом характерных морфологических изменений окончательным диагнозом следует считать **гипертоническую нефропатию, хроническую болезнь почек С3а**. Отмечено вовлечение сердца в качестве «органа-мишени. Данных за первичное заболевание клубочков нет.

Пациент выписан на амбулаторное лечение. Рекомендации: постоянный прием антигипертензивных и нефропротективных препаратов; соблюдение диеты с ограничением соли, белка до 0,6 г/кг/сутки, преимущественно растительного; контроль и снижение массы тела; отказ от курения; наблюдение нефролога и кардиолога по месту жительства.

Обсуждение клинического случая

Исходно следует выделить регламентированные критерии возникновения и прогрессирования гипертонической нефропатии, чтобы на их основе сформулировать окончательное представление о заболевании нашего пациента. Обсуждаемая нозологическая форма патологии почек имеет очерченные контуры. Так, Euror. Soc. of Hypertension (2013) предлагала следующее определение.

Гипертоническая нефропатия: поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии в виде нарастания нарушений

внутрипочечной гемодинамики с глобальным фиброзом клубочковых артериол и других структур почечной ткани. Клинически характеризуется постепенным увеличением альбуминурии, стойким снижением скорости клубочковой фильтрации и ростом креатинина сыворотки крови.

Выделяются:

1. Бессимптомные органные поражения
 - альбуминурия 30-300 мг/сутки;
 - скорость клубочковой фильтрации 60-30 мл/мин.
2. Установленные болезни сердечно-сосудистой системы или почек
 - протеинурия более 300 мг/сутки;
 - скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.;
 - креатинин сыворотки крови: свыше 133 мкмоль/л у мужчин; свыше 124 мкмоль/л у женщин.

Факторы риска гипертонической нефропатии:

- семейный анамнез, пожилой возраст;
- абсолютная олигонефрония (снижение числа функционирующих нефронов по отношению к площади поверхности тела); чаще наблюдается у лиц, родившихся с дефицитом массы тела; у афроамериканцев;
- кардиоваскулярные факторы риска (курение, ожирение и др. с развитием относительной олигонефронии (с нарушением внутрипочечной гемодинамики);
- избыток поваренной соли/натрия;
- злоупотребление алкоголем с ростом гиперурикемии, гиперурикозурии и поражением почек.

Группа риска развития гипертонической нефропатии:

а) артериальная гипертензия 2-3 ст.; в том числе наличие двух и более кардиоваскулярных факторов риска (ожирение, курение, гиперлипидемия);

б) артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома;

в) артериальная гипертензия с доказанным поражением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, склероз сонных артерий);

г) артериальная гипертензия с осложнениями (ассоциированными клиническими состояниями): хроническая сердечная недостаточность, ИБС; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, поражение аорты, ретинопатия, распространенный атеросклероз;

д) артериальная гипертензия 2-3 ст. в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, в том числе с вторичной нефропатией.

Эпидемиология ГНП

В ряде исследований, проведенных в Российской Федерации, у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 30 до 60 лет, независимо от сопутствующей патологии, выявлены:

- снижение скорости клубочковой фильтрации и гипостенурия (до 40% случаев);

- альбуминурия (у 10-15% пациентов);

- установление предварительного диагноза «нефропатия» (у 10% пациентов);

- частота начального снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией – 36%.

Общие цифры национальных регистров (Европа, Азия): доля гипертонического нефроангиосклероза в структуре терминальной почечной недостаточности составляет от 25 до 45% (второе место после сахарного диабета).

Вернемся к обсуждаемому пациенту и еще раз пройдем путь поиска диагноза. *Выделим ключевые маркеры:*

а) Анамнез - наличие постоянных жалоб на повышение артериального давления и снижение переносимости физической нагрузки; длительность документированной артериальной гипертензии (свыше 10 лет), то есть с возраста 45 лет или еще раньше; параллельное медленное нарастание симптомов ожирения; увольнение из армии «по болезни».

б) Семейный анамнез: кардиоваскулярная патология по отцовской линии с летальным исходом.

в) Лабораторный блок: важнейший признак – длительность мочевого синдрома (не менее 7 лет), его структура (протеинурия менее 1 г/сутки, микрогематурия, снижение удельного веса мочи) и постоянство. Существенное дополнение – гиперлипидемия с преобладанием атерогенных липопротеидов.

г) Инструментальные данные: ультразвуковое исследование почек (обратим внимание на повышенную эхогенность паренхимы обеих почек при сохранности размеров).

Таким образом, можно установить:

1. Первичность артериальной гипертензии с недостаточным медикаментозным контролем.

2. Вторичность мочевого синдрома с минимальной выраженностью протеинурии и гематурии, зато с признаками снижения скорости клубочковой фильтрации, концентрационной функции канальцев и структурных изменений паренхимы почек.

3. Длительное наличие важнейшей коморбидной патологии – ожирения с гипер- и дислипидемией как факторов очень высокого риска кардиоренальных нарушений; следует добавить и длительное курение.

Следующий этап: диагностический поиск в условиях терапевтического отделения. Вот и пришло время «вернуться к первоисточникам»! Снова читаем Бориса Ильича: перед нами очередной случай «рассмотрения патогенеза изменений в почках при артериальной гипертензии с неизвестной этиологией».

Классик указывает на практически значимые трудности при обследовании подобного контингента больных. «Доказательные изменения всех почечных структур при артериальной гипертензии вполне способны к формированию отчетливого мочевого синдрома». Терапевты, естественно, увидели комбинацию длительного мочевого синдрома с наличием белка и канальцевых нарушений и такой же длительной артериальной гипертензии.

Что же дальше? Борис Ильич предупреждал о нереальности существования «гипертонического нефрита», но врачей привлекала простота диагностического решения: мочевого синдром + гипертония = хронический гломерулонефрит; а если так, то и гипертония носит характер «ренопаренхиматозной».

Вот и алгоритм диагноза для нашего пациента «по Б.И. Шулутоку»; ещё одна цитата: «Для врача, не слишком искушенного в тонкостях нефрологии, вполне уместен диагноз гломерулонефрита».

Чем должно было «успокоиться сердце» терапевтов? Наличием третьей стороны – морфолога! Честь и хвала докторам, принявшим решение о переводе пациента в специализированный стационар для нефробиопсии.

Но и здесь возможны неожиданности; именно о них предупреждал Борис Ильич! Читаем его выводы: «Даже сделав нефробиопсию, мало кто откажется от нефрологического диагноза: мезангиальная

пролиферация, деструкция гломерулярной базальной мембраны, тубулоинтерстициальная реакция, умеренный склероз. Даже если пролиферация мезангия отсутствует, можно поставить диагноз тубулоинтерстициального нефрита».

Посмотрим, как родился морфологический диагноз нашего пациента.

1. В клубочках: склерозирован полностью лишь один; но клубочки увеличены; нет мезангиальной пролиферации, но есть расширение мезангиального матрикса, очаговое утолщение гломерулярной базальной мембраны. Особняком выделим еще один патологический маркер: в одном клубочке найдены наличие синехий (спаек) с капсулой и сегментарный склероз в этой зоне.

2. В канальцах: полный набор маркеров! Дистрофия и атрофия эпителия, очаговый интерстициальный фиброз площадью до 15%; выраженные изменения сосудов – эластофиброз и сосудистый гиалиноз, периваскулярный склероз.

Можно представить ход рассуждений морфолога (он, как всегда, ставит диагноз в одиночку).

В клубочках нет маркеров гломерулонефрита – мезангиальной пролиферации, выраженной клеточной инфильтрации; но есть минимальное расширение соединительной ткани; не диффузное, а лишь очаговое утолщение гломерулярной базальной мембраны.

В канальцах – проявления длительной патологии сосудов (гиалиноз, эластофиброз, периваскулярный склероз); дистрофия и атрофия канальцев, начальные признаки фиброза интерстиция.

Обратите внимание на термин, использованный морфологом для описания ключевых сосудистых нарушений: «артерио-артериолосклеротические изменения в структурах почек». А теперь сравним с формулировкой Бориса Ильича (2002): ««хроническая гипертензивная артериоло-артериопатия». Похоже, что наш морфолог не раз внимательно перечитывал классиков нефрологии, в том числе его «Руководство».

Нефрологи при формулировке окончательного диагноза представленного пациента положили в основу «клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические признаки поражения почек на фоне длительного течения гипертонической болезни в сочетании с ожирением». Так родился диагноз: **гипертоническая нефропатия!**

Постскриптум. Уточним, откуда взялся «фокальный сегментарный гломерулосклероз», если мы доказали отсутствие данных за первичное заболевание клубочков у нашего пациента?

Смотрим классификацию упомянутой гломерулопатии, где выделяется «вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз».

Среди его основных причин – три нозологических формы наиболее распространенных заболеваний, из которых наличие двух доказано у нашего пациента:

- **сахарный диабет;**
- **артериальная гипертензия;**
- **ожирение.**

Не вдаваясь в подробности патогенеза, можно сделать вывод: у нашего пациента причин для возникновения вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза хватило бы на двоих!

Нам осталось решить один тактический вопрос в рамках диагностического поиска. Заглянем в *Национальное руководство «Нефрология»* (2009), вышедшее в свет через семь лет после книжки Б.И. Шулутко, главным редактором которого стал неоднократно упомянутый в нашей лекции глубокоуважаемый академик РАН Николай Алексеевич Мухин.

Читаем в разделе Руководства *«Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии»*.

Что же рекомендуется практическим врачам признанным классиком нефрологии?

а) Диагностика: «Биопсия почки при эссенциальной артериальной гипертензии нецелесообразна».

б) Дифференциальная диагностика: **«Отличить гипертоническую нефропатию от гипертонической формы хронического гломерулонефрита практически невозможно (?)**, хотя при последней чаще наблюдают эритроцитурию и экскреция белков может быть более выраженной».

Биопсия почки в подобных случаях нецелесообразна, поскольку лечение и гипертонической нефропатии, и гипертонической формы хронического гломерулонефрита ограничивается, главным образом, рациональной антигипертензивной терапией (?)».

Не кажется ли Вам, уважаемый Читатель, что мой учитель Борис Ильич Шулутко действительно в некоторых вопросах намного опередил свое время и некоторых нынешних классиков?

Заключение

Профессор Антон Владимирович Барсуков хорошо известен в Санкт-Петербурге и за его пределами в качестве блестящего кардиолога, специализирующегося в вопросах диагностики и лечения артериальной гипертензии.

Он согласился представить в сборник лекций комментарии с современными взглядами на поражение почек при гипертензии, в развитие учения Бориса Ильича Шулушко о патогенезе, морфологии, клинике, диагностике и лечении гипертонической нефропатии.

Лекция. «ХБП и системная гипертензия как патогенетические компоненты единого сердечно-сосудистого континуума»

Профессор Барсуков А.В.

Около 850 миллионов человек во всем мире имеют хроническую болезнь почек, из них свыше 80% страдают гипертензией. Резистентная, маскированная ночная гипертензия широко распространены среди пациентов с ХБП. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности у пациентов с хронической болезнью почек, причем гипертензия выступает в качестве основного фактора риска. ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые присутствуют в течение как минимум трех месяцев и имеют последствия для здоровья.

Функция почек оценивается изначально с использованием сывороточного креатинина и формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (предпочтительна формула СКД-ЕПІ) и, как правило, на предмет наличия и уровня. Текущее определение умеренной или тяжелой ХБП предполагает расчетную скорость клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурию не менее 30 мг/г (≥ 3 mg/mmol).

Артериальная гипертензия в общей популяции является второй по значимости причиной хронической болезни почек после сахарного диабета и также может быть следствием первичного заболева-

ния почек. Ухудшение функции почек можно обнаружить с помощью рутинной лабораторной оценки, используя широко доступные формулы для расчёта скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе сывороточного креатинина. Креатинин сыворотки сам по себе не является чувствительным маркером почечной недостаточности, поскольку значительное снижение функции почек может произойти до повышения уровня сывороточного креатинина.

ХБП классифицируется в соответствии с расчетной СКФ, рассчитанной по формуле CKD-Epidemiology Collaboration, а также наличием и количеством альбуминурии. Соотношение альбумин/креатинин измеряется в образце мочи (оптимальным считается забор материала из ранней утренней мочи) и считается предпочтительным методом количественной оценки экскреции альбумина с мочой.

Верификация ренального поражения в рамках системной артериальной гипертензии основана на обнаружении сниженной функции почек и/или альбуминурии, однако следует учитывать, что при гипертензивной нефропатии альбуминурия может не выявляться до начала снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Замедление скорости клубочковой фильтрации и возрастание альбуминурии, указывающие на ухудшение функции и повреждение почек, выступают в качестве как независимых, так и дополнительных предикторов повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования хронической болезни почек. В исследовании, основанном на данных более трех миллионов участников, включение в прогностическую модель рСКФ и альбумин-креатининового соотношения улучшило стратификацию риска инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности примерно на 10%.

Вопрос о том, являются ли вызванные лечением изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации и альбумин-креатининового соотношения предикторами исходов для почек и сердечно-сосудистых заболеваний, все еще обсуждается в научном сообществе.

Краткосрочные изменения рСКФ и альбуминурии при фармакологическом вмешательстве (либо увеличение, либо уменьшение) могут быть восприняты как признак долгосрочного снижения функции почек. В исследовании ONTARGET (более двух тысяч пациентов высокого кардиоваскулярного риска) оценивалась двухлетняя динамика альбуминурии. При этом было установлено, что таковая связа-

на с общей смертностью, сердечно-сосудистыми событиями и почечными исходами независимо от статуса сахарного диабета.

Так, у пациентов со снижением альбуминурии на 50% от исходных значений наблюдалась меньшая смертность, тогда как у пациентов с увеличением альбуминурии на 100% от исходных величин была зарегистрирована более высокая частота сердечно-сосудистых событий, почечной недостаточности, летальности. Снижение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии часто приводит к острому повышению (до 20–30%) уровня сывороточного креатинина, особенно в случае применения ингибиторов системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС).

В основе этого явления лежит прежде всего гемодинамический фактор (зависимое от АД снижение скоростит клубочковой фильтрации) и, таким образом, транзиторный умеренный прирост уровня креатинина в крови обычно не отражает повреждение почек. Вместе с тем, долгосрочное клиническое значение этого раннего, связанного с инициацией лечения снижения функции почек до сих пор неясно. Сывороточный креатинин, расчетная СКФ и альбумин-креатининовое соотношение в моче следует определять у всех пациентов с артериальной гипертензией. При этом, в случае выявления отклонений от нормы, следует выполнять эти исследования как минимум ежегодно.

Спектральная доплеровская ультрасонография позволяет оценить почечный резистивный индекс (RRI), неинвазивный и воспроизводимый показатель почечной и системной артериальной податливости или резистивности. У здоровых лиц RRI составляет 0,52-0,68. Повышенный RRI (>0,7) считается признаком поражения паренхимы почки как органа-мишени при артериальной гипертензии, имеющим определённое прогностическое значение в аспекте сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и почечных исходов.

Дополнительные почечные биомаркеры.

Цистатин С, белок-ингибитор цистеиновой протеиназы величиной 13 кДа, вырабатывается всеми ядродержащими клетками организма с постоянной скоростью и свободно фильтруется почками с почти полной реабсорбцией и катаболизмом в проксимальных канальцах, и, таким образом, не имеет значительной экскреции с мочой. Уровни сывороточного цистатина С гораздо меньше зависят от

таких характеристик пациента, как пол, возраст, размер и состав тела, а также статус питания.

Было обнаружено, что цистатин С и формулы для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе цистатина С являются более точными показателями функции почек, чем сывороточный креатинин и формулы для расчета рСКФ на основе креатинина, используемые у разных групп пациентов. Цистатин С фиксирует более ранние, более тонкие изменения функции почек, что делает его использование оптимальным для выявления пациентов с ранним нарушением ренальной функции (когда сывороточный креатинин находится в верхнем нормальном или слегка повышенном диапазоне) и для более чувствительного измерения риска прогрессирования хронической болезни почек.

Однако в настоящее время цистатин С остаётся малодоступным для широкой клинической практики биомаркером, а его экономическую эффективность и клиническую значимость еще предстоит уточнить. Обнаружение с помощью нефробиопсии тубуло-интерстициального повреждения и фиброза является высоко прогностическим для развития последующей почечной недостаточности. Значительные исследования в настоящее время посвящены биомаркерам, которые неинвазивно отражают повреждение почечных канальцев и предоставляют информацию о риске прогрессирования хронической болезни почек и связанных с ним неблагоприятных клинических исходах за пределами использования расчетной скорости клубочковой фильтрации и экскреции альбумина с мочой.

Доступные биомаркеры состояния почечных канальцев можно рассматривать в составе двух подгрупп: те, которые отражают повреждение клеток канальцев (молекула повреждения почек 1, эпидермальный фактор роста, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1), и те, которые обнаруживают дисфункцию клеток канальцев (α_1 -микроглобулин и уромодулин).

Эти биомаркеры предоставляют новые возможности для мониторинга ответа на лечение у пациентов с ХБП, а при артериальной гипертензии их можно использовать для дифференциации повреждения почек от гемодинамических причин снижения СКФ. Последовательный мониторинг этих биомаркеров позволит практическим врачам-терапевтам, кардиологам отслеживать стойкие положительные

эффекты лечения при наличии неопасного снижения скорости клубочковой фильтрации.

У абсолютного большинства пациентов с прогрессированием хронической болезни почек развивается системная гипертензия, требующая комбинированного лечения. Патогенез развития и прогрессирования артериальной гипертензии при ХБП имеет многогранный характер. Ряд механизмов приводит к повышению системного давления у пациентов с хронической болезнью почек, что, в конечном итоге, играет важнейшую роль при выборе соответствующей лечебной тактики.

Активация симпатического звена вегетативной нервной системы – один из наиболее актуальных механизмов, влияющих на развитие АГ при ухудшении функции почек. По мере снижения выделительной функции почек происходит увеличение активности системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», способствующее ретенции натрия и воды в организме. Дополнительным фактором, ускоряющим прогрессирование почечной дисфункции, считается повышенная соль-чувствительность.

Показана патогенетическая значимость активации минералокортикоидных рецепторов дистальных отделов почечных канальцев в развитии воспаления, фиброза почечной паренхимы у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Невозможно не отметить весомую роль эндотелиальной дисфункции, характерной и для пациентов с артериальной гипертензией, и для пациентов с хронической болезнью почек, а также повышения жесткости стенок эластических артерий, ассоциированной с риском атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Протеинурия характеризуется наличием самостоятельных почечнотоксичных свойств, заключающихся в повреждении ренального интерстиция. Возрастающая фильтрация протеинов через гломерулярную базальную мембрану сопровождается их гиперреабсорбцией в проксимальных канальцах, клетки которых, в условиях перегрузки избыточным количеством белка, усиливают вазоактивные и воспалительные реакции.

Следствием подобных процессов становится гиперпродукция и выделение многочисленных провоспалительных и вазоконстрикторных цитокинов и факторов (фактора некроза опухоли β , интерлей-

кинов-1 и -6, ангиотензина II и др.), вызывающих трансдифференциацию гломерулярных клеток, интенсификацию фиброобразования и редукцию объема почечной паренхимы. Степень протеинурии в целом пропорциональна темпам утраты расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Данные о распространенности гипертензивной нефропатии разноречивы. Так, в Российской Федерации гипертензивная нефропатия занимает пятое место среди этиологий терминальной почечной недостаточности, а по данным североамериканских экспертов – второе. Приведенные расхождения, по-видимому, обусловлены применением неодинаковых критериев диагностики гипертензивной нефропатии. Точные данные о распространенности гипертензивной нефропатии в нашей стране фактически отсутствуют, поскольку учет пациентов в соответствии с актуальной на текущий период международной классификацией болезней осуществляется по основному заболеванию, т.е. по артериальной гипертензии.

Известно, что доля артериальной гипертензии и сахарного диабета в структуре основных причин развития хронической болезни почек имеет доминирующее положение по отношению к другим нозологиям. Вместе с тем, следует отметить роль дополнительных факторов, которые увеличивают вероятность участия АГ и других компонентов метаболического синдрома в развитии почечной дисфункции.

Речь идет, например, о привычном употреблении некоторых нефротоксичных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов протонной помпы и других), морбидном ожирении, воздействии вирусемии в период актуальных инфекционных эпидемий.

Кардиоренальные нарушения имеют симультанный характер. Так, частой находкой у лиц с хронической болезнью почек является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ в субпопуляции пациентов с хронической болезнью почек коррелирует с выраженностью почечной дисфункции. Известно, что 50–80% больных к моменту начала регулярной заместительной почечной терапии имеют признаки гипертрофии левого желудочка, а встречаемость клинически значимого коронарного атеросклероза достигает 40%.

Показатели массы миокарда левого желудочка и выделительной функции почек при артериальной гипертензии, как правило, обратно ассоциированы между собой. Исходно более высокий индекс массы миокарда левого желудочка служит биомаркером развития хронической болезни почек при дальнейшем продолжительном наблюдении. При этом ассоциативная связь сохраняется даже после поправки на ряд переменных: индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление, уровень липидов, антигипертензивное лечение, курение, сахарный диабет.

Гипертрофия левого желудочка у пациентов с ХБП в целом имеет отрицательное прогностическое значение, поскольку представляет собой независимый фактор риска развития аритмий, внезапной смерти, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. ГЛЖ у пациентов с хронической болезнью сердца является вторичной по отношению как к перегрузке давлением, так и к перегрузке объемом.

Перегрузка давлением возникает в результате системной гипертензии, потери эластичности сосудов и сосудистой кальцификации, сопровождающихся высоким пульсовым артериальным давлением. Анемия и задержка натрия и воды вследствие снижения функции почек ответственны за объемную перегрузку, определяющую гипердинамическое состояние.

Установлены и другие факторы риска ГЛЖ у пациентов с ХБП: некоторые специфичны для хронической болезни сердца (нарушения минерального обмена (гипокальциемия, гиперфосфатемия, низкий уровень витамина D в сыворотке крови и вторичный гиперпаратиреоз)), другие являются нетрадиционными, например, повышенный уровень асимметричного диметиларгинина, оксидативный стресс, гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция. Эти факторы ускоряют процесс атерогенеза, поддерживают воспаление и протромботическое состояние на уровне клубочкового и сосудистого эндотелия, усугубляют течение как ХБП, так и гипертрофии левого желудочка.

У пациентов с хронической болезнью почек наблюдается диастолическая дисфункция левого желудочка, которая может приводить к развитию сердечной недостаточности с нормальной сократительной функцией левого желудочка. В некоторых исследованиях обнару-

жена связь между параметрами диастолической дисфункции ЛЖ, почечной дисфункции, нарушениями метаболизма, биомаркерами воспаления и фиброза.

Для хронической болезни почек актуальны многочисленные факторы, оказывающие влияние на развитие ГЛЖ с миокардиальным фиброзом: гемодинамическая нагрузка давлением, гиперактивность симпатического тонуса и РААС, дефицит витамина D, анемия, уремические токсины, активация тучных клеток, воспаление, саркопения, гиперпаратиреоз, фактор роста фибробластов 21, фактор роста фибробластов 23.

В работе А.В. Барсукова и др. (2020) было продемонстрировано, что для артериальной гипертензии свойственен относительный прирост (в рамках референсного диапазона значений) концентрации N-терминального пропептида III проколлагена (РІІІNР) в крови, считающегося биомаркером матриксного ремоделирования целевых органов (почек, миокарда). Автор показал, что у мужчин и женщин с АГ присутствует достоверная корреляционная связь ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) между уровнем РІІІNР и суточной альбуминурией [Барсуков А.В. и др., 2020].

Опубликованы данные ретроспективного пятилетнего исследования, которые свидетельствуют о более высоком уровне общей летальности у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с почечной дисфункцией и концентрической ГЛЖ по сравнению с субъектами с эксцентрической гипертрофией левого желудочка и лицами без гипертрофии этой камеры сердца независимо от статуса ренальной функции [Барсуков А.В. и др., 2014].

Для хронической болезни почек характерны также процессы раннего электрофизиологического и анатомического ремоделирования левого предсердия. ХБП связана с повышенной частотой фибрилляции предсердий (ФП). Даже легкая степень хронической болезни почек связана с возникновением ФП, кроме того отмечено ступенчатое увеличение риска развития фибрилляции предсердий по мере снижения функции почек.

Так, по данным крупного обсервационного исследования оказалось, что за усредненный период наблюдения 8 лет годовая заболеваемость ФП на 1000 человеко-лет составила 1,17 среди лиц без ХБП, 1,55 для ХБП 1 стадии, 1,86 для ХБП 2 стадии, 2,1 для 3 стадии ХБП и 4,33 для 4

стадии ХБП. Связь между хронической болезнью почек и возникновением мерцательной аритмии оставалась статистически значимой после поправки на множественные смешанные факторы и была последовательной в подгруппах, стратифицированных по полу и возрасту.

Установлено, что почечная дисфункция оказывает влияние на темпы развития ретинальных изменений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, было обнаружено, что лица с хронической болезнью почек характеризовались большим риском развития ретинальных сосудистых поражений (скорректированное отношение рисков [95% доверительный интервал (ДИ)]: 2,30 [2,16–2,44]) по сравнению с контрольной группой. При сравнении групп с ХБП и без ХБП, стратифицированных по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям (гипертензия, диабет и гиперлипидемия), более высокий риск ретинальных изменений оставался значимым во всех подгруппах пациентов с хронической болезнью почек.

Повышенная извитость вен сетчатки оказалась значимо взаимосвязанной с наличием ХБП 3-5 стадий в пожилой популяции независимо от потенциальных искажающих факторов. Симультанность изменений глазного дна и гломерулярного аппарата при артериальной гипертензии может свидетельствовать об общих патологических изменениях микроциркуляторного русла, однако более интимные механизмы офтальмо-ренальных взаимоотношений продолжают изучаться.

В своем оригинальном исследовании А.В. Барсуков и М.В. Ясеновец (2023) показали, что пациенты среднего возраста с гипертонической болезнью I и II стадии, имеющие офисный уровень артериального давления свыше 140 и менее 90 мм рт. ст. на фоне регулярной комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на фармакологической блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, характеризуются нахождением в референсном диапазоне значений основных показателей структурно-функционального состояния органов-мишеней – почек, левых отделов сердца, сетчатки.

Вместе с тем, значения альбуминурии, индекса массы миокарда левого желудочка, площади фовеальной аваскулярной зоны глазного дна у пациентов с гипертонической болезнью, получающих антигипертензивную терапию, с достижением нормального или высоко-го нормального офисного уровня АД достоверно превышают анало-

гичные показатели у лиц-ровесников без наличия в анамнезе артериальной гипертензии.

Альбумин-креатининовое соотношение прямо коррелирует с центральным венозным эквивалентом сетчатки и площадью фовеальной аваскулярной зоны, а расчётная скорость клубочковой фильтрации имеет отрицательную взаимосвязь с субфовеальной толщиной хориоидеи. Автор исследования установил, что при неосложнённом течении гипертонической болезни нахождение площади фовеальной аваскулярной зоны в диапазоне значений $e''0,36$ ммI ассоциировано с относительным увеличением суточной протеинурии. При этом нахождение альбумин-креатининового соотношения в диапазоне $e''10$ мг/г ассоциировано с относительным уменьшением ретинального артериовенозного соотношения.

Список литературы, рекомендованной

для самостоятельной работы обучающихся по теме лекции

1. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Зобнина М.П., Мирохина М.А., Дыдышко В.Т., Васильев В.Н., Кицышин В.П., Тишко В.В. Гипертрофия левого желудочка как маркёр неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у лиц разных возрастных групп. Успехи геронтологии 2014;27(4):763-770.

2. Барсуков А.В., Щербакова К.А., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Куликов А.Н. Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органными изменениями при неосложненной гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):410-420.

3. Барсуков А.В., Ясеновец М.В., Борисова Е.В., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Куликов А.Н., Григорьев С.Г. Характеристика состояния органов-мишеней у пациентов с удовлетворительным офисным контролем артериальной гипертензии. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(1):139–152.

4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хроническ

5. Нагибович О.А., Захаров М.В., Шелухин В.А. Поражение почек при новой коронавирусной инфекции. Вестник терапевта 2021(4):24-37.

6. Попов С.И., Нагибович О.А., Шустов С.Б. Структурно-функциональное состояние сердца и коронарный кровоток у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией. Нефрология 2011;15(1):48-53.

7. Салухов В.В., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., Кан Е.А. Обусловленная ожирением болезнь почек: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения (обзор литературы). Российский биомедицинский журнал 2018;19:861-879.

8. Фролов Д.С., Шустов С.Б., Барсуков А.В., Шелухин В.А., Попов С.И. Вторичная нефропатия при артериальной гипертензии. Лечение и профилактика. 2015(3):39-45.

9. Шелухин В.А., Агафонов П.В. НПВС-ассоциированная патология: современные угрозы и перспективы. Вестник терапевта 2021(4):4-23.

Хроническая болезнь почек

Введение

Приведем несколько цитат из неоднократно упоминаемого Руководства Б.И. Шулушко: на этот раз – примеры формулировок термина «ИБП», датируемые прошлым веком.

1988 год (Н. Jacobson): «ИБП – синдром клинически значимой редукции скорости клубочковой фильтрации у больных с гемодинамически значимой обструкцией почечного кровотока вследствие сужения одной почечной артерии в солитарной почке или обеих почечных артерий при наличии обеих почек».

Через 11 лет (1999 год) появилось отечественное определение (В.Н. Хирманов): «Ишемическая болезнь почек – прогрессирующая глобальная нефропатия, вызванная обструкцией магистральных артерий обеих почек или главной артерии единственной почки, проявляющаяся почечной недостаточностью и, как правило, сопровождающаяся реноваскулярной гипертензией».

Суммируя, следует подчеркнуть в меняющихся определениях основу патологического процесса – обструкцию почечных артерий и следствие – почечную дисфункцию и вторичную артериальную гипертензию.

Определение XXI века

Ишемическая болезнь почек: хроническое повреждение паренхимы почек, обусловленное ишемией за счет гемодинамически значимого стенозирующего сужения магистральных почечных артерий (или почечной артерии единственной почки).

Проявляется признаками нарастающей почечной гипоперфузии, ишемии тканей почек, артериальной гипертензией и нефросклерозом с неуклонным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. (регистрируется в половине случаев стенозирующих поражений почечных артерий).

Сочетание артериальной гипертензии, раннего снижения скорости клубочковой фильтрации и минимальной протеинурии тракту-

ется как «синдром ишемической нефропатии», в том числе поражение почек при некоторых системных васкулитах (узелковый полиартериит, аортоартериит Такаясу) и др.

Эпидемиология

Атеросклероз почечных артерий по частоте занимает 2-е место после склероза коронарных сосудов; составляет до 5% всех пациентов с артериальной гипертензией. У лиц старше 65 лет стеноз почечной артерии наблюдается в 6,8% случаев (в 9,1% у мужчин, в 5,5% у женщин).

У больных с ишемической болезнью сердца признаки ишемической нефропатии выявляются в 55% случаев; при этом стеноз почечных артерий служит независимым фактором риска смерти, даже после выполнения коронарной реваскуляризации. При атеросклерозе периферических артерий нижних конечностей ишемическая болезнь почек выявляется с частотой 22 – 59%. Значительна распространенность ишемической нефропатии среди пациентов с длительным течением сахарного диабета 2 типа. Доля ишемической болезни почек в структуре терминальной почечной недостаточности достигает 15%.

Классификация

По локализации выделяются следующие варианты ишемической нефропатии (любой этиологии):

- двусторонний стеноз почечных артерий (в 19-29% случаев при стенозирующем атеросклерозе);
- преимущественно односторонний стеноз почечной артерии;
- стеноз артерии единственной почки;
- стеноз артерии почечного трансплантата;
- отдельно рассматривается ишемическая болезнь почек с окклюзией почечной артерии.

Этиология

1. Приобретенные заболевания:

- атеросклероз (до 90% всех причин ИБП);
- гипертоническая нефропатия (гипертензивный артериоло-нефросклероз);
- системные васкулиты (узелковый полиартериит, аортоартериит Такаясу);

- тромбозмболия;
- давление почечных артерий (гематома, опухоль, фиброз).

2. Врожденные заболевания:

- фибромускулярная дисплазия почечных артерий (до 10% случаев), может длительно протекать без повышения артериального давления в 3-6% случаев; составляет до 115% всех случаев рефрактерной артериальной гипертензии;

- врожденные аномалии почечных артерий (гипоплазия, множественные почечные артерии);

- дистопия почек (двусторонний нефроптоз) со стенозом почечных артерий;

- нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, синдром Марфана.

Факторы риска:

- возраст старше 50 лет (немодифицируемый фактор риска);

- длительное курение;

- сахарный диабет 2 типа – один из приоритетных факторов риска; формирование стенозирующего атеросклероза почечных артерий по срокам часто опережает появление вторичной нефропатии;

- ишемическая болезнь сердца;

- резистентная артериальная гипертензия;

- васкулиты;

- системный атеросклероз;

- метаболический синдром;

- гипергомоцистеинемия;

- нарушения липидного обмена, включающие гиперхолестеринемию, рост уровня атерогенных липопротеидов, снижение плазменной концентрации липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемию (по мере снижения СКФ);

- прием нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков в больших дозах, ингибиторов АПФ, БРА;

- уремические факторы риска (анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена).

Обсуждая аспекты этиологии ишемической болезни почек, Борис Ильич коснулся вопросов актуальной сегодня нозологической формы, интерес к которой возник только в последнее десятилетие, по мере прогрессирующего роста эндоваскулярных вмешательств. Речь

идет о холестериновой атероэмболии; Борис Ильич (2002), в частности, пишет об эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина. «Заболевание явно забытое, поэтому и недиагностируемое, а жаль». И далее «эти эмболии обнаруживают у 75% пациентов, перенесших вмешательство на аорте, ее катетеризацию и леченных антикоагулянтами и тромболитиками».

Патогенез

Ключевое звено: нарастающая глобальная гипоперфузия почечной ткани.

Основные механизмы патогенеза

а) Облитерация почечных артерий: умеренная - свыше 50% просвета, за счет кальциноза, тромбоза, фиброплазии или деструкции интимы; в итоге развивается гипоперфузия почек.

б) Ишемизация канальцев, интерстиция: с развитием тубулярных дисфункций на фоне снижения ОЦК, дилатация артериол с падением давления в клубочках; риск гиперкалиемии.

в) Активация РААС, рост ангиотензина - II, эндотелина-1, гиперениемия; вазоконстрикция, задержка натрия и воды; гиперфльтрация и гипертензия в клубочках; усугубление процессов почечного фиброгенеза, гиалиноз капилляров.

г) Сосудистое ремоделирование (роль атерогенных липопротеидов, триглицеридов, избытка инсулина и глюкозы, гомоцистеина, конечные продукты гликозилирования).

д) Системная артериальная гипертензия (на фоне угнетения эндогенных депрессорных механизмов), нефросклероз, почечная недостаточность.

Морфология

Борис Ильич характеризует особенности морфологических изменений нефронов при ишемической болезни почек.

Варианты изменений в клубочках:

а) ишемические – утолщение и сморщивание стенок капилляров;

б) реактивные – минимальная пролиферация клеток мезангия, увеличение мезангиального матрикса. При электронной микроскопии прослеживается очаговая деструкция малых отростков подо-

цитов. Характерен сегментарный или глобальный гломерулосклероз.

В канальцах наблюдаются дистрофия и атрофия эпителия, диффузный склероз с рубцовыми изменениями интерстиция с утратой депрессорной функции. Выявляется гиалиноз и артериосклероз мелких сосудов.

Клиника. Основные клиничко-лабораторные синдромы

а) Синдром вторичной артериальной гипертензии: развивается в 100% случаев, в пожилом возрасте, характеризуется высоким систолическим артериальным давлением, ночной артериальной гипертензией, высокой рефрактерностью к комбинированной терапии; частыми осложнениями (инсульты, хроническая сердечная недостаточность); типичны прогностически неблагоприятные варианты суточного ритма АД с его недостаточным снижением или дальнейшим повышением в ночное время.

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 сохраняется в норме или имеет тенденцию к гипотонии).

г) Инфаркт почки (на стороне стенозированной почечной артерии): боли в проекции почки, макрогематурия; чаще возникает 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 связаны с приемом ингибиторов АПФ или БРА в группах пациентов повышенного риска, в ряде случаев возникает транзиторная почечная дисфункция.

Часто повреждение почек вызвано реакцией на нефротоксичные медикаменты, рентгеноконтрасты с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита вплоть до острого канальцевого некроза; при этих вариантах прогноз менее благоприятный для общей и почечной выживаемости.

У 1/3 пациентов острое повреждение почек возникает на фоне тромбозов внутривисочечных сосудов малого калибра.

Особой формой стенозирующего повреждения внутривисочечных артерий считается холестеринвая атерозмболия, возникающая в процессе катетеризации аорты и ее крупных ветвей, при передозировке антикоагулянтов с дестабилизацией бляшек. Источником эмболов является липидная сердцевина атеросклеротической бляшки, чаще в брюшной аорте, реже – в почечных артериях.

Холестериновый детрит закупоривает мелкие артерии и артериолы почек, провоцирует развитие аллергического тубулита вплоть до олигоанурии и картины острого повреждения почек; характерен также системный воспалительный ответ, озлокачествление имеющейся артериальной гипертензии.

Как правило, ишемическая нефропатия сочетается с другими вариантами системного атеросклероза:

- ишемическая болезнь сердца (с острым инфарктом миокарда в анамнезе, острым коронарным синдромом; процедурами коронароангиографии и/или ангиопластики);

- транзиторные ишемические атаки и/или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; бессимптомное или клинически очевидное поражение сонных артерий;

- синдром перемежающейся хромоты;

- поражение брюшного отдела аорты, в том числе с аневризмой.

На фоне тяжелой артериальной гипертензии у пациентов с ишемической нефропатией могут возникать гипертонические кризы с трудно купируемыми эпизодами отека легких.

Диагностика

Диагностические критерии высокого риска ишемической болезни почек:

- впервые возникшая артериальная гипертензия (или резкая ее акселерация) у пациента до 30 лет и в возрасте старше 55 лет;

- длительное течение сахарного диабета 2 типа, злостное курение, дислипидемия;

- рефрактерная или злокачественная артериальная гипертензия 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 ангиотензинпревращающего фермента: снижение скорости клубочковой фильтрации, азотемия, гиперкалиемия, преренальное острое повреждение почек;

- необъяснимое уменьшение размеров почек (одной или обеих);

- внезапный необъяснимый отек легких;

- необъяснимая застойная хроническая сердечная недостаточность или рефрактерная стенокардия.

Диагностическими признаками ишемической нефропатии могут быть также транзиторная альбуминурия, минимальная протеинурия, дислипидемия, рост ренина плазмы.

При ультразвуковом исследовании почек в ряде случаев выявляется уменьшение размеров почек (симметричное или асимметричное, в зависимости от локализации стеноза) в сочетании с неровностью их внешних контуров, истончением коркового слоя, повышением эхогенности.

Показаны также: динамическая сцинтиграфия почек (информативность 60%), ультразвуковая доплерография сосудов почек (информативность составляет до 80%).

Мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (информативность составляет 96%) позволяют оценить размеры и структуру почек, степень стеноза сосудов почек и прилежащих отделов брюшной аорты.

Контрастная ангиография с наибольшей достоверностью определяет стеноз почечных артерий, но сопряжена с высоким риском осложнений, прежде всего – контраст-индуцированной нефропатии с острым повреждением почек смешанного генеза (гемодинамического; прямого токсического действия контраста), особенно при исходном уровне креатинина сыворотки крови выше 176 мкмоль/л.

Абсолютные показания к ангиографии требуют использования оптимальных объемов низкоосмолярных контрастов, обязательного

выполнения алгоритма профилактики осложнений, начиная за несколько суток до исследования, во время рентгеноконтрастной процедуры и в течение 24-48 часов после нее, с постоянным мониторингом основных функциональных параметров.

Критерии дифференциальной диагностики ишемической болезни почек

1. Стенозирующий атеросклероз:

- страдают преимущественно мужчины старше 40-45 лет;
- локализация в проксимальном отделе почечных артерий, в 25% -двустороннее поражение, чаще в правой артерии;
- характерны сегментарный кальциноз, изъязвления стенок сосудов, тромбозы, эмболии;
- часто выявляются сочетания с нарушениями мозгового, коронарного, висцерального кровотока;
- лаборатория – гипер- и дислипидемия с ростом уровня атерогенных липидов.

2. Фибромускулярная дисплазия:

- страдают чаще женщины;
- дебют проявляется в возрасте до 30 лет;
- локализация в среднем и дистальном сегментах почечных артерий, поражаются и внутрпочечные сосуды;
- наблюдаются диффузная фиброплазия интимы, меди, наружной оболочки почечных артерий; часто встречаются аневризмы;
- характерно вовлечение сонных, позвоночных артерий;
- в клинике типичны нарушения мозгового кровотока с очаговой симптоматикой; нарушения кровотока в нижних конечностях;
- длительно сохраняется скорость клубочковой фильтрации.

3. Аортоартериит Такаясу

- преимущественно болеют женщины (30:1) в возрасте до 30 лет;
- характерны двусторонние поражения артерий, аортальная недостаточность, аневризмы аорты; вовлечение брюшной аорты, сонных, подключичных, кишечных, бедренных артерий;
- морфологически – деструкция интимы, гранулемы со склерозом, облитерация просвета сосудов;

- в клинике – субфебрилитет, асимметрия пульса и артериального давления; рост скорости оседания эритроцитов, циркулирующих иммунных комплексов, лейкоцитоз.

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, тугоплавких жиров и углеводов, белка менее 0,8 г/кг/сутки (при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.), использованием преимущественно растительного белка (злаков); отказ от курения; нормализация массы тела; лечебная физкультура.

Критерии рефрактерности артериальной гипертензии: отсутствие достижения целевого артериального давления на фоне применения трех и более антигипертензивных препаратов в субмаксимальных дозах; при этом один из них – диуретик.

Нефропротекция, антигипертензивная терапия

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II: применение возможно только при одностороннем стенозе почечной артерии, по индивидуальным показаниям. Прием указанных препаратов должен сопровождаться мониторингом, профилактикой, оценкой и своевременной коррекцией вероятных побочных эффектов фармакотерапии: гиперкалиемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, развития острого повреждения почек.

Показаны: блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, центральные препараты, блокаторы эндотелиновых рецепторов (тезозентан), петлевые диуретики.

Статины (преимущественно последних поколений; при ХБП в качестве препаратов первой линии рекомендованы аторвастатин, розувастатин) используются для коррекции гиперлипидемии. Для исключения побочных эффектов следует контролировать уровень

печеночных трансаминаз; ферментов, отражающих развитие миопатии (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы).

Целевые параметры АД у пациентов с ишемической нефропатией и хронической болезнью почек:

- при уровне альбуминурии А1 – систолическое АД не выше 140 и диастолическое АД не более 90 мм рт. ст.;

- при уровне альбуминурии/протеинурии более А1 – систолическое артериальное давление не выше 130 и диастолическое артериальное давление не более 80 мм рт. ст.

Решение вопроса о целесообразности хирургических методов коррекции принимается при следующих условиях:

- исходный стеноз почечной артерии более 50% просвета;
- неэффективный контроль АД;
- наличие ХБП С4-С5;
- эпизоды падения функции почек на фоне приема ингибиторов АПФ, БРА;
- билатеральное поражение почек (наблюдается у 45% пациентов);
- рецидивы эпизодов отека легких.

К хирургическим методам относятся:

- а) эндоваскулярная ангиопластика со стентированием;
- б) открытые реконструкции почечных артерий; шунтирование или протезирование аутоотрансплантатом.

Сохранение артериальной гипертензии после устранения стеноза может быть связано с исходной гипертонической болезнью, а также с развитием и прогрессированием фиброза тубулоинтерстиция с блоком синтеза депрессорных простагландинов.

Предлагаю завершить раздел лечения ишемической болезни почек словами Бориса Ильича: «Если говорить о консервативном лечении, то следует сказать, что лечить нужно не от ИБП, а от системного патологического процесса, основным проявлением которого является системная артериальная гипертензия».

Прогноз

Эффективный медикаментозный контроль снижает риск развития осложнений: почечных (нефросклероз, терминальная почечная не-

достаточность); сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, застойная хроническая сердечная недостаточность).

Удельный вес рестенозов в течение первого года после операции составляет, по разным данным, от 2 до 8% случаев; в течение пятилетнего наблюдения – от 15 до 60%. Оклюзия почечных артерий через год на фоне консервативной терапии фиксируется у 16% больных.

Критерии оптимальной общей и почечной выживаемости:

- рост скорости клубочковой фильтрации после операции;
- постоянная адекватная нефропротекция.

Заключение

Распространенность, тяжелые осложнения, неуклонное снижение суммарной функции почек у пациентов с ишемической болезнью почек сопровождаются высокими рисками для общей и почечной выживаемости, а также длительной дискуссией об эффективности различных подходов к решению этой проблемы.

Говоря о сегодняшних приоритетах методов лечения обсуждаемого контингента, следует привести основные рекомендуемые направления.

Точка зрения ведущих нефрологов Российской Федерации на сравнительную эффективность консервативного и хирургического лечения ишемической болезни почек:

«Нефрология. Клинические рекомендации» под редакцией Главного нефролога РФ Е.М. Шилова (2020 г.):

«В контролируемых клинических исследованиях влияние оперативного лечения пациентов с ишемической болезнью почек на долгосрочный прогноз пока продемонстрировать не удалось».

«Нефрология. Национальное руководство РФ» под редакцией академика РАН Н.А. Мухина (2020 г.):

«Адекватный медикаментозный контроль не уступает по эффективности (снижение смертности, прогноз) хирургическим методам и даже является более предпочтительным».

Представленные рекомендации открывают широкое поле деятельности практическим врачам (терапевтам, кардиологам, нефрологам) по консервативному лечению пациентов с различными вариантами ишемической болезни почек.

Литература, используемая при подготовке лекции:

1. Шулутко Б.И. Нефрология. Современное состояние проблемы. СПб, 2002.
2. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова. М., 2020.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.

Клинический случай № 1

На клинический разбор представлен пациент С., 18 лет, военнослужащий МО РФ.

Обратился к врачу с жалобами на частые головные боли, быструю утомляемость и головокружения после суточных дежурств, тошноту.

При осмотре впервые выявлен рост артериального давления до 210/140 мм рт. ст. После оказания неотложной помощи доставлен в военный госпиталь.

При обследовании: на доступных сосудах пульсация симметричная, шумы не выслушиваются; АД 175/120 мм рт. ст.

Общий анализ крови: СОЭ 5 мм/час, гемоглобин 140 г/л, лейкоциты 5,2 тыс.; формула без особенностей.

Общий анализ мочи: суточный диурез 1,7 л; удельный вес 1006, суточная потеря белка 0,2 г, глюкоза – следы, эритроциты 0-2 в п/зрения.

Биохимия: креатинин сыворотки крови 119 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 76,4 мл/мин., мочевины 7,4 ммоль/л, общий белок 76 г/л; электролиты в пределах референсных значений.

Катехоламины, 17-ОКС в моче – в пределах нормы.

Электрокардиография: пульс 81-83, нормальное положение ЭОС, гипертрофия левого желудочка.

Ультразвуковое исследование: определяется аномалия развития правой почки.

Предварительный диагноз: симптоматическая артериальная гипертензия 3 ст., гипертонический криз. Возможный стеноз почечной артерии.

Пациент переведен в нефрологический стационар для уточнения диагноза и определения тактики ведения; продолжается инструментальное обследование.

Эхокардиография: толщина и кинетика миокарда обычные, размеры камер сердца в норме. Пропалс 1 ст. митрального клапана, регургитация 1 ст. Функции левого желудочка в норме.

Ультразвуковое исследование: размеры левой почки 111x45 мм; размеры правой почки 76x34 мм. Заключение: аномалия развития правой почки (гипоплазия, удвоение).

Динамическая сцинтиграфия: неполное удвоение уменьшенной правой почки; резкое снижение ее функции и нарушение кровотока.

Магнитнорезонансная томография: гипоплазия правой почки, раннее деление левой почечной артерии со стенозом.

Проводилась антигипертензивная терапия: дилтиазем ретард, лозартан, гипотиазид с частичным эффектом.

Осмотрен сосудистым хирургом: с предварительным диагнозом согласен, планируется оперативное лечение.

После предоперационной подготовки пациенту выполнена плановая баллонная ангиопластика и стентирование левой почечной артерии.

Послеоперационный период – без осложнений; проводилась терапия (дилтиазем ретард, плавикс). Достигнуты целевые цифры артериального давления.

Окончательный диагноз.

Фибромускулярная дисплазия, стеноз и раннее деление левой почечной артерии. Гипоплазия, неполное удвоение правой почки с выраженным нарушением функции. Хроническая болезнь почек С2.

Реноваскулярная артериальная гипертензия 3 ст. без хронической сердечной недостаточности. Пропалс 1 ст. передней створки митрального клапана, регургитация 1 ст.

Состояние после операции: баллонной ангиопластики и стентирования левой почечной артерии.

Пациент признан негодным к военной службе.

Обсуждение клинического случая

Если до начала обсуждения медицинских аспектов взять за основу принадлежность нашего молодого пациента к Вооруженным Силам, то возникает множество вопросов.

Во-первых, каким образом он «благополучно» преодолел военно-врачебную комиссию (только в одном случае: если ему никто так и не измерил артериальное давление)?

Во-вторых, неужели он ни разу не обратился к врачу части до развития гипертонического криза?

Пожалуй, в пределах данного случая мы не найдем ответов.

Вернемся к обсуждаемому пациенту; он, слава Богу, наконец очутился в лечебном учреждении, где прошел достаточно обширное исследование. На чем следует остановиться? Исходно обращает внимание общий анализ мочи: значительно снижен удельный вес, имеется минимальная глюкозурия, суточная потеря белка превышает норму (30 мг) в несколько раз.

На фоне умеренного роста креатинина сыворотки крови значительно снижена расчетная скорость клубочковой фильтрации (до уровня ХБПС2). Кстати, правомочно ли устанавливать наличие «хронической болезни почек» при отсутствии каких-либо ссылок на трехмесячное персистирование упомянутых изменений? И только результаты ультразвукового исследования (даже однократного) дают нам в руки основание для термина «ХБП»: найдены структурные изменения в виде аномалии развития правой почки. Но они вряд ли объясняют наличие мочевого синдрома и снижения скорости клубочковой фильтрации.

Наиболее реальная причина – длительное существование артериальной гипертензии, которая могла какое-то время протекать без заметных субъективных проявлений, вызывая при этом ряд клубочковых и канальцевых нарушений. В лекции по гипертонической нефропатии мы достаточно подробно обсуждали этот вопрос.

Еще один аспект привлекает наше внимание: у молодого человека выявлен целый набор маркеров врожденной дисплазии соединительной ткани: пролапс митрального клапана (один из наиболее частых вариантов) с регургитацией, гипоплазия правой почки, ее неполное удвоение, раннее деление левой почечной артерии. Таким образом, установленная причина стеноза в виде фибромускулярной дисплазии возникла на подготовленной почве.

Прогноз нашего пациента во многом зависит от состояния медицинской службы по месту жительства, куда он вернется после увольнения из армии. Основу должны составить рекомендации по терапевтическому изменению образа жизни, мониторингу функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и почек, постоянной и адекватной нефрокардиопротекции.

Клинический случай № 2

На клинический разбор представлена пациентка К., 57 лет, медицинская сестра.

Обратилась к врачу с жалобами на значительное повышение артериального давления, головные боли, одышку при подъеме на второй этаж.

Из анамнеза: в возрасте 19 лет после беременности и родов впервые отметила повышение артериального давления до уровня 170 мм рт. ст. (других цифр не помнит). Лечилась нерегулярно, при амбулаторных осмотрах неоднократно устанавливались диагнозы «хронический пиелонефрит», «хронический гломерулонефрит» (видимо, на основании артериальной гипертензии и изменений в моче). Стационарное обследование и лечение не проводилось. Уровень артериального давления постепенно повышался до 180-190/100 мм рт. ст.

Однократно было выполнено ультразвуковое исследование почек; со слов пациентки (документов нет) речь шла об аномалии развития почек, удвоении почечной артерии. Ухудшение отметила в 2007 г., артериальное давление стабилизировалось на уровне 230-240/120-130 мм рт. ст., нерегулярно принимала амлодипин с неотчетливым эффектом. В амбулаторном анализе мочи была обнаружена минимальная протеинурия.

В 2010 г. (со слов) развился эпизод снижения диуреза с заметным ростом уровня креатинина сыворотки крови и постепенной самостоятельной нормализацией.

И только в ноябре-декабре 2023 г. прошла стационарное обследование: в анализе мочи – снижение удельного веса до 1014, альбумин в разовом анализе мочи – 100 мг/л; биохимия - креатинин сыворотки крови 86 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 65 мл/мин.; мочевины 9,5 ммоль/л.

Суточный монитор артериального давления от 21.11.2023 г.: эпизод повышения артериального давления до 272/186 мм рт. ст.; электрокардиография – без ишемических изменений, признаки гипертрофии левого желудочка.

Ультразвуковое исследование почек: размеры обеих почек в пределах нормы, толщина паренхимы 10 мм, наружные контуры неровные, эхогенность повышена. Полостная система почек не расширена, не деформирована.

Выполнена компьютерная томография с контрастом, данных за стеноз почечных артерий не получено.

Осмотр кардиолога 28.12. 2023 г., диагноз: гипертоническая болезнь 3 ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Хронический пиелонефрит. Хронический гломерулонефрит.

Принимает эдарби кло 40 мг по 1 т. утром, нерегулярно – моксонидин с умеренным эффектом.

Обсуждение клинического случая

На первый взгляд, основные звенья данного случая отчасти повторяют предыдущий: дебют артериальной гипертензии в 19 лет, постепенное нарастание уровня артериального давления до сверхвысоких цифр, наличие неуточненной аномалии почек и почечной артерии, длительный неverifiedированный по генезу мочевого синдром, снижение скорости клубочковой фильтрации до стадии ХБП С2.

Но в отличие от первого эпизода у нашей пациентки постепенное прогрессирование основных клинико-лабораторных проявлений растянулось на десятки лет (с 1985 до 2023 гг.), при минимальном участии медицинских структур (возможно, сыграла роль специальность больной; у медиков никогда не хватает времени на собственное здоровье).

В то же время, степень артериальной гипертензии, эпизод неуточненной олигурии с ростом азотемии (классическая картина острого повреждения почек с быстрым восстановлением – за счет преренального генеза?) наводили на мысль о реноваскулярном характере гипертонии с развитием стеноза.

Насколько я помню, вмешались начальники пациентки, было выполнено стационарное обследование, которое решило главный ди-

агностический вопрос – отсутствие стенозов почечных артерий, исключение вторичного характера артериальной гипертензии, в том числе и ренопаренхиматозной (связанной с первичным заболеванием клубочков).

Что же осталось «в сухом остатке»? Альбуминурия до 100 мг/л, признаки гипостенурии; снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня хронической болезни почек С2, минимальный рост мочевины.

Выявлена логичная гипертрофия левого желудочка без выраженной сердечной недостаточности; зато на ультразвуковом исследовании почек – существенные изменения (сокращение толщины паренхимы по сравнению с нормой в два раза - до 10 мм, симметричная неровность наружных контуров обеих почек, повышение эхогенности паренхимы). Результаты трактуются однозначно: формирование инструментальных признаков диффузного нефросклероза.

Исключив вторичный характер артериальной гипертензии, мы готовы согласиться с итоговым вердиктом кардиолога о наличии гипертонической болезни 3 ст., с крайне высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, необходимостью постоянной адекватной антигипертензивной и нефропротективной терапии. Не хватает в окончательном диагнозе лишь формулировки «хроническая болезнь почек» (длительный анамнез; наличие альбуминурии, превышающей верхнюю границу нормы, снижение удельного веса мочи в качестве признака тубулярных расстройств).

Постскриптум

Остался еще один не до конца разрешенный вопрос; вернемся к целому ряду амбулаторных диагнозов поликлинических врачей («хронический гломерулонефрит», «хронический пиелонефрит») и финальному заключению кардиолога.

Автор помнит время, когда «хронический пиелонефрит» был самым частым заболеванием, уступая только острым респираторным заболеваниям. Постановка диагноза становилась весьма простым делом: жалобы на дизурию и субфебрилитет, скорость оседания эритроцитов до 20 мм/час, в моче – лейкоциты, бактерии... и диагноз готов. Меньше повезло «хроническому гломерулонефриту», хотя и этот вариант патологии почек долго был в лидерах по частоте.

Времена и эпидемиологические подходы кардинально изменились; сегодня хронический нефрит не числится даже в первой тройке причин терминальной почечной недостаточности, в которую входят диабетические поражения почек, артериальная гипертензия и системный атеросклероз. В развитых странах «хронический пиелонефрит» отсутствует в учебниках по нефрологии для медицинских факультетов.

Комплексное обследование нашей пациентки дало минимальный «нефрологический» результат: 100 мг альбумина в разовом анализе мочи, умеренную гипостенурию, скорость клубочковой фильтрации 65 мл/мин.

Без учета тяжелой многолетней артериальной гипертензии у обсуждаемой пациентки нет никаких реальных маркеров «гломеруло-нефрита», не говоря о «пиелонефрите». В очередной раз приходится с грустью констатировать, что по отношению к бывшим «популярным» диагнозам у целого ряда наших коллег «воз и ныне там...».

Поражение почек при системной красной волчанке. Волчаночный нефрит

«На балу коллагенозов красная волчанка с волчьей маской на лице; склеродермия, одетая в медь; дерматомиозит с фарфоровыми веками; узелковый полиартериит в своей мишуре Арлекина представлены в виде ярких силуэтов, занимающих в кадрили коллагенозов свои совершенно определенные места».

Д. Сигье

Введение

Профессор Б.И. Шулутко – о практической значимости патологии почек при системной красной волчанке (2002 г.): «Поражение почек если и не первенствует по частоте, то прогноз и судьбу больного утяжеляет определенно».

Заболевания почек в рамках системной патологии – поле деятельности максимально широкого перечня специалистов: терапевтов, ревматологов, иммунологов, нефрологов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, ЛОР-специалистов, офтальмологов и др. Именно на этом поприще лозунг о необходимости «мультидисциплинарного» подхода к сложным и тяжелым пациентам становится не просто вывеской, а ежедневной необходимостью.

Определение

Системная красная волчанка – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Эпидемиология

Заболеваемость системной красной волчанкой составляет до 250 случаев на 100 000 населения; болезнь чаще поражает молодых жен-

щин, преимущественно в возрасте 15-25 лет; соотношение с мужчинами 8-10:1. Смертность среди пациентов, страдающих СКВ, в три раза выше, чем в общей популяции.

Патогенез

Среди факторов, способствующих возникновению заболевания, рассматриваются генетические дефекты в системе HLA (B8, DR2, DR3), наследственный дефицит компонентов комплемента; гиперэстрогения и гипоандрогения; ультрафиолетовая инсоляция с апоптозом клеток кожи; бактериальные, вирусные инфекции (цитомегаловирус, парвовирус и др.); действие лекарств (антибиотики, сульфаниламиды, гидралазин, пеницилламин).

В качестве важнейших механизмов развития выделяются утрата толерантности к аутоантигенам, дисфункция Т-лимфоцитов и гиперактивность В - лимфоцитов с неконтролируемой продукцией антинуклеарных аутоантител, прежде всего, к двуспиральной ДНК. Поражение органов и тканей происходит за счет прямого действия антител, фиксации циркулирующих иммунных комплексов и активации системы комплемента. Особое значение в генерализации системной красной волчанки имеет частое формирование системного васкулита.

Классификация

Выделяются варианты течения СКВ:

- рецидивирующе-ремиттирующее (два и более обострений в течение года);

- хронически активное (клинико-иммунологическая активность в течение одного года);

ремиссия (полное отсутствие клинических проявлений в течение года, при возможном незначительном росте антител к ДНК, снижении С-3, С-4 фракций комплемента).

Клиника СКВ

Чаще всего в дебюте СКВ характерны конституциональные симптомы: общая слабость; быстрая утомляемость, повышение температуры, снижение массы тела, эритема или дискоидные изменения кожи. Течение, как правило, волнообразное; симптоматика может постепенно расширяться с каждым новым обострением.

Суставной синдром (встречается у 90% больных) чаще поражает мелкие суставы кистей и стоп; лишен признаков деструктивных изменений и сопровождается деформацией только при длительном течении.

Среди патологии сердечно-сосудистой системы выделяются перикардит (с частотой до 30-50%) без яркой клиники, миокардит с нарушениями ритма и проводимости, коронариит с возможностью осложнений (острый инфаркт миокарда и др.); раннее ускоренное развитие системного атеросклероза сосудов.

Клинические варианты поражения легких (в 20-30% случаев) представлены сухим или выпотным плевритом, пульмонитом (на почве некротизирующего васкулита), фиброзирующим альвеолитом. Среди осложнений – дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, тромбоэмболия легочных сосудов, кровотечения, вторичные инфекции.

Из вторичной патологии желудочно-кишечного тракта в ряде случаев наблюдаются асептический перитонит, панкреатит, аутоиммунный гепатит.

Диагностика СКВ

Для верификации СКВ предложен ряд клинических и лабораторных критериев (2012г.).

Клинические критерии

1. Острое, активное поражение кожи
2. Хроническая кожная волчанка
3. Язвы слизистых оболочек
4. Нерубцовая алопеция
5. Артрит с вовлечением двух и более суставов
6. Серозит (плеврит, перикардит)
7. Поражение почек (суточная потеря белка более 0,5 г) или эритроциты в моче (пять и более), или цилиндры в моче (пять и более)
8. Нейропсихические поражения
9. Гемолитическая анемия
10. Лейкопения или лимфопения; тромбоцитопения.

Иммунологические критерии

1. Повышение антинуклеарных антител

2. Повышение антител к двуспиральной ДНК
3. Наличие антител к ядерному антигену Sm
4. Наличие антифосфолипидных антител
5. Снижение уровня фракций комплемента (С3, С4, СН50)
6. Положительная реакция Кумбса

Диагноз системной красной волчанки считается подтвержденным при наличии четырех критериев (один из них – иммунологический: антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, к антигену Sm, фракции комплемента С3, С4).

Поражение почек

Вторичная нефропатия при системной красной волчанке развивается у 50 - 80% пациентов и во многом служит основой клинической картины, играет значимую диагностическую роль и часто определяет прогноз основного заболевания. У 1/3 больных системная красная волчанка дебютирует признаками почечной патологии. На ранних стадиях поражение почек проявляется с частотой до 75%; у пациентов в возрасте свыше 50 лет нефропатии возникают реже.

Признаками волчаночного нефрита, наряду с морфологическим подтверждением, считаются: персистирующая протеинурия более 0,5 г/сутки и/или пять и более эритроцитов, пять и более лейкоцитов или цилиндров в поле зрения (при отсутствии признаков инфекции мочевых путей).

Маркерами высокого «индекса повреждения» служат: скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин., протеинурия более 3,5 г/сутки, конечная стадия почечного заболевания.

Патогенез

В основе патологического процесса лежат потеря иммунной толерантности к собственным антигенам с выраженной активацией В-лимфоцитов и избыточной продукцией аутоантител (прежде всего, к дезоксирибонуклеиновым кислотам); формирование циркулирующих иммунных комплексов с фиксацией в тканях почек и запуском процесса воспаления, прямое повреждающее действие антител на клетки.

Патогенетически значимы также антифосфолипидные антитела, анти-Sm- (патогномоничны для системной красной вол-

чанки, служат ранним доклиническим маркером); анти- Ro -; анти- C1q -антитела. Играют существенную роль гемодинамические нарушения - внутриклубочковая гиперфльтрация и гипертензия.

Морфология

Основу гистологической картины поражения почек при СКВ составляют, прежде всего, воспалительные повреждения междольковых артерий и артериол. Определяется очаговый периваскулярный гиалиноз артерий с концентрическим утолщением гломерулярной базальной мембраны - феномен «луковой шелухи», перисосудистый фиброз – «проволочные петли», либо отложение «гиалиновых» тромбов в просвете сосудов с их окклюзией. В настоящее время диагностическая значимость упомянутых «феноменов» не высока. В ряде случаев развивается некротический васкулит с явлениями фибриноидного некроза.

При иммунофлуоресцентной микроскопии определяются депозиты IgG и C3, C4-фракции комплемента (часто в сочетании с IgM, IgA, C1q), фиксированные под эндотелием ГБМ, реже - в мезангии или под эпителием базальных мембран.

При этом специфичные изменения отсутствуют (в том числе в диагностических критериях системной красной волчанки), хотя результаты нефробиопсии позволяют оценить активность и избрать адекватную лечебную тактику.

Стадии развития волчаночного нефрита соответствуют прогрессированию морфологических проявлений: на ранних этапах характерны неразличимые светооптически очаговые сегментарные изменения; в последующем наблюдаются нарастающая пролиферация клеток мезангия, расширение мезангиального матрикса. Тяжелым формам волчаночного нефрита свойственны диффузное утолщение и расщепление базальных мембран, сглаженность малых ножек подоцитов, появление экстракапиллярных полулуний в большом количестве клубочков.

В тубулоинтерстиции наблюдаются клеточные воспалительные инфильтраты, наиболее выраженные при экстракапиллярных формах поражения почек; на поздних стадиях формируется фиброз интерстиция.

Рассматриваются следующие клинико-морфологические варианты патологии почек, свойственные СКВ:

- волчаночный гломерулонефрит (ВН);
- почечный васкулит;
- нефропатия, ассоциированная с вторичным антифосфолипидным синдромом;
- тромбоз почечных артерий;
- острые и хронические лекарственные тубулопатии;
- вторичный АА - амилоидоз.

Волчаночный нефрит признан наиболее частым видом почечной патологии при СКВ.

Классификация ВН

Класс I: минимальные изменения мезангиума; при световой микроскопии – нормальные клубочки, при иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии – отдельные депозиты в мезангии;

Класс II: мезангиальный пролиферативный ВН, мезангиальные и субэндотелиальные депозиты;

Класс III: очаговый пролиферативный волчаночный нефрит (с поражением менее 50% клубочков), мезангиальные, субэндотелиальные и/или субэпителиальные депозиты; множественные клеточные инфильтраты в тубулоинтерстиции;

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;

IV А – активные поражения;

IV А/С – активные и хронические поражения;

IV С – хронические поражения;

Класс V: мембранозный волчаночный нефрит (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) волчаночный нефрит; более 90% клубоч-

ков полностью склерозированы, фиброз тубулоинтерстиция, артериоло-нефросклероз.

В ходе активного течения системной красной волчанки возможна трансформация волчаночного нефрита, определяемая при повторных нефробиопсиях; наиболее часто наблюдается переход классов I, II, V - в классы III или IV.

Клиника

Волчаночный нефрит

Возникновение ВН обычно соответствует острому или подострому течению СКВ; наиболее тяжелые формы нефрита отмечаются у молодых пациентов. Клиническая картина частично зависит от морфологического типа поражения почек.

а) Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (как правило, морфологический класс IV, часто с некрозом капилляров и полулуниями) отмечается в 10-15% случаев; протекает с бурно нарастающей почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, тяжелой артериальной гипертензией (у 90% больных). Течение часто осложняется поражением сердца, центральной нервной системы, ДВС - синдромом с кровотечениями различной локализации, иногда – острым повреждением почек; прогноз в таких случаях весьма серьезный.

б) Активный ВН с нефротическим синдромом (до 30-40% случаев), соответствует III – IV классам волчаночного нефрита. Как правило, определяется массивная протеинурия, микрогематурия; суммарная функция почек чаще сохранна.

в) Активный ВН с выраженным мочевым синдромом (в 30% случаев), представлен II – III классами ВН. 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 I – II классов ВН. Протеинурия носит субклинический характер, не превышая 0,5 г/сутки, как правило, без гематурии, артериальной гипертензии и при нормальной функции

почек. Тактику ведения подобного контингента больных определяют внепочечные симптомы системной красной волчанки.

Почечный васкулит

Возникает редко, характеризуется диффузными некротическими повреждениями мелких сосудов почек с развитием артериолита. Тяжелым жизнеугрожающим осложнением является злокачественная артериальная гипертензия с высоким и стойким диастолическим артериальным давлением, некротическим поражением сосудов сетчатки, 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 быстро прогрессирующей почечной недостаточности на фоне высокой иммунологической активности. Как правило, нарастание почечной дисфункции сопровождается развитием тяжелой артериальной гипертензии, нефротического синдрома. В ряде случаев нефропатия преобладает в клинической картине без морфологических проявлений волчаночного нефрита.

Тромбоз почечных артерий

Максимальный риск тромботических осложнений при системной красной волчанке связан с длительным течением нефротического синдрома, а также с формированием вторичного антифосфолипидного синдрома. Поражение почечных артерий приводит к немедленному развитию острого повреждения почек с неэффективностью как консервативной, так и диализной терапии.

Лекарственные тубулопатии

Проявлению токсических или инфекционных тубулопатий способствуют, с одной стороны, значительные исходные нарушения функции канальцев (в рамках «тубулоинтерстициального компонента» основного заболевания), с другой стороны – вторичный иммунодефицит, усугубляемый иммуносупрессорами.

Длительная базисная терапия цитостатиками, использование пациентами (по назначению врача, но чаще – самостоятельно) не-

стероидных противовоспалительных препаратов при артралгиях, миалгиях может приводить к возникновению острого тубулоинтерстициального нефрита. В ряде случаев развивается острое повреждение почек, требующее иногда проведения диализной терапии.

Возможно также постепенное формирование хронического лекарственного тубулоинтерстициального нефрита 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%. Заболевание возникает в ходе длительного течения системной красной волчанки с периодами высокой активности процесса. Манифестирует постепенным нарастанием протеинурии (без гематурии и лейкоцитурии), достигающей со временем уровня нефротического синдрома; в 20% случаев появляется артериальная гипертензия. Исходом является формирование почечной недостаточности.

Диагностика

Картина мочевого синдрома и, прежде всего, протеинурия часто служат первыми проявлениями дебюта системной красной волчанки с поражением почек. При этом протеинурия более 0,5 г/сутки входит в структуру диагностических критериев СКВ.

При оценке активности возможно использование следующих параметров:

- количество эритроцитов в мочевом осадке (более 5 – более 25 в поле зрения);
- эритроцитарные цилиндры;
- суточная протеинурия (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 в пробе Зимницкого; тенденция к полиурии.

В общем анализе крови характерны высокая скорость оседания эритроцитов, анемия (в ряде случаев гемолитическая), лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения.

Специфичными для ВН, как и для СКВ, следует считать определение антинуклеарных антител (выявляются у 95% больных); антител к двухспиральной ДНК – АНА (от 50 до 90% больных), снижение активности С3 и С4-фракций комплемента. Кроме того, высоко информативно определение антител к Sm -, Ro- антигенам. Наличие антител к кардиолипину и волчаночному антикоагулянту могут свидетельствовать о развитии антифосфолипидного синдрома.

Клиническое значение так называемых LE – клеток, циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора в настоящее время невелико.

Наличие волчаночного нефрита верифицируется в ходе нефробиопсии, которая, при отсутствии противопоказаний, должна выполняться всем пациентам с системной красной волчанкой при появлении признаков активного гломерулонефрита.

Морфологическое исследование (в том числе повторное) показано в следующих случаях:

- наличие суточной потери белка 0,5 г/сутки и более; снижение скорости клубочковой фильтрации (без других причин) у пациента с системной красной волчанкой;

- необходимость дифференциальной диагностики с первичным хроническим гломерулонефритом;

- появление быстро прогрессирующей почечной недостаточности и резкое нарастание уровня протеинурии;

- подозрение на смену морфологического класса волчаночного нефрита (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 тубулоинтерстициального нефрита любой этиологии служит быстрое развитие ОПП, которое при остром тубулоинтерстициальном нефрите (в отличие от тромбоза) в большинстве случаев носит неолигурический характер.

Верификация вторичного 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 полости рта, кишки; ткани почек.

Лечение поражений почек при СКВ

Немедикаментозное лечение включает диету с ограничением соли, животных белков, жиров; прекращение курения, контроль массы тела, исключение ультрафиолетового облучения.

Для снижения кардиоваскулярных рисков необходимы модификация образа жизни, коррекция гипер- и дислипидемии. Уменьшение риска инфекций: скрининг HCV, HBV, ВИЧ; вакцинации (против гриппа и др.). Предупреждение остеопороза: препараты кальция, витамин Д.

Иммunosупрессия

Класс I, класс II ВН:

- протеинурия менее 0,5 г/сутки – лечение внепочечных проявлений; более высокая протеинурия – ингибиторы АПФ, БРА;

- нефротический синдром – высокие дозы глюкокортикостероидов не дольше 16 недель; снижение дозы через 2 недели после достижения полной ремиссии (протеинурия менее 0,3 г/сутки, стабильный креатинин сыворотки крови, альбумин сыворотки крови более 35 г/л); возможны 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 – снижение дозы ГКС;

- вариант инициальной терапии – пульс-терапия циклофосфаном;

- при исходной скорости клубочковой фильтрации не ниже 45 мл/мин. возможно сочетание циклоспорина А, микофенолатов и ГКС длительно до года;

- вариант – таргетная терапия (моноклональные антитела) – белимумаб, 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 не менее 36 месяцев (при наличии пролиферативного волчаночного нефрита).

Класс V ВН:

- низкая протеинурия – ингибиторы АПФ, БРА, лечение дислипидемии, отеков, тромбозов; гидроксихлорохин; иммуносупрессия – по внепочечным показаниям;

- нефротический синдром – ингибиторы АПФ, БРА, контроль артериального давления;

- иммуносупрессия - глюкокортикостероиды в сочетании с микофенолатами; варианты – циклофосфамид, или циклоспорин А, или ритуксимаб; показана также при росте протеинурии, отеков, наличии тромбозов.

Класс VI ВН:

- решение вопроса о заместительной почечной терапии, 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 и менее; колебания скорости клубочковой фильтрации 10-15% от исходной в течение 6-12 месяцев от начала терапии.

б) Частичный ответ: снижение протеинурии на 50% и более и до 3 г/сутки; колебания СКФ 10-15% от исходной в течение 6-12 месяцев от начала терапии.

в) Неудовлетворительный ответ: уточнить кратность приема приема иммуносупрессоров; повторная нефробиопсия; 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 антифосфолипидный синдром, осложняющий течение системной красной волчанки, требует назначения низкомолекулярных гепаринов (особенно при снижении альбумина менее 20 г/л; при этом варфарин не показан), в сочетании с плазмаферезом и в/венным введением свежезамороженной плазмы.

Возможность торможения прогрессирования вторичного АА - амилоидоза, в основном, зависит от адекватной базисной терапии системной красной волчанки. На этапе терминальной почечной недостаточности 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

Основные факторы неблагоприятного почечного прогноза:

- начало заболевания в возрасте до 20 лет;
- острое течение и высокая активность заболевания;
- артериальная гипертензия;
- нефротический синдром или высокая протеинурия в дебюте заболевания;
- повышение креатинина сыворотки крови в дебюте заболевания;
- выявление неблагоприятных морфологических классов волчаночного нефрита - III, IV, VI;
- запоздалое начало иммуносупрессии;
- наличие и характер обострений.

Почечный прогноз ухудшает также наличие ряда морфологических критериев: интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, выраженная ангиопатия, в том числе наличие антифосфолипидного синдрома.

Экстраренальные факторы неблагоприятного прогноза:

- мужской пол;
- низкий социально-экономический статус больных;
- тромбоцитопения;
- низкий гематокрит;
- гипокплементемия;
- поражение ЦНС;
- присоединение инфекций;

- атеросклеротическое поражение сосудов;
- осложнения лекарственной терапии;
- беременность.

Оптимальная оценка долговременного почечного прогноза может быть дана при наличии адекватного ответа на базисную терапию через год после начала иммуносупрессии (по уровню протеинурии и креатинина сыворотки крови).

Основные причины смерти при волчаночном нефрите: в начальный период заболевания – инфекции, в том числе сепсис; цереброваскулярные осложнения; на более поздних стадиях – проявления атеросклеротического поражения сосудов (ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболии).

Заключение

Системная красная волчанка, как и большинство ревматологических заболеваний, приводит к целому ряду вторичных патологических изменений в почках, сопровождаясь тяжелыми и часто необратимыми нарушениями суммарной почечной функции.

Знание основ ранней диагностики системной красной волчанки, методов и средств лечения осложнений необходимы не только ревматологам, но и врачам многих специальностей: от терапевтов и нефрологов до невропатологов и окулистов в силу широкой полиорганности поражений.

Литература, используемая при подготовке лекции:

1. Шулутокр Б.И. Нефрология. Современное состояние проблемы. СПб, 2002.
2. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
3. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой. М., 2020.
4. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2019.
5. Шелухин В.А. Поражение почек при ревматических заболеваниях. СПб, 2024 г.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.

Клинический случай

На клинический разбор представлен пациент Н., 52 года; поступил в терапевтический стационар 17 марта 201_ г.

Предъявлял жалобы на головные боли давящего характера в затылочной области, мелькание «мушек» перед глазами; выраженную общую слабость, утомляемость, одышку при легкой физической нагрузке, отеки лица, голеней и стоп.

Анамнез болезни: считает себя больным с января текущего года, когда впервые отметил рост артериального давления до 240/140 мм рт. ст.; самостоятельно принимал каптоприл с некоторым улучшением. В последующем до середины марта к врачу не обращался, продолжал работать. 17 марта амбулаторно вновь зафиксировано высокое артериальное давление (190/100 мм рт. ст.), в биохимическом анализе крови обнаружена высокая азотемия: креатинин сыворотки крови более 300 мкмоль/л, мочевины 15 ммоль/л. По «Скорой помощи» в тот же день госпитализирован в стационар с диагнозом – «гипертонический криз».

При объективном обследовании обнаружены: петехиальные высыпания на коже бедер и передней брюшной стенки; выраженная симметричная отечность нижних конечностей до уровня верхней трети бедер. После введения гипотензивных препаратов артериальное давление снизилось до 160/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений - 100 уд/мин. При аускультации тоны сердца приглушены, в легких жесткое дыхание, хрипов нет. В течение суток развилась олигоанурия (количество мочи менее 80 мл).

Общие анализы: гемоглобин 99 г/л, эритроциты 3,71 млн; в анализе мочи: белок 8,7 г/л; эритроциты до 100 в поле зрения. Биохимический анализ крови: креатинин сыворотки крови 611 мкмоль/л; мочевины 52 ммоль/л; холестерин 5,2 г/л, общий белок 45 г/л, альбумин 25,6 г/л; калий 6,8 ммоль/л, фибриноген 6,5 г/л.

Предварительный диагноз

Гломерулонефрит неуточненного генеза, вторичная артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений высокий. Гипертонический криз, неосложненный, купированный 17 марта. Вторичная анемия средней тяжести. Хроническая болезнь почек С5 А3.

Переведен в специализированный нефрологический стационар, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Предварительный диагноз при осмотре в отделении реанимации и интенсивной терапии

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, недифференцированный. Острое повреждение почек 3 ст., анурия. Хроническая болезнь почек С5 А3. Вторичная артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений высокий. Гипертонический криз. Вторичная анемия легкой степени тяжести.

Начата заместительная почечная терапия, коррекция артериальной гипертензии, анемии, водно-электролитного баланса. На следующий день осмотрен нефрологом. Обращено внимание на наличие характерной полисиндромности (присутствуют быстро прогрессирующая почечная недостаточность; нефротический, острый нефритический, анемический, геморрагический синдромы).

Установлен предварительный диагноз: быстро прогрессирующий гломерулонефрит II-III типа.

Рекомендовано размещение пациента в блоке интенсивной терапии, экстренная нефробиопсия, иммунологическое исследование; после чего необходимо неотложное начало патогенетической терапии в виде пульс-терапии глюкокортикостероидов в дозе до 1000 мг/сутки; инфузионная, антигипертензивная терапия, фраксипарин, растворы альбумина.

При выполнении компьютерной томографии органов брюшной полости и почек консультирующим хирургом выявлены признаки «острого панкреатита», хотя никаких клинических проявлений у больного не было. Дополнительно отмечены гепатомегалия и наличие свободной жидкости в брюшной полости (асцит как проявление нефротического синдрома), диффузные изменения паренхимы почек.

Выполнение нефробиопсии и начало пульс-терапии глюкокортикостероидами отложены на несколько дней по настоянию хирурга.

Пациент провел в стационаре два с половиной месяца, неоднократно перемещаясь из реанимации на клиническое отделение и обратно. Поэтому целесообразно проследить дальнейшую динамику основных параметров и эффективность лечения в рамках установленных исходно клинико-лабораторных синдромов.

Прогрессирующая почечная недостаточность.

На фоне заместительной почечной терапии (гемодиализ, ультрафильтрация) показатели креатинина сыворотки крови снизились с 611 до 380 мкмоль/л; мочевины с 52 до 15 ммоль/л; калия с 6,8 до 5,8 ммоль/л. Самостоятельный диурез колебался от анурии до 500-600 мл/сутки (однократно), далее – вновь до анурии.

Нефротический синдром.

Периферические отеки, персистирующие умеренный асцит, гидроторакс, двусторонний гидроторакс; суточная потеря белка – в пределах 6,44 г – 10,7 г, без признаков ремиссии; альбумин сыворотки крови – от 25,6 до 19 г/л; затем – до 27,1 г/л; общий белок от 45 до 54 г/л.

Острый нефритический синдром

Артериальное давление снизилось до 140-165/80-90 мм рт. ст., отеки сохранялись; гематурия от 100 клеток в поле зрения выросла до количества эритроцитов в моче, «покрывающих все поля зрения».

Анемический синдром.

Параметры гемоглобина от 99 до 65 г/л, с последующим некоторым ростом (85-95 г/л); эритроциты от 3,71 до 2,59 млн. Уровень ферритина постоянно был резко повышен, отражая выраженность воспаления, железо сыворотки крови - снижено.

Синдром системного воспалительного ответа.

Динамика С-реактивного белка: от 21,5 до 29,6 мг/л; фибриногена от 6,5 до 10,0, затем до 5,94 г/л.

Геморрагический синдром.

Петехии на коже туловища и нижних конечностей; неоднократные желудочно-кишечные и носовые кровотечения, трактовавшиеся в рамках ДВС-синдрома.

Бросается в глаза отсутствие позитивной динамики практически по всем имеющимся клинико-лабораторным синдромам, может быть, за исключением относительной эффективности постоянно проводи-

мых методов заместительной почечной терапии. Очевидно, это – объективное отражение тяжести основного заболевания: быстро прогрессирующего гломерулонефрита и его многочисленных осложнений.

Рассмотрим вопросы терапии, прежде всего, патогенетической. Общепринятой тактикой является ее начало сразу после выполнения нефробиопсии и забора крови для иммунологической диагностики вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

При этом практически важны сроки эволюции полулуний в клубочках, от клеточных до фиброзных: она может завершиться тотальным фиброзом гломерул за 10-14 дней. Нашему пациенту пришлось выдержать паузу в несколько дней без базисной терапии, в связи с подозрениями на острые воспалительные процессы в брюшной полости, которые так и не подтвердились, оставшись на совести хирургов.

Выполнена нефробиопсия; после получения первых результатов, подтвердивших диагноз быстро прогрессирующего гломерулонефрита, активное лечение БПГН началось 22 марта. Были проведены несколько «пульсов» метилпреднизолона и циклофосфана, затем продолжен прием преднизолона и цитостатиков внутрь, в сочетании с гастропротекторами (нексиум, де-нол, алмагель). Одновременно продолжались процедуры заместительной почечной терапии и весь комплекс симптоматического лечения. Для коррекции анемии, кроме частых гемотрансфузий, использовался препарат эритропоэтина – Аранесп.

Не могу не напомнить, что несколько дней задержки начала базисной терапии – это как раз те самые ранние сроки эволюции полулуний, о которых мы говорили выше. Если вернуться в начало лекции и посмотреть на эпиграф, то следует восхититься точности формулировки автора «Гаргантюа и Пантагрюэля», но уже на поприще тактики лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита! И действительно: нужно было лишь «выбежать пораньше».

Прошел месяц напряженной работы лечащих врачей, которая не принесла им удовлетворения по своим результатам. И ситуация радикально изменилась: 5 мая появились лихорадка, кашель, усилилась одышка; одновременно – боли в горле с визуальной картиной грибкового поражения миндалин. Назначен кетоконазол; выполнена компь-

ютерная томография легких; заключение было, в принципе, ожидаемым: начался этап присоединения вторичных инфекций. Верифицирована двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония тяжелого течения, дыхательная недостаточность 3 ст. Участие коронавируса было исключено двукратным отрицательным анализом.

Пришлось отменить иммуносупрессоры и на треть снизить дозу преднизолона; в ход пошли антибиотики. Число полиорганной сложности начало нарастать: через пять дней возник эпизод фибрилляции предсердий, который долго не могли купировать; суточная потеря белка достигла 9,6 грамма. Через два дня пациент вернулся в отделение реанимации; лихорадка выросла до 39,5; С-реактивный белок – 96 мг/л; артериальное давление снизилось до 110/70 мм рт.ст.; пульс-124 уд/мин.

В связи с ростом дыхательной недостаточности и картиной интерстициального отека легких начата искусственная вентиляция легких; 18 мая установлено развитие пульмоногенного сепсиса. За следующие пять дней диагностированы пароксизм фибрилляции предсердий, острая язва желудка, осложненная кровотечением; выполнен эндогемостаз с наложением клипс; гемоглобин упал до 70 г/л. Через три дня, 26.05, развилось носовое кровотечение, с трудом остановленное в течение двух суток. В этом временном интервале обнаружена острая язва пищевода, осложненная кровотечением; вновь проведен эндогемостаз, наложено шесть клипс.

Еще через двое суток наступил летальный исход при явлениях легочно-сердечной недостаточности.

Обсуждение клинического случая

Перед нами – тяжелейшая картина длительной борьбы врачей с полиорганной патологией, последовавшей за исходным субтотальным поражением почек. Нам предстоит еще проанализировать заключение морфолога по результатам нефробиопсии, не из «академических» соображений, а для уточнения посмертного клинико-морфологического диагноза. В этом нам должны помочь результаты комплексного иммунологического исследования, способного определить тип БПГН.

Для верификации *типа I* маркерами служат антитела к базальной мембране клубочков; при их наличии возможны идиопатические БПГН, синдром Гудпасчера.

Тип II: подтверждается депозитами иммунных комплексов на гломерулярной базальной мембране и в мезангии с включением различных иммуноглобулинов. Мы находим их при иммунокомплексных гломерулонефритах с картиной БПГН (атипичная болезнь Берже, волчаночный нефрит); в определении люпус-нефрита нам помогут антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК.

Для типа III: диагностически значимы антитела к цитоплазме нейтрофилов и моноцитов (АНЦА), весьма достоверно подтверждающие три основных варианта некротизирующих васкулитов с поражением почек (гранулематозный полиангиит, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематозный полиангиит).

К сожалению, в истории болезни отсутствует весь упомянутый перечень иммунологических тестов. Нам остается лишь вернуться к морфологическому заключению; оно весьма любопытно.

Нефробиопсия

Световая микроскопия: в биоптате почки 20 клубочков, из них полностью склерозированы два (10%), с полулуниями – 8 (40%); всего поврежденных клубочков 10 (50%); из полулуний: 3 – клеточных, 5 – фиброзно-клеточных. В сохраненных клубочках умеренно повышена клеточность, гиалиноз отдельных петель; фокальная сегментарная адгезия отдельных петель капилляров клубочков к капсуле с образованием синехий; просвет капилляров глобально сужен. Мезангиальная пролиферация умеренная, расширение мезангиального матрикса; в мезангии определяются фуксинофильные депозиты. Гломерулярная базальная мембрана фокально сегментарно утолщена.

Диффузное повреждение эпителия канальцев; некроз и пролиферация отдельных эпителиоцитов, щеточная кайма частично утрачена. В просвете канальцев – эритроциты, гиалиновые цилиндры. Отек и лимфоидная инфильтрация интерстиция; интерстициальный фиброз (40%).

Стенки отдельных артериол и артерий мелкого калибра утолщены за счет гиперплазии мышечного слоя и гиалиноза.

Иммунофлюоресцентная микроскопия: определяется диффузное гранулярное отложение IgA (++) , IgG (+) , IgM (+) , C-3 (++) , C4 (+) , C-1q (++) ; цепи каппа (++) , лямбда (++) , преимущественно в мезангии; признаки острого тубулоинтерстициального нефрита.

Заключение морфолога

Иммунокомплексный гломерулонефрит (IgA – нефропатия, IV-й класс) с формированием полудуний; признаки острого тубулоинтерстициального нефрита. Необходимо исключить аутоиммунное поражение почек, прежде всего – системную красную волчанку.

В рамках дифференциальной диагностики рассмотрим вариант СКВ. По классификации быстро прогрессирующих гломерулонефритов – это тип II, к которому относятся атипичная болезнь Берже (IgA – нефропатия) и гломерулонефрит при системной красной волчанке.

Именно эту патологию рекомендует исключить морфолог, но мы начнем с клинической картины. Для СКВ характерны утрата толерантности к аутоантигенам, дисфункция Т- и В-систем иммунитета, системы комплемента; рост синтеза «нефритогенных» антител; повреждающая роль циркулирующих иммунных комплексов. В клинике эти механизмы патогенеза реализуются полиорганными поражениями, полисиндромностью. Из неиммунных действующих факторов выделяют внутриклубочковую и системную артериальную гипертензию, интерстициальный фиброз.

Клиническая картина быстро прогрессирующего иммунокомплексного гломерулонефрита при системной красной волчанке характеризуется нефротическим синдромом; тяжелой артериальной гипертензией и гематурией/макрогематурией в рамках быстро прогрессирующего нефритического синдрома; ускоренным нарастанием почечной недостаточности; анемией; более чем у 30% больных - геморрагическими проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (кровотечениями); частым поражением сердца и центральной нервной системы.

На фоне высокой активности тяжелым осложнением служит острое повреждение почек. Встречаемость данной формы – 10-15% всех случаев гломерулонефрита при системной красной волчанке; прогноз весьма неблагоприятный.

Если вернуться к обсуждаемому пациенту, можно утверждать: его двухмесячная предыстория печального исхода – это одновременная или поочередная манифестация всех перечисленных выше клинико-лабораторных критериев системной красной волчанки.

Теперь попробуем определить морфологические маркеры так называемого «волчаночного нефрита». К ним относятся:

- наличие мезангиальной пролиферации;
- полулуния (в 50% клубочков и более);
- поражение гломерулярной базальной мембраны;
- патология тубулоинтерстиция в виде дистрофии и атрофии эпителия канальцев;
- клеточная инфильтрация мононуклеарными клетками;
- очаговый или диффузный фиброз тубулоинтерстиция.

Все перечисленные признаки присутствуют в заключении морфолога по нефробиопсии.

И, наконец, типичным для системной красной волчанки с поражением почек считается широкий спектр иммуноглобулинов, фракций комплемента и легких цепей (IgG, часто в сочетании с IgM, IgA; компонентов комплемента C3, C4, особенно C1q), входящих в состав депозитов (так называемый «full house»).

Согласно «Клиническим рекомендациям» под ред. Е.М. Шилова и др. (2019, прямая цитата), «присутствие в биоптате всех перечисленных иммунореактантов делает диагноз волчаночного нефрита высоковероятным, даже в отсутствие других клинических и серологических маркеров системной красной волчанки». Именно этот перечень иммунных депозитов морфолог нашел у нашего пациента, что наверняка и побудило его рекомендовать лечащим врачам в первую очередь исключить наличие СКВ.

Отметим, что на фоне хронического фиброза тубулоинтерстиция (40%) обнаружены признаки острого тубулоинтерстициального нефрита - классической морфологии острого повреждения почек: отек и лимфоидная инфильтрация, некроз эпителиоцитов, частичная утрата щеточной каймы. Скорее всего, острая тубулопатия у представленного пациента стала признаком нарастающей активности основного заболевания.

Таким образом, наш ретроспективный анализ клинико-морфологической картины позволяет говорить о наличии у обсуждаемого пациента быстро прогрессирующего волчаночного гломерулонефрита. К осложнениям следует отнести острое повреждение почек с канальцевым некрозом. Что это меняет в тактике ведения больного? Обратимся к первоисточнику – «Клиническим рекомендациям по нефрологии» 2019 г.

Цель иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита – остановить развитие повреждения, восстановить функцию почек, ин-

дуцировать ремиссию путем контроля иммунологической активности процесса.

Лечение быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с системной красной волчанкой, включает пульс-терапию циклофосфана в дозе не менее 0,5 г однократно в две недели в течение трех месяцев (суммарная доза 3г); альтернатива - микофенолата мофетил в дозе 3 г в сутки; в сочетании с пульс-терапией глюкокортикостероидов и последующим переходом на прием преднизолона внутрь (1 мг/кг/сутки), длительностью до 6 месяцев.

Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. требует сокращения дозы циклофосфана. Эфферентная терапия в виде плазмафереза при этой форме быстро прогрессирующего гломерулонефрита не показана. При отсутствии достижения ремиссии в течение шести месяцев индукционный режим терапии может быть продлен на более длительное время – до 12 месяцев.

Вернувшись к тактике лечения пациента, отметим, что выбор препаратов и их дозировки, в принципе, существенно не отличались от рекомендованных. Отсутствие эффекта, кроме всех прочих причин, отчасти могло быть связано с отложенным началом активной базисной терапии.

Из замечаний по медицинской документации можно отметить упоминание «хронической болезни почек С5» в предварительном диагнозе, наряду с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и острым повреждением почек. В этой ситуации установление ХБП в диагнозе не правомочно, так как отсутствует трехмесячный анамнез патологии почек, не приведены данные инструментальных или морфологических исследований, подтверждающих наличие ХБП.

Кроме того, указана степень альбуминурии/протеинурии «А3», при этом в предшествующем анализе мочи обнаружен белок в количестве 8,7 г/л, что соответствует уровню «А4».

Кстати, частые неблагоприятные исходы у леченных больных с быстро прогрессирующими гломерулонефритами различной этиологии вызывают недоверие практических нефрологов к современным медикаментозным схемам. Но при этом забывается основная рекомендация Франсуа Рабле: надо просто «выбегать как можно раньше»! Повторюсь: эти размышления, увы, носят академический характер; но это был не последний тяжелый пациент в нашей практике и в работе читателей; и мы продолжаем учиться...

Поражение почек при гранулематозе с полиангиитом (в соавторстве с А.В. Барсуковым)

Введение

АНЦА – ассоциированные васкулиты – группа системных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов (капилляров, артериол, мелких артерий и венул), наличием циркулирующих антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе или протеиназе-3, отсутствием (или небольшим количеством) депозитов, содержащих иммуноглобулины и фракции комплемента.

АНЦА - васкулиты включают следующие клинические варианты:

- гранулематоз с полиартериитом (Вегенера) - ГПА;
- микроскопический полиартериит - МПА;
- эозинофильный гранулематоз с полиартериитом (синдром Черджа-Стросс) - ЭГПА.

Определение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА): некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (артерии, капилляры, артериолы, венулы); отличается частым возникновением тяжелого быстро прогрессирующего гломерулонефрита,

Первое полное описание гранулематоза с полиангиитом и выделением его в самостоятельную нозологическую форму представил W. Wegener (1939 г.), обследуя пациента с риногенным гранулематозом, системным поражением артерий и почек.

В 1954 г. Godman и Churg выделили в отдельный синдром триаду гранулематоза Вегенера, включающую:

- системный некротизирующий ангиит;

- некротизирующее воспаление респираторного тракта;
- некротизирующий гломерулонефрит.

Эпидемиология ГПА

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – редкое иммунологически опосредованное системное заболевание неизвестной этиологии.

Распространенность в общей популяции составляет 25-160 на один миллион в год; заболеваемость – от 5 до 12 случаев на один миллион человек в год; показано преимущественное выявление в регионах Северной Европы. Возрастной диапазон данного заболевания почти не ограничен - от 8 до 99 лет; в большей степени – лица среднего возраста (50 лет и старше); мужчины болеют несколько чаще женщин.

Эпидемиология АНЦА – васкулитов с поражением почек

Распространенность АНЦА – васкулитов для Европы и США составляет 10 – 20 случаев на 1 миллион населения в год; ежегодная заболеваемость – 20 случаев на один миллион населения. Как правило, болеют лица среднего и пожилого возраста (свыше 50 лет), с небольшим преобладанием мужчин.

Одним из наиболее значимых клинических проявлений АНЦА – васкулитов является быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), во многом определяющий тяжесть течения, трудности лечения и прогноз основного заболевания. Среди всех случаев БПГН до 80% приходится на АНЦА – ассоциированные варианты поражения почек, для которых типичны разрывы гломерулярной базальной мембраны, капсулы клубочков и формирование экстракапиллярных полулуний.

Фольгард и Фар (1914 г.) писали об экстракапиллярном гломерулонефрите как промежуточной фазе между острым и хроническим ГН, отличительной чертой которого была экстракапиллярная пролиферация.

Термин «БПГН» был использован А. Ellis (1942 г.) для представления пациента с необычно молниеносным течением постстрептококкового гломерулонефрита, стремительной потерей функции почек и образованием эпителиальных полулуний при морфологическом исследовании нефробиоптата.

В середине 70-х годов описана группа пациентов с системными васкулитами и наличием клинических критериев быстро прогрессирующего гломерулонефрита, но при этом антитела к базальной мембране клубочков не определялись. Морфологически данная группа отличалась отсутствием депонирования иммунных комплексов и компонентов комплемента при иммунофлюоресцентной микроскопии («олигоиммунный БПГН»).

В 1982 г. D. Davies с соавт. впервые обнаружили циркулирующие антитела к цитоплазме нейтрофилов у пациентов с некротизирующим олигоиммунным гломерулонефритом с полулуниями на фоне клиничко-лабораторной картины системного васкулита.

В настоящее время среди всех случаев быстро прогрессирующего ГН до 80% приходится на АНЦА – ассоциированные гломерулонефриты, частота которых колеблется в широком диапазоне, по разным данным, от 4 до 300 случаев на миллион населения ежегодно; в том числе 15-23 новых случая в год на миллион населения.

Данный вариант заболевания почек рассматривается сегодня в качестве ургентной ситуации в нефрологической практике.

Патогенез ГПА

Гранулематоз с полиангиитом относится к многофакторным заболеваниям. Обсуждается участие генетических факторов (наличие HLA – DRB1; полиморфизм генов, кодирующих протеиназу-3 и ее ингибитор – альфа-1-антитрипсин с риском повышенной продукции антител к протеиназе-3), иммунологических нарушений; воздействий окружающей среды в увеличении риска возникновения васкулита.

К внешним факторам, способным спровоцировать развитие ГПА, относят инфекционные агенты (ранее перенесенные туберкулез или гнойные инфекции дыхательных путей; вирусы – цитомегаловирусы, Эпштейна-Барр, парвовирусы, ВИЧ). Установлено, что в 67% случаев пациенты с гранулематозным полиангиитом являются хроническими носителями золотистого стафилококка, что может стимулировать продукцию В-лимфоцитами антинейтрофильных антител к протеиназе-3. В процессе адгезии бактериальных белков происходит активация нейтрофилов с повышением экспрессии на их поверхности антигенов АНЦА.

Не исключается участие в генезе васкулита комплементарных белков с измененной генной структурой, выступающих в качестве аутоантигенов, что также может приводить к синтезу антинейтрофильных антител.

Дебют гранулематоза с полиангиитом ассоциируется с воздействием, как правило, инфекционного агента, инициирующего синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1-бета и др.). Это приводит к активации нейтрофилов, распределению на их клеточной мембране цитоплазматических антигенов – миелопероксидазы, протеиназы-3.

Образующиеся аутоантитела двух типов к белкам цитоплазмы нейтрофилов и лизосомам моноцитов (цитоплазматические – с-АНЦА, против антигена протеиназы-3; перинуклеарные – р - АНЦА, против антигена миелопероксидазы), возникают с участием компонентов В - системы иммунитета.

Антитела реагируют с содержимым первичных гранул нейтрофилов и лизосом моноцитов; стимулируют гранулоцитарные клетки и приводят к аномальной продукции цитокинов, высвобождению активных форм кислорода, агрессивных протеолитических ферментов. Следствием являются адгезия клеток к эндотелию, дегрануляция и «метаболический взрыв» в эндотелиоцитах сосудов с их некрозом, дальнейшей ишемизацией и деструкцией тканей вовлеченных органов, в том числе почек.

Наличие АНЦА к протеиназе-3 у больных гранулематозом с полиартериитом часто ассоциируется с сочетанным поражением как почек, так и гранулематозным воспалением респираторного тракта; шире вовлекаются в патологический процесс экстраренальные органы. Некротическое повреждение капилляров почечных клубочков ведет к образованию экстракапиллярных клеточных полулуний, которые в дальнейшем быстро и полностью фиброзируются, приводя к гибели клубочков.

Морфология ГПА

Морфологическое исследование почечного биоптата служит «золотым стандартом» не только с целью определения или подтверждения клинического диагноза, но и для оценки прогноза.

К общим проявлениям для всех вариантов АНЦА - васкулитов, в частности, гранулематозного полиангиита, относятся признаки не-

критических повреждений стенки мелких и средних сосудов. Для ГПА высоко специфично некротизирующее гранулематозное воспаление с образованием гранулем, часто связанных с сосудами; содержащих большое количество гигантских многоядерных клеток, локализующихся преимущественно в верхних дыхательных путях и тканях легких.

Как правило, происходит вовлечение верхних и нижних дыхательных путей. Наблюдаются некротизирующий васкулит, в основном,

Таблица 1. Морфологическая характеристика гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА

| Гломерулярные изменения | |
|---|---|
| <i>Активные</i> | <i>Хронические изменения</i> |
| Мезангиальная пролиферация | Склеротические |
| Эндокапиллярная гиперклеточность | Глобальный склероз |
| Некроз капиллярных петель | Сегментарный склероз |
| Формирование клеточных, фиброзных полулуний | Фиброзные полулуния более или менее 50% |
| Разрывы капсулы Боумена | Синехии между эпителием капсулы и капиллярными петлями. Коллапс капиллярных петель |
| Тубулоинтерстициальные изменения | |
| <i>Активные</i> | <i>Хронические изменения</i> |
| Тубулит | Атрофия канальцев |
| Разрушение базальной мембраны канальцев | Интерстициальный фиброз |
| Клеточная инфильтрация интерстиция | |
| Гранулематозное изменение | |
| Перитубулярный капиллярит | |
| Сосудистые изменения | |
| <i>Активные</i> | <i>Хронические изменения</i> |
| Некротизирующие | Артериосклероз |
| Эндартериит | |
| Клеточная инфильтрация | |
| Тромбоз | |
| Гранулематозные повреждения | |

сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен), с фибриноидным некрозом, отеком эндотелия, лейко-моноцитарной инфильтрацией, микротромбозами, последующим прогрессирующим фиброзом.

При поражении почек происходит формирование картины олигоиммунного быстро прогрессирующего гломерулонефрита, пролиферация париетального эпителия капсулы Боумена-Шумлянского с интенсивным образованием экстракапиллярных клеточных или клеточно-фиброзных полулуний и последующим коллапсом капилляров клубочков.

В относительно короткие сроки происходит преобразование клеточных полулуний в фиброзные со склерозом (полным или частичным) клубочков. Наличие данного признака в биоптате, как правило, соответствует предшествующему полулунному повреждению этих клубочков.

Таблица 2. Гистопатологическая классификация гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА

| Класс | Основные критерии |
|--------------------------------|---|
| Фокальный гломерулонефрит | Отсутствуют изменения в большей половине клубочков |
| Гломерулонефрит с полулуниями | 50% клубочков и более содержат клеточные полулуния |
| Смешанный гломерулонефрит | Менее 50% нормальных клубочков; менее 50% с полулуниями, менее 50% с глобальным склерозом |
| Склеротический гломерулонефрит | 50% клубочков и более с глобальным склерозом |

Примечание. При склерозирующем варианте АНЦА-ассоциированного быстро прогрессирующего ГН пациенты имеют не только наиболее высокий риск потребности в заместительной почечной терапии, но и более высокий риск смерти.

Клиника ГПА

В клинической картине для гранулематоза с полиангиитом характерна триада симптомов:

- поражение верхних дыхательных путей;

- поражение легких;
- поражение почек.

В дебюте заболевания пациенты жалуются на общую слабость, лихорадку, потерю массы тела, геморрагические высыпания на коже (петехии), боли в мышцах, артралгии с опуханием суставов; встречаются признаки полинейропатии. Следует подчеркнуть, что продромальный симптомокомплекс может длительное время сохраняться даже у АНЦА – позитивных пациентов.

Верхние дыхательные пути вовлекаются в патологический процесс с частотой 70 – 100% случаев, часто служат первыми клиническими проявлениями заболевания. Наблюдаются затруднение носового дыхания, кровотечения из носа, упорный сухой кашель с кровахарканьем.

На этапе развернутой клинической картины основными клинико-лабораторными синдромами являются:

- синдром поражения почек (с частотой 70-80%);
- синдром поражения верхних дыхательных путей (до 70-100%);
- синдром поражения легких (в 85%).

а) Поражение почек возникает через несколько месяцев с начала заболевания, в том числе у 20% больных гранулематозом с полиартериитом – в дебюте. Характерно формирование тяжелого АНЦА – ассоциированного гломерулонефрита, в большинстве случаев (3/4) фиксируется характерная клинико-лабораторная картина быстро прогрессирующего ГН.

Выделяется синдром быстро прогрессирующей почечной недостаточности с нарастающим повышением концентрации креатинина сыворотки крови на 50% и более за период от нескольких дней до 2-3 месяцев; ежедневным снижением скорости клубочковой фильтрации до 2-3 мл/мин.; с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности и началом заместительной почечной терапии.

В дебюте поражения почек возможно развитие острого нефритического синдрома с рефрактерной артериальной гипертензией, периферическими отеками и гематурией.

Тяжесть поражения почек во многом определяет как общую, так и почечную выживаемость у пациентов с гранулематозом и полиангиитом. При этом прогноз и исход заболевания не зависит от наличия и типа АНЦА-антител.

б) Поражение верхних дыхательных путей исходно проявляется язвенно-некротическими изменениями слизистой носа, пазух, гортани, трахеи; позднее может возникать перфорация носовой перегородки.

в) Поражение легких манифестирует картиной трахеобронхита, пневмонии с распадом и образованием полостей; двусторонними или односторонними инфильтратами в легочной ткани. При этом высок риск развития последующей инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии. Установлено, что пожилой возраст и наличие легочной инфекции служат независимыми предикторами летальных исходов.

При анализе особенностей течения гранулематоза с полиартериитом отмечается, что полные ремиссии, как правило, достигаются в среднем через 12 месяцев комбинированной терапии у пациентов в 75% случаев. Однако у 50% больных возникают рецидивы заболевания. С такой же частотой развиваются осложнения: в частности, вторичные инфекции, в 6% случаев – рак мочевого пузыря.

Диагностика ГПА

Лабораторные исследования

В общих анализах крови: резкое повышение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз; нарастающая анемия, в том числе на фоне носовых кровотечений, кровохарканья.

Мочевой синдром представлен гематурией (более 5 клеток в поле зрения) или эритроцитарными цилиндрами; протеинурией, редко достигающей нефротического уровня.

Типичны высокий уровень белков острой фазы, положительный ревматоидный фактор (в 50% случаев). Маркером гранулематоза с полиангиитом служит выявление цитоплазматических АНЦА к протеиназе-3 (с-АНЦА), которые определяются в 75- 80% случаев на фоне активной фазы заболевания и в 30-40-% при достижении полной ремиссии. Необходимо учитывать, что отсутствие антител при морфологической верификации быстро прогрессирующего гломеруло-нефрита не исключает диагноз АНЦА – ассоциированного васкулита.

Инструментальная диагностика включает оценку состояния верхних и нижних дыхательных путей (риноскопия, ларингоскопия, бронхоскопия, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких).

Обязательным компонентом диагностики гранулематоза с полиангиитом является комплексное морфологическое исследование, включающее, как правило, биопсию слизистой носа, трансбронхиальную биопсию легких, кожно-мышечный лоскут, биопсию почек.

Ряд морфологических феноменов может рассматриваться в качестве предикторов исхода АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: процент некротизированных клубочков, степень тубулоинтерстициального воспаления, процент клубочков с полулуниями.

Эксперты Американского колледжа ревматологии и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) в 2022 г. представили классификационные (диагностические) критерии гранулематоза с полиангиитом.

1. Клинические критерии

а) Поражение носа: кровавистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки (+3 балла).

б) Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа (+2 балла).

в) Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость (+1 балл).

2. Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии

а) Положительный результат анализа на с-АНЦА или Пр-3-АНЦА (+5).

б) Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации (+2 балла)

в) Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата (+2 балла).

г) Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации (+1 балл).

д) Олигоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки (+1).

е) Положительный результат анализа на р - АНЦА или АНЦА к миелопероксидазе (-1 балл).

ж) Число эозинофилов в периферической крови более или равно 1×10^9 в 9-й степени/л (-4 балла).

Суммарный балл (+5) и более позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом.

Позитивные результаты последних двух критериев снижают достоверность диагностики гранулематоза с полиангиитом (всего на 5 баллов), поскольку наличие перинуклеарных антител (р – АНЦА) с равной частотой (до 50%) характерно для микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа – Стросс), а эозинофилия в периферической крови служит диагностическим маркером синдрома Черджа- Стросс.

Лечение АНЦА – васкулитов с поражением почек

АНЦА – ассоциированные васкулиты обладают сходством патогенетических механизмов, морфологических изменений в почках, клинической картины, характера течения и прогноза.

Все эти аспекты в настоящее время позволяют рассматривать данную группу заболеваний как единое патологическое состояние. Прежний нозологический подход в лечении признан, в основном, нецелесообразным.

Критериями выбора тактики лечения АНЦА-ассоциированного 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 только на результаты определения антител к цитоплазме нейтрофилов.

1. Индукционная терапия

Назначается в дебюте АНЦА-гломерулонефрита или при развитии рецидива (у пациентов с ГПА).

При наличии типичной клиники, положительных тестах на АНЦА следует начинать ургентную терапию, не дожидаясь выполнения или результатов нефробиопсии.

Циклофосфамид (в сочетании с глюкокортикостероидами) является препаратом выбора при гранулематозе с полиангиитом.

а) АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит без поражения жизненно важных органов:

- комбинация циклофосфамида (внутри 2 мг/кг/сутки или внутривенно 15 мг/кг раз в 2-3 недели) и глюкокортикостероидов (для приема внутрь или внутривенно);
- или комбинация ритуксимаба и ГКС;
- или микофенолата мофетил (ММФ) 2-3 тысячи мг/сутки.

Лечение циклофосфамидом продолжается от 3 до 12 месяцев (при сохранении активности). Рекомендуется снижение дозы циклофосфамида на 25%: пациентам старше 60 лет, при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. У диализ-зависимых пациентов без внепочечных проявлений заболевания терапию циклофосфамидом следует отменить.

Среди клинически значимых побочных эффектов циклофосфамида следует выделить: миелотоксичность (с необходимостью отмены препарата при лейкопении менее 2,5 тысяч); токсический гепатит (показан прием гепатопротекторов – фосфоглив, гептрал для профилактики); опухоли мочевого пузыря; кардиотоксичность, гиперурикемия (с возможным приемом аллопуринола для ее коррекции).

Высокий риск нарушения репродукции возникает при суммарной дозе циклофосфамида более 20 г. При дальнейшем росте кумулятивной дозы (свыше 36 г) резко возрастает вероятность развития онкологических заболеваний и инфекционных осложнений.

Ритуксимаб показан:

- при рецидивах заболевания;
- при наличии антител к протеиназе-3;
- особым категориям больных (ослабленным, пожилым пациентам; детям и подросткам).

Побочные эффекты ритуксимаба:

- ранние («синдром высвобождения цитокинов», характеризуется внезапным появлением лихорадки, озноба, бронхоспазма, гипотензии); в качестве премедикации и снижения риска инфузионных реакций используется парентеральное введение 250-500 мг метилпреднизолона и антиаллергических препаратов;

- более поздние побочные эффекты (лейкопения, риск присоединения инфекций).

б) При поражении жизненно важных органов, угрожающих состояниях, при креатинине более 500 мкмоль/л применяются:

- те же схемы иммуносупрессии, в том числе в виде пульс-терапии;

- дополнительно используется плазмаферез в режиме плазмообмена, в частности, при быстром росте креатинина; диффузном альвеолярном кровотечении с гипоксией; пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии.

в) При рефрактерном течении рекомендуется:

- увеличение дозы глюкокортикостероидов (внутри или внутривенно) в сочетании с ритуксимабом (если до этого пациент получал циклофосфамид) или циклофосфамидом (если до этого проводилась терапия ритуксимабом);

- дополнить терапию плазмообменом.

2. Поддерживающая терапия

- постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов (до 20-10 мг/сутки);

- замена применявшихся иммуносупрессоров на азатиоприн (1-2 мг/кг/сутки);

- или продолжение терапии ритуксимабом со снижением дозы глюкокортикостероидов.

При сохранении ремиссии – далее выполняются отмена ритуксимаба, снижение дозы ГКС.

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 – назначается микофенолата мофетил (в дозе 2000 мг/сутки) – в течение 2 лет.

Рекомендации:

- после индукционной терапии циклофосфамидом – используется азатиоприн в сочетании с низкой дозой глюкокортикостероидов; или монотерапия ритуксимабом;

- после индукционной терапии ритуксимабом – применяются азатиоприн с низкой дозой глюкокортикостероидов (длительностью от 18 месяцев до 4 лет ремиссии); или ритуксимаб в поддерживающей дозе (до 18 месяцев ремиссии);

- при непереносимости ММФ, азатиоприна – возможно назначение метотрексата в качестве альтернативы, если он применялся в ходе индукционной терапии; но лишь при скорости клубочковой фильтрации у пациентов более 60 мл/мин. (препарат экскретируется почками).

Ритуксимаб оптимален для поддерживающей терапии в следующих случаях:

- при обострении заболевания;

- наличии АНЦА к протеиназе-3 (пациенты с гранулематозом и полиангиитом);

- аллергии на азатиоприн;

- для ослабленных пациентов пожилого возраста.

Азатиоприн в большей степени подходит для проведения поддерживающей терапии:

- при исходном уровне IgG менее 300 мг/дл;

- наличии в крови пациентов HBs Ag;

- ограничении для пациентов доступности ритуксимаба.

Пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающая терапия не проводится.

Факторы риска рецидива АНЦА-ассоциированных системных васкулитов с поражением почек.

а) Исходные:

- наличие гранулематоза с полиангиитом;

- появление АНЦА к протеиназе-3 на фоне ремиссии (пациенты с гранулематозом и полиангиитом);

- поражение ЛОР-органов.

б) При установлении диагноза:

- рецидивы в анамнезе;

- сохранение антител к цитоплазме нейтрофилов в конце индукционной терапии или их рост.

в) Связанные с лечением:

- сниженная доза циклофосфида;

- отмена иммуносупрессоров;

- отмена ГКС.

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 в крови не следует откладывать пересадку;

- частота рецидивов в посттрансплантационном периоде – 15-20%.

Прогноз

Течение и исходы АНЦА – ассоциированных васкулитов во многом зависят от эффективности базисной терапии органных проявлений, прежде всего, вторичных поражений почек.

Факторы благоприятного прогноза в общей группе АНЦА – ассоциированных системных васкулитов:

- 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) у пациентов с гранулематозом и полиангиитом;
- полулуния более чем в 80% клубочков при морфологическом исследовании почек;
- диффузный фиброз интерстиция.

Маркеры возможного неблагоприятного прогноза к 12 – 18 месяцам заболевания:

- исходное число сохранных клубочков;
- наличие фиброзных полулуний;
- тубулярная атрофия.

За первые пять лет течения АНЦА – ассоциированных системных васкулитов снижение функции почек обнаруживается у 75% больных.

Предикторы прогрессирования почечной дисфункции:

- пожилой возраст;
- рост креатинина сыворотки крови в дебюте заболевания;
- олигурия в клинической картине;
- наличие полулуний в нефробиоптате более чем в 50% клубочков;
- диффузный фиброз интерстиция.

До 10% случаев АНЦА – ассоциированных гломерулопатий рефрактерны к стандартной базисной терапии, что требует альтернативных и индивидуализированных подходов в лечении.

При гранулематозе с полиангиитом 5-летняя общая выживаемость может достигать 75%.

Факторы риска летального исхода:

- мужской пол;
- возраст старше 65 лет;
- наличие легочных кровотечений.

Показано, что процент глобально склерозированных клубочков ассоциирован с неблагоприятным исходом.

Основные причины неблагоприятных исходов включают следующие жизнеугрожающие заболевания и состояния:

- инфекции (пневмоцистная пневмония в 35% случаев);
- легочные кровотечения;
- сердечно-сосудистые осложнения;
- дыхательная недостаточность;
- уремические осложнения.

Заключение

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера характеризуется ранней и широкой полиорганностью в клинических проявлениях. Этот факт, с одной стороны, может существенно затруднить раннюю диагностику. С другой стороны, при верификации окончательного диагноза, как правило, необходим мультидисциплинарный подход к выбору тактики базисной и поддерживающей терапии.

Еще одна проблема, возникающая перед лечащими врачами – частые осложнения, требующие экстренного подхода в диагностике и лечении. Знание основных клинико-лабораторных маркеров гранулематоза с полиангиитом требуется терапевтам, ревматологам, нефрологам и специалистам ряда других специальностей.

Литература,

используемая при подготовке лекции:

1. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.

2. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова. М., 2020.

3. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2019.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.
3. Шелухин В.А. Поражение почек при ревматических заболеваниях. СПб, 2024 г.

Клинический случай № 1

На клинический разбор представлен пациент К., 56 лет.

Госпитализирован в стационар с жалобами на лихорадку, возникающую преимущественно по вечерам; боли в мелких суставах нижних конечностей, непостоянные боли в плечевых суставах; кровянистые высыпания на коже и отек в той же области; снижение слуха; затруднение носового дыхания, кровянистые выделения из носа. Кроме того, в последнее время беспокоили одышка и сердцебиения при минимальной физической нагрузке, снижение массы тела на 10 кг менее чем за год.

Данные жалобы появились в сентябре 2021 г.; при амбулаторном обследовании в октябре выявлены: в общеклиническом анализе крови - гемоглобин 127 г/л, тромбоцитоз 508 тыс., скорость оседания эритроцитов 80 мм/час. В биохимическом анализе отмечен рост уровня С-реактивного белка до 22 мг/л, креатинин 61 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 109 мл/мин., в остальном без особенностей.

При повторном амбулаторном обследовании в ноябре 2021 г.: в общеклиническом анализе крови - дальнейшее снижение уровня гемоглобина (118 г/л), сохранялись высокая скорость оседания эритроцитов и тромбоцитоз. В общем анализе мочи впервые выявлена гематурия (13 – 15 клеток в поле зрения).

В декабре того же года появился кашель с кровохарканьем, нарастали общая слабость, лихорадка, возникла одышка при подъеме на один пролет лестницы. В течение января 2022 г. обследовался в инфекционном стационаре с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, которая не подтвердилась.

При выполненной компьютерной томографии органов грудной клетки: обнаружена картина двусторонней полисегментарной пнев-

монии, двусторонний гидроторакс. В крови сохраняется дальнейшее прогрессирование анемии до уровня тяжелой степени (гемоглобин 56 г/л), рост креатинина до 136 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 53 мл/мин., С-реактивный белок 213 мг/л.

В ходе обследования выявлен верхнечелюстной риносинусит, при пункции эвакуировано гнойное содержимое. Перед выпиской: снижение уровня С-реактивного белка до 8,9 мг/л, креатинина сыворотки крови до 114 мкмоль/л. СКФ составила 65 мл/мин., сохранялась гематурия до 80 клеток в поле зрения.

С начала февраля 2022 г. вновь появились лихорадка, боли в суставах, снижение слуха, кровянистые выделения из носа, петехиальная сыпь на левой нижней конечности. В связи с нарастающей одышкой обратился в кардиологический стационар.

При обследовании: в общеклиническом анализе крови - гемоглобин 66 г/л, тромбоцитоз 782 тыс., скорость оседания эритроцитов 61 мм/час; в общем анализе мочи – белок 1,5 г/л, гематурия до 85 клеток в поле зрения. Отмечен рост уровня С-реактивного белка до 75 мг/л, прокальцитонина до 0,87 нг/мл (при норме до 0,07 нг/мл).

Высказано предположение о системном характере изменений; выполнен иммунологический скрининг. Результаты: впервые найден значимый рост с-АНЦА к протеиназе-3; остальные маркеры - антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор - отсутствуют.

Инструментальное исследование

На эхокардиографии: утолщение перикарда. Компьютерная томография придаточных пазух носа: утолщение слизистой, двусторонний отит. На компьютерной томографии органов грудной полости обнаружены «постковидные» (?) двусторонние интерстициальные изменения, бронхиолит в 6-м сегменте обоих легких. Пациент переведен в кардиоревматологический стационар.

При поступлении: АД 100/60 мм рт. ст., тахикардия, увеличение печени. Сохранялись ранее выявленные лабораторные изменения; при этом отмечен рост креатинина до 232 мкмоль/л, падение скорости клубочковой фильтрации до 28 мл/мин., уровень мочевины вырос до 10 ммоль/л. Повторно выявлены с-АНЦА к протеиназе-3.

Выполнена диагностическая нефробиопсия, осложнений не было.

Результаты

Световая микроскопия

В срезах получены 4 клубочка, определяются явления очагового некроза капилляров клубочков с разрывом гломерулярной базальной мембраны, содержащих полулуния; обнаружены признаки очагового гломерулосклероза.

Иммунофлюоресцентная микроскопия

При исследовании отложений иммуноглобулинов и фракций комплемента в почечной ткани не найдено.

Заключение морфолога

Высказано предположение о вторичном характере гломерулонефрита с полулуниями на фоне системного некротизирующего васкулита.

Дополнительно проведена биопсия слизистой оболочки носа; обнаружены выраженные морфологические признаки воспалительно-го поражения стенок сосудов мелкого и среднего калибра; заключение – гранулематоз с полиартериитом.

Проводилась индукционная терапия: пульсы ГКС, циклофосфамид; нефропротекторы. Достигнуто улучшение общего состояния с купированием признаков высокой активности заболевания, регрессией тугоухости и симптомов ринита; ростом гемоглобина, нормализацией уровня С-реактивного белка; быстрым снижением креатинина сыворотки крови с 232 мкмоль/л до 132 мкмоль/л, ростом скорости клубочковой фильтрации с 28 до 56 мл/мин. Пациент выписан на поддерживающую терапию.

Окончательный диагноз

Основной: гранулематоз с полиартериитом, АНЦА-позитивный (антитела к протеиназе-3), с поражением ЛОР-органов, почек (некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями), легких (двусторонние интерстициальные изменения).

Осложнения: анемия хронического воспаления средней тяжести, ХБП С3а А4.

Обсуждение клинического случая

Представлен показательный пациент с постепенным прогрессированием и ростом клинико-лабораторных полиорганных маркеров системного заболевания. Мысль о наличии данной патологии роди-

лась в условиях кардиологического стационара, лишь через 7 месяцев анамнеза болезни, насыщенного признаками полисиндромности процесса.

Попытаемся проанализировать этот «парад» синдромов.

Итак, дебют: сентябрь 2021 г., впервые появились признаки синдрома системного воспалительного ответа – артралгии, геморрагические высыпания; в октябре – легкая анемия, тромбоцитоз, но скорость оседания эритроцитов – 80 мм/час! Креатинин сыворотки крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации – в пределах нормы. Самостоятельно принимал препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств с временным улучшением.

Ноябрь: амбулаторно отмечены анемия, тромбоцитоз 435 тыс., СОЭ – вновь 79 мм/час; в моче впервые зарегистрирована гематурия (13 – 15 клеток в поле зрения).

Прогрессирующее ухудшение наступило в декабре 2021 г.: появились маркеры вовлечения легких: кашель с кровохарканьем, одышка при подъеме на один пролет лестницы, фебрильная лихорадка, нарастала общая слабость. Предварительный диагноз: ковидная инфекция, госпитализация в инфекционный стационар, где находился в течение января 2022 г.

Новая коронавирусная инфекция не подтвердилась; зато в январе 2022 г. при компьютерной томографии найдена двусторонняя полисегментарная пневмония, гидроторакс. Гемоглобин со 118 г/л резко снизился до 56 г/л (анемия тяжелой степени!), С-реактивный белок – запредельный (213 мг/л); креатинин сыворотки крови возрос с 61 до 136 мкмоль/л (удвоился с октября по январь!), скорость клубочковой фильтрации – буквально упала со 109 до 53 мл/мин. Что это было? Старт синдрома быстро прогрессирующей почечной недостаточности, или картина неолигурического (нет данных о снижении диуреза) острого повреждения почек?

Однако после пункции пазухи носа с удалением гнойного содержимого в конце января закономерно уменьшился уровень С-реактивного белка (до 8,9 мг/л), креатинин сыворотки крови – до 114 мкмоль/л. Сохранялась высокая гематурия – 80 клеток в поле зрения (в представленном материале указана «микрогематурия», которая в таком случае должна составлять менее 9-10 клеток в поле зрения).

«Светлый промежуток» длился недолго: уже с начала февраля вновь вернулась развернутая клиническая картина синдрома системного воспалительного ответа с высокой лихорадкой, артралгиями; снова появились кровотечения из носа, снижение слуха.

В марте 2022 г. резко выросла одышка при минимальной физической нагрузке, пациент амбулаторно обратился в кардиологический стационар. И только тогда у консультирующих врачей впервые возникло представление о наличии тяжелого течения системного полиорганного заболевания. При обследовании 15 марта: в общеклиническом анализе крови - СОЭ 61 мм/час, гемоглобин 66 г/л, тромбоцитоз 783 тыс. (!), уровень С-реактивного белка - 75 мг/л. Впервые найдена значимая протеинурия; суточная потеря белка составила 2,3 г.

Итак, пациент за 7 месяцев прошел путь от исходного синдрома системного воспалительного ответа до полисиндромной и полиорганной клинико-лабораторной картины болезни. Налицо проявления анемии хронического воспаления, поражения почек с вовлечением клубочков и канальцев (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность); верхних дыхательных путей с ЛОР-органами; легких с двусторонней пневмонией, гидротораксом и дыхательной недостаточностью; сердца (перикардит, хроническая сердечная недостаточность).

Видимо, ключевую роль в диагностике сыграл иммунологический скрининг, выполненный в кардиологическом стационаре («АО «КардиоКлиника»): обнаружено значимое увеличение титра с-АНЦА к протеиназе-3, при отсутствии других видов антител. В конце марта 2022 г. пациент госпитализирован в кардиоревматологическое отделение.

При обследовании обращают внимание: гипотония (артериальное давление 100/60 мм рт. ст.), значимый прирост креатинина (за два месяца со 114 до 232 мкмоль/л; вновь удвоение лабораторного параметра), скорость клубочковой фильтрации 28 мл/мин., суточная потеря белка 1,44 г.

Не исключено, что «лидерство» на данном этапе клинической картины принадлежит АНЦА – ассоциированному быстро прогрессирующему гломерулонефриту с дебютным синдромом быстро прогрессирующей почечной недостаточности. И вновь нельзя исклю-

чить развитие острого повреждения почек (возможно, рецидивирующего) смешанного генеза (преренального на фоне имевшейся гипотонии, ренального с поражением сосудов почек за счет васкулита).

Очень кстати пациент безотлагательно осмотрен нефрологом, рекомендована диагностическая нефробиопсия для «определения дальнейшей тактики иммуносупрессивной терапии и уточнения почечного прогноза». Впечатление о представленном морфологическом исследовании неоднозначное. Исследовано и оценено всего 4 клубочка, тогда как достоверным считается результат при наличии минимум 8 клубочков в биоптате. Отсутствует описание морфологических изменений канальцев и интерстиция, от состояния которых во многом зависит искомый «почечный прогноз», а также почечных сосудов.

В заключении упомянут «гломерулонефрит с полулуниями на фоне иммунокомплексного патологического процесса», однако при интерпретации результатов иммунофлюоресцентной микроскопии в описании морфологической картины депозиты, содержащие упомянутые «иммунные комплексы», отсутствуют. На этом основании мы обоснованно можем отнести данный случай к олигоиммунному варианту БПГН.

Тем не менее, по результатам морфологического исследования получено «нефрологическое» обоснование для начала иммуносупрессивной терапии возможного (?) вторичного гломерулонефрита с полулуниями (их описание тоже отсутствует в заключении) при некритизирующем васкулите.

На наш взгляд, стоило решить вопрос о повторной нефробиопсии, заручившись согласием пациента. Зато после осмотра оториноларинголога выполнена биопсия слизистой оболочки носа. Обнаружены характерные для ГПА повреждения стенок и эндотелия сосудов мелкого и среднего калибра с фибриноидным некрозом и клеточной инфильтрацией (в том числе с участием макрофагов и нейтрофилов).

Таким образом, верифицирован окончательный клиничко-морфологический диагноз гранулематоза с полиангиитом – варианта АНЦА-ассоциированного васкулита с характерным тяжелым поражением почек.

Небольшие замечания по дефинициям:

1. Пациент на фоне базисной терапии выписан «с улучшением» (клинической стабилизацией) на поддерживающее лечение преднизолоном. В то же время в окончательном диагнозе указан уровень потери белка «А4», что соответствует массивной протеинурии при нефротическом синдроме с суточной потерей белка 3,5 г и выше. При этом до начала специфической терапии суточная потеря белка составляла всего 1,44 г, что довольно далеко до указанного уровня «А4».

2. При поступлении в ревматологический стационар (конец марта 2022 г.) уровень креатинина сыворотки крови – 232 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 28 мл/мин.; при выписке – креатинин 132 мкмоль/л; СКФ 56 мл/мин. Подобную динамику вряд ли можно связать с проведенным лечением. Наиболее реальная причина - закономерное частичное восстановление суммарных параметров почечной функции после перенесенного острого повреждения почек, не диагностированного своевременно и не упомянутого в медицинской документации.

3. На фоне отсутствия полного восстановления функции после возможного острого повреждения почек нет оснований для установления стадии хронической болезни почек, поскольку в данном случае использование расчетной скорости клубочковой фильтрации не является достоверным методом.

Клинический случай № 2

На клинический разбор представлен пациент 37 лет, военнослужащий МО РФ.

Уникальность (в некотором смысле) обсуждаемого случая связана с суровой повседневностью: пациент являлся участником специальной военной операции, в ходе которой получил взрывную травму.

Жалобы (при поступлении в военный госпиталь): общая слабость, лихорадка, потеря обоняния, частая кровоточивость из носа, затрудненное носовое дыхание.

Анамнез болезни.

В середине декабря 2022 г. впервые отметил появление заложенности носа с затруднением носового дыхания. В новогоднюю ночь находился на линии соприкосновения; при ракетном обстреле

получил травму лица с повреждением носа. После оказания первой помощи направлен в военный госпиталь.

Осмотр в госпитале: выявлена перфорация перегородки носа, нагноение гематомы области лица; субфебрилитет 37,9. Проведена хирургическая обработка повреждений носа с обширным послеоперационным дефектом; выполнялось последующее лечение осложнений.

Лабораторное исследование: в общеклиническом анализе крови - гемоглобин 109 г/л, скорость оседания эритроцитов 60 мм/час, лейкоцитоз 12,7 тыс., тромбоцитоз 530 тыс. Биохимический анализ крови: С – реактивный белок - 98 мг/л, фибриноген 7 г/л. Естественно, что подобная картина крови расценивалась лечащими врачами в качестве закономерной реакции на травму, гнойные осложнения и операцию.

Для дальнейшего обследования и лечения переведен в ЛОР-стационар (март 2023 г.).

При поступлении установлен диагноз: травма лица с повреждением перегородки носа. В рамках комплексного обследования выполнена биопсия слизистой оболочки носа в зоне перфорации (март 2023 г.). Гистологическое исследование должно было полностью прояснить ситуацию весьма специфичных изменений в ЛОР-органах. Но дальше возникла конспирологическая ситуация: при неуточненных обстоятельствах результат морфологического исследования был утрачен...

Тем не менее, механизм работы с пациентом из зоны специальной военной операции (СВО) был запущен; он прошел врачебную комиссию и с последствиями боевой травмы был отправлен в отпуск по месту жительства, в глубинку своей родной Саратовской губернии (вспомним любимого классика: «К тетке, в глушь, в Саратов!»), где местный фельдшер был заодно и главным врачом...

Ретроспективно, со слов пациента: в то время сохранялись частые носовые кровотечения, точечные геморрагические высыпания на коже; лихорадка по вечерам, общая слабость, боли в суставах. Самостоятельно длительно принимал препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств с частичным эффектом.

По мере нарастания жалоб ухудшалось общее состояние; лихорадка достигала фебрильных цифр. В конце августа 2023 г. госпита-

лизирован в инфекционный стационар. При обследовании установлен очередной предварительный диагноз: «Лихорадка неясного генеза», хотя генез – последствия травмы - был, как говорится, «на лице». Лабораторное исследование: гемоглобин 94 г/л, скорость оседания эритроцитов - 65 мм/час, тромбоцитоз 714 тыс., креатинин сыворотки крови 110 мкмоль/л.

Честь и хвала инфекционистам: оценив длительный анамнез, наличие в общеклинических анализах крови постепенно нарастающей анемии, высокий уровень скорости оседания эритроцитов и нестандартный тромбоцитоз, они впервые выполнили тест на антитела к цитоплазме нейтрофилов! Он оказался положительным, к дальнейшей диагностике и выбору тактики ведения пациента подключили специалистов: была проведена телеконсультация, в том числе с участием ревматолога и нефролога.

Следующий предварительный диагноз: системный васкулит, АНЦА – позитивный; гранулематоз с полиангиитом. Пациента перевели в ревматологический стационар г. Санкт-Петербурга. А на дворе уже был октябрь 2023 г. и с момента загадочной утраты результатов биопсии слизистой оболочки носа (март 2023 г.) прошло 7 месяцев (без клинико-морфологического диагноза, который был так близок, и адекватного лечения).

Диагноз при поступлении: «Системный васкулит, неуточненный; АНЦА – позитивный, с поражением верхних дыхательных путей (ткани носа, трахея); сердца (гидроперикард, хроническая сердечная недостаточность). При обследовании: клинико-лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа, артериальное давление 170/100 мм рт. ст.; высокая лихорадка, гемоглобин 81 г/л, эритроциты 2,95 млн, сохранялся значительный тромбоцитоз.

Общеклинический анализ мочи: эритроциты 25-30 клеток в поле зрения; белок 1,2 г/л. Биохимический анализ крови: креатинин сыворотки крови 206 мкмоль/л (удвоение от исходного почти за полтора месяца), мочевины 12 ммоль/л; альбумин крови 33 г/л. Повторно осмотрен нефрологом; заключение: для уточнения диагноза, исключения гломерулонефрита с полулуниями и выполнения нефробиопсии пациент нуждается в переводе в нефрологический стационар.

12 октября 2023 г. выполнена диагностическая нефробиопсия; осложнений не было.

Результаты

Световая микроскопия

В биоптате 14 клубочков; полностью склерозированы три, с сегментарным склерозом пять; в трех клубочках определяются фибрино-клеточные, фиброзные полулуния. Клубочки не увеличены, клеточность незначительно повышена; инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами. В отдельных клубочках выявляются участки фибриноидного некроза, единичные фибриновые тромбы в капиллярах.

Гломерулярная базальная мембрана с участками утолщений в областях, прилегающих к полулуниям. Мезангиальный матрикс расширен, умеренная мезангиальная эндокапиллярная пролиферация. Определяется адгезия петель клубочков к капсуле Боумена-Шумлянско-го.

В канальцах отмечается диффузное повреждение эпителия с утратой щеточной каймы, некрозом и слущиванием отдельных эпителиоцитов. В просвете канальцев – скопления белковых масс, кистозная трансформация отдельных канальцев. Отмечаются отек интерстиция с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами; признаки атрофии канальцев; интерстициальный фиброз до 15%.

Иммунофлуоресцентная микроскопия

Обнаружены фокальные сегментарные отложения IgG (+1) под эндотелием гломерулярной базальной мембраны; депозиты альбумина и фибриногена в очагах фибриноидного некроза, локализующиеся преимущественно в области полулуний.

Заключение

Определяется морфологическая картина малоиммунного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями (21% клубочков), гломерулосклерозом (55% клубочков), легким тубулоинтерстициальным фиброзом (15%).

Рождение окончательного клинико-морфологического диагноза должно было ознаменовать завершение 10-месячного этапа трудной диагностики, длительного отсутствия патогенетического лечения; начало оптимального ведения пациента с надеждой на благоприятный исход.

Но на следующий день после нефробиопсии у пациента внезапно возникли острые боли за грудиной; на электрокардиографии –

подъем сегмента ST; при лабораторном исследовании найден значимый рост уровня тропонина и КФК-МВ.

Очередной предварительный диагноз: острый коронарный синдром с подъемом ST; выполнен экстренный перевод пациента на отделение кардиохирургии.

Уточненный диагноз кардиохирургов: острый инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий; острая сердечная недостаточность. Проведена экстренная коронарография: результат – обнаружение тромботической окклюзии правой межжелудочковой артерии. Неотложно выполнено оперативное вмешательство: ангиопластика, стентирование участка пораженного сосуда.

Итогом длительных усилий лечащих врачей и пациента стали успешная реабилитация, рост физической активности, достижение целевых цифр артериального давления. Проводилась базисная терапия основного заболевания: глюкокортикостероиды, пульсы циклофосфана; нефрокардиопротекторы, антикоагулянты.

Окончательный диагноз

Гранулематоз с полиангиитом, АНЦА (+), антитела к PR-3 (с-АНЦА); с поражением носа (перфорация перегородки, пансинусит); почек (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит); сердца (коронариит, перикардит); ХБП С3б АЗ.

Острый инфаркт миокарда; ангиопластика, стентирование правой межжелудочковой артерии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит.

На фоне комплексного лечения частично купированы клинико-лабораторные проявления синдрома системного воспалительного ответа; снизились проявления сердечной недостаточности, улучшилась переносимость физических нагрузок.

Результаты итогового обследования: суточная потеря белка 2,05 г; биохимический анализ крови - креатинин сыворотки крови 217 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 32,3 мл/мин., мочевины 28 ммоль/л; альбумин 30 г/л.

Судя по динамике изученных клинико-лабораторных параметров, перспективы достижения ремиссии вторичного АНЦА – ассоциированного быстро прогрессирующего гломерулонефрита у нашего пациента, страдающего гранулематозом с полиангиитом, весьма туманны.

Обсуждение клинического случая

Оба представленных на клинические разборы пациента стали примерами непростой и длительной диагностики основного заболевания по различным причинам. Среди них можно выделить свою ответственную гранулематозу Вегенера многоликость; неготовность амбулаторного звена оказания медицинской помощи к адекватному восприятию широкого спектра клинико-лабораторных нарушений («масок» гранулематозного полиангиита).

Первые шаги к правильному диагнозу сделали представители различных специальностей: в первом случае – кардиологи, во втором – инфекционисты. Значимым подспорьем на этом пути стала иммунологическая верификация антител к цитоплазме нейтрофилов; основой окончательного диагноза – морфологические исследования. Кстати, и сроки решения диагностических задач совпали: в первом случае – восемь месяцев, во втором – семь.

Позднее установление диагноза, несомненно, повлекло за собой значимое снижение перспектив почечной выживаемости обоих пациентов. Примером может служить второй клинический случай (на биопсии обнаружен гломерулосклероз 55% всех клубочков в нефробиоптате, скорость клубочковой фильтрации 32,3 мл/мин., что соответствует стадии хронической болезни почек - С3б).

Уникальность второго пациента – не только в генезе первичного повреждения лица и области носа, но и в характере осложнения нефробиопсии: редкий случай возникновения острого инфаркта миокарда наутро после исследования!

Несколько замечаний Автора по результатам биопсии почек нашего пациента (клинический случай № 2).

а) Судя по длительности анамнеза болезни, все 8 склерозированных клубочков исходно содержали полулуния; таким образом, начальное количество клубочков с полулуниями на этапе формирования гломерулонефрита составило 11 (78%). Эта цифра соответствует ожиданиям неблагоприятного почечного прогноза.

б) Теоретически при олигоиммунных быстро прогрессирующих гломерулонефритах возможно выявление минимального (+1) количества иммунных депозитов, что не требует пересмотра окончательного морфологического диагноза.

Кстати, термин «олигоиммунный» представляется более адекватным с точки зрения филологии, по сравнению с «малоиммунным» (хорошо, что не «многоиммунным» или «среднеиммунным»). На наш взгляд, подобные «термины» очень похожи на описанную классиком «смесь французского с нижегородским»!

в) При анализе канальцев обращает внимание диффузное повреждение эпителия с некрозом, утрата щеточной каймы. С точки зрения морфолога – это классическое описание острого канальцевого некроза в рамках острого повреждения почек. Судя по всему, возникновение этих изменений произошло до 12 октября 2023 г. (дата нефробиопсии).

Каковы клинично-лабораторные данные на этот период? До поступления в инфекционное отделение (возможно, и в стационаре) пациент постоянно принимал препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств.

Известно, что данная группа лекарственных препаратов способна вызывать дозозависимое повреждение почек смешанного генеза: за счет прямого токсического воздействия на тубулярную зону и подоциты, а также на фоне резкого падения почечной перфузии.

Обследован в отделении в конце августа 2023 г.: креатинин сыворотки крови 110 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 73,5 мл/мин.

Далее последовал перевод в ревматологическое отделение; наконец-то пациент оказался «по предназначению». В начале октября в динамике оцениваются показатели функции почек: креатинин 206 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 34,4 мл/мин., мочевины 9 ммоль/л.

Фактически уровень креатинина сыворотки крови удвоился в срок от начала сентября до начала октября (за месяц), при этом катастрофично упала расчетная скорость клубочковой фильтрации – с 73,5 до 34,4 мл/мин. А через несколько дней (12 октября) на биопсии выявлены признаки тяжелого повреждения канальцев.

Не исключено, что в этот временной интервал уложилось возникновение и течение острого повреждения почек, морфологической основой которого стал острый тубулоинтерстициальный нефрит с канальцевым некрозом. Можно спорить о генезе на фоне высокой активности основного заболевания. При этом реальна нефротокси-

ческая роль препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, которым свойственно поражение не только канальцев и тубулоинтерстиция, но и клубочков с ростом протеинурии.

Контрольное исследование параметров функции почек после проведения базисной терапии (пульсы циклофосфана, глюкокортикостероиды), видимо, конец октября 2023 г.: креатинин 217 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 32,3 мл/мин., мочевины 28 ммоль/л. Подобная динамика маркеров функции почек (с ростом уровня мочевины) может отражать как неблагоприятное течение исходного острого канальцевого некроза, так и, скорее всего, повторное тубулярное повреждение за счет неблагоприятных побочных эффектов циклофосфана.

И последнее замечание: яркая лабораторная и морфологическая картина (некроз эпителия, полная утрата щеточной каймы) острого тубулоинтерстициального нефрита в рамках острого повреждения почек, как и характерные другие клиничко-лабораторные проявления (снижение диуреза, артериальная гипертензия, нарушения электролитного баланса) не упомянуты ни в заключении морфолога по результатам биопсии, ни в окончательном диагнозе ревматологов.

Кроме того, не приведен в итоговых медицинских документах и закономерный диагноз хронической болезни почек (пока без указания стадии на фоне острого повреждения почек).

Микроскопический полиартериит

Введение

Микроскопический полиартериит – еще один представитель семейства АНЦА – ассоциированных системных васкулитов. Характерной чертой следует считать высокую (до 90% и более) частоту поражения почек, что отличает его от других вариантов АНЦА-васкулитов (гранулематозного полиангиита – менее 80% и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 45%).

В большинстве случаев МПА патология почек представлена быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Термин впервые упомянут в классической работе А. Ellis (1942), он же показал присущие быстро прогрессирующему ГН очаговые разрывы гломерулярной базальной мембраны.

В 1948 г. J. Davson при описании данного поражения почек обратил внимание на выраженность фибриноидного некроза капилляров клубочков, ассоциированного с эпителиальными полулуниями. Сегодня термин «гломерулонефрит с полулуниями» также используется, являясь синонимом «быстро прогрессирующего ГН».

Определение

Микроскопический полиартериит (МПА): некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов; в ряде случаев могут поражаться артерии мелкого и среднего калибра.

Для МПА характерно формирование некротизирующего гломерулонефрита III типа (по современной классификации), в ряде случаев – в сочетании с геморрагическим альвеолитом.

Эпидемиология

Ежегодная заболеваемость микроскопическим полиартериитом – 6-8 случаев на 1 миллион населения в год; что примерно соответствует уровню гранулематоза с полиангиитом Вегенера и превосхо-

дит в 2-3 раза заболеваемость синдромом Черджа - Стросс. Страдают, в основном, лица среднего возраста с небольшим преобладанием мужчин.

Этиология

Неизвестна, как и у большинства первичных системных васкулитов. Имеются данные о некоторой связи с генетическими факторами, в частности, с полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу-3 и ее основной ингибитор альфа-1-антитрипсин, что предрасполагает к возрастанию продукции антител с-АНЦА к протеиназе-3.

Патогенез

Антитела к цитоплазме нейтрофилов и лизосомам моноцитов (АНЦА) – гетерогенное семейство антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и лизосомами моноцитов, связываясь с антигенами (протеиназа-3, миелопероксидаза) на поверхности клеточных мембран. При этом в зонах сосудистого эндотелия активируются нейтрофилы с высвобождением протеолитических ферментов, оксида азота, хемокинов.

АНЦА инициируют рост цитотоксичности нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и повышают экспрессию молекул адгезии, миграцию нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов. Некроз стенок капилляров клубочков с их разрывом запускает процесс пролиферации моноцитов и эпителиальных клеток с формированием клеточных полулуний. При отсутствии быстрого и адекватного лечения полулуния через 7-10 дней трансформируются в клеточно-фиброзные и фиброзные с полным склерозированием клубочков.

Обсуждаются влияние генетических факторов на увеличение риска развития некоторых системных васкулитов; участие в патогенезе комплементарных белков с измененной генной структурой в качестве аутоантигенов с возможным синтезом АНЦА.

Морфология

Верификация быстро прогрессирующего гломерулонефрита как основного клиничко-лабораторного проявления микроскопического полиартериита требует обязательного и, как правило, экстренного выполнения нефробиопсии.

Диагностически значимы следующие морфологические маркеры:
- картина экстракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита;

- мезангиальная пролиферация;
- фибриноидный некроз капилляров и артериол клубочков;
- наличие клеточных или клеточно-фиброзных полулуний более чем в 60-65% клубочков;
- разрывы капсулы Шумлянского-Боумана.

Характерны также:

- отек эндотелия;
- микротромбозы;
- выраженная клеточная инфильтрация нейтрофилами, моноцитами;
- при этом образование гранулем отсутствует.

В канальцах наблюдаются картина острого или подострого тубулита, повреждение и разрывы тубулярной базальной мембраны, полиморфная клеточная инфильтрация, перитубулярный капиллярит.

Для микроскопического полиартериита прогностическое значение имеют образование полулуний более чем в 80% клубочков в сочетании с тубулоинтерстициальным фиброзом, что ассоциировано с неблагоприятным почечным и общим прогнозом.

Важнейшим морфологическим признаком является отсутствие депозитов любых иммунных комплексов, что позволяет отнести быстро прогрессирующий ГН при микроскопическом полиартериите к олигоиммунному варианту поражения почек третьего типа.

Клиника

Для микроскопического полиартериита типична наиболее высокая частота поражения почек среди всех АНЦА-ассоциированных васкулитов – до 90%; при этом основу составляет быстро прогрессирующий гломерулонефрит с частотой до 40-55% случаев. Реже встречаются варианты бессимптомного мочевого синдрома (протеинурия, микрогематурия), в отдельных случаях – эпизоды макрогематурии.

Развитию быстро прогрессирующего ГН, как правило, предшествуют проявления синдрома системного воспалительного ответа: общая слабость, лихорадка, снижение аппетита, потеря массы тела, артралгии, миалгии; рост белков острой фазы.

Для микроскопического полиартериита, в отличие от других форм, более характерно острое начало и агрессивное течение, наиболее тяжелое при обнаружении антител к протеиназе-3; свыше половины случаев сопровождается выраженным легочно-почечным синдромом. Гломерулонефрит может впервые манифестировать в дебюте заболевания, либо развиваться в ходе последующих обострений. Артериальная гипертензия наблюдается редко, обычно с «мягким» течением.

Поражение верхних дыхательных путей встречается в форме некротического или атрофического ринита (от 30 до 70%), синусита (10%), среднего отита (20-30%). В отличие от гранулематозного полиангиита, не характерны носовые кровотечения и перфорации перегородки носа.

Поражение легких в 35-70% случаев сопровождается кашлем, кровохарканьем, нарастающей дыхательной недостаточностью. Характеризуется некротизирующим альвеолитом с тяжелым течением, в половине случаев осложняющимся внезапным легочным кровотечением, часто приводящим к летальным исходам.

При обнаружении антител к миелопероксидазе в отдельных случаях формируется фиброзирующий альвеолит, особенно у пациентов пожилого возраста.

Поражение кожи наблюдается с частотой до 70%, как правило, в виде геморрагических или язвенных высыпаний на коже конечностей, некрозов кожи и мягких тканей.

Желудочно-кишечный тракт поражается в виде ишемических язв желудка и кишечника, иногда осложняющихся кровотечением; описаны также случаи острого панкреатита, холецистита, развития гепатомегалии.

Реже в клинической картине встречаются асимметричные множественные мононевриты.

Диагностика

Классификационные критерии для микроскопического полиартериита не разработаны.

Изменения в общих анализах крови неспецифичны; в период активности наблюдаются анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов. При исследо-

вании мочи оценивается структура мочевого синдрома, выполняется анализ суточной потери белка, проба Зимницкого.

При биохимическом анализе крови особое значение имеет уровень и динамика С-реактивного белка, креатинина сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации; рост мочевины и калия; возможны снижение общего белка и альбумина, дислипидемия.

При лабораторных исследованиях важную роль играют методы определения антител к цитоплазме нейтрофилов с оценкой специфичности к протеиназе-3 и миелопероксидазе. При этом следует учитывать, что для микроскопического полиартериита с развитием быстро прогрессирующего ГН антитела к протеиназе-3 (с-АНЦА) и миелопероксидазе (р-АНЦА) выявляются примерно с одинаковой частотой.

В то же время, антитела могут определяться в сыворотке крови даже в ходе полной клинической ремиссии и отсутствовать при рецидиве заболевания, что снижает их ценность для мониторинга активности микроскопического полиартериита.

Учитывая полиорганный характер поражений, диагностический поиск должен включать:

- структурные исследования почек (ультразвуковое исследование, компьютерная томография),

- комплексное обследование верхних дыхательных путей и легких (компьютерная томография, риноларингоскопия, бронхоскопия; биопсия легочной ткани);

- фиброгастроуденоскопию;

- консультации пульмонолога, ЛОР-специалиста, ревматолога.

Лечение АНЦА - гломерулонефрита

В настоящее время АНЦА – ассоциированные васкулиты выделяются в качестве единого патологического состояния. Учитывая сходство механизмов патогенеза, морфологических изменений в почках, клинической картины, характера течения и прогноза, прежний нозологический подход в лечении пациентов признан, в основном, нецелесообразным.

Критериями выбора тактики лечения АНЦА-гломерулонефрита являются:

- тяжесть заболевания;

- степень риска прогрессирования почечной недостаточности и развития других осложнений (массивного легочного кровотечения, инфекционных осложнений базисной терапии и др.).

Решение о выборе или изменении схемы лечения должно в первую очередь приниматься на основе данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования пациентов и их интерпретации, а не только результатов определения уровня антител к цитоплазме нейтрофилов (этот алгоритм можно считать традиционным для АНЦА-ассоциированных быстро прогрессирующих гломерулонефритов).

Индукционная терапия

Назначается в дебюте АНЦА-гломерулонефрита или при развитии его рецидива.

При наличии типичной клиники, положительных тестах на антитела к цитоплазме нейтрофилов следует начинать ургентную терапию, не дожидаясь выполнения или результатов диагностической нефробиопсии.

Циклофосфамид (в сочетании с глюкокортикостероидами) является препаратом выбора при микроскопическом полиартериите.

а) АНЦА-гломерулонефрит без поражения жизненно важных органов:

- комбинация циклофосфамида (внутри 2 мг/кг/сутки или внутривенно 15 мг/кг раз в 2-3 недели) и глюкокортикостероидов (применяемых внутрь или внутривенно);

- или комбинация ритуксимаба и ГКС;

- или микофенолата мофетил (ММФ) 2-3 тысячи мг/сутки.

Лечение циклофосфамидом продолжается от 3 до 12 месяцев (при сохранении активности). Снижение дозы циклофосфамида на 25% рекомендовано: пациентам старше 60 лет, при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. У диализ-зависимых пациентов без внепочечных проявлений заболевания терапию циклофосфамидом следует отменить.

Ритуксимаб показан в следующих случаях: при рецидивах, наличии антител к протеиназе-3; а также ослабленным, пожилым пациентам; детям и подросткам.

б) При поражении жизненно важных органов, угрожающих состояниях, при креатинине более 500 мкмоль/л:

- показаны те же схемы иммуносупрессии, в том числе в виде пульс-терапии;

- дополнительно следует использовать плазмаферез в режиме плазмообмена, в частности, при быстром росте креатинина сыворотки крови, диффузном альвеолярном кровотечении с гипоксией, пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии.

в) При рефрактерном течении:

- необходимо увеличение дозы глюкокортикостероидов (внутри или внутривенно) в сочетании с ритуксимабом (если до этого пациент получал циклофосфамид) или циклофосфамидом (если до этого пациент получал ритуксимаб);

- дополнить терапию плазмообменом.

Поддерживающая терапия

- постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов (до 20-10 мг/сутки);

- замена иммуносупрессоров на азатиоприн (1-2 мг/кг/сутки);

- альтернативой служит продолжение курса ритуксимаба со снижением дозы глюкокортикостероидов.

При сохранении ремиссии – далее целесообразны отмена ритуксимаба, снижение дозы ГКС.

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 рекомендуется микофенолата мофетил (в дозе 2000 мг/сутки) длительностью курса в течение 2 лет.

Рекомендации:

- после индукционной терапии циклофосфамидом используется азатиоприн в сочетании с низкой дозой глюкокортикостероидов или монотерапия ритуксимабом;

- после индукционной терапии ритуксимабом показан азатиоприн в сочетании с низкой дозой глюкокортикостероидов (от 18 месяцев до 4 лет ремиссии); или ритуксимаб в поддерживающей дозе (длительностью до 18 месяцев ремиссии);

- при непереносимости микофенолатов, азатиоприна – можно назначить метотрексат как альтернативу, если он применялся в ходе индукционной терапии; но при скорости клубочковой фильтрации у

пациентов не менее 60 мл/мин. (учитывая, что препарат экскретируется почками);

- ритуксимаб предпочтителен для поддерживающей терапии в следующих случаях: 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 диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающая терапия не проводится.

Факторы риска рецидива АНЦА-васкулитов

а) Исходные: выявление АНЦА к протеиназе-3; поражение ЛОР-органов.

б) При установленном диагнозе: наличие рецидивов в анамнезе, сохранение позитивных тестов на АНЦА в конце индукционной терапии или их рост.

в) Связанные с лечением: сниженная доза циклофосфида, отмена иммуносупрессоров, отмена ГКС.

Трансплантация почки

Производится при соблюдении следующих условий:

- проведение пересадок пациентам, находящимся на стадии терминальной почечной недостаточности, ограничивается высоким риском присоединения опасных инфекций на фоне истощения резерва костномозгового кроветворения;

- выполняется при наличии полной ремиссии в течение шести месяцев и более;

- повышение уровня антител к цитоплазме нейтрофилов не является противопоказанием к пересадке почки;

- частота рецидивов в посттрансплантационном периоде составляет 15-20% случаев.

Прогноз

Течение и исходы АНЦА – ассоциированных васкулитов во многом зависят от эффективности базисной терапии органных проявлений, прежде всего, вторичных поражений почек.

Факторы благоприятного прогноза в общей группе АНЦА – ассоциированных васкулитов:

- нормализация функции почек на фоне проводимой инициальной терапии;
- минимальная частота возникновения или отсутствие рецидивов АНЦА-васкулитов;
- отсутствие эпизодов лейкопении на фоне базисной терапии цитостатиками.

Предикторы неблагоприятного прогноза в общей группе пациентов с АНЦА-ассоциированными гломерулонефритами:

- возраст старше 60 лет;
- креатинин сыворотки крови более 150 мкмоль/л на момент установления диагноза;
- наличие антител к протеиназе-3 (с-ANCA);
- обнаружение полулуний более чем в 80% клубочков при нефробиопсии;
- диффузный фиброз интерстиция.

За первые пять лет течения АНЦА - васкулитов снижение функции почек выявляется у 75% больных.

Предикторы прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с АНЦА-ассоциированными ГН:

- пожилой возраст;
- рост креатинина сыворотки крови в дебюте;
- эпизоды олигурии;
- наличие клеточных/фиброзных полулуний в нефробиоптате более чем в 50% клубочков;
- диффузный фиброз интерстиция.

До 10% случаев АНЦА – ассоциированных гломерулопатий рефрактерны к стандартной базисной терапии, что требует альтернативных и индивидуализированных подходов.

Критерии прогноза среди пациентов с микроскопическим полиартериитом:

- прогноз зависит от степени поражения почек;
- 5-летняя общая выживаемость составляет в среднем 45%.

Основные причины летальных исходов при данном варианте АНЦА-гломерулонефритов:

- массивные легочные кровотечения;

- инфекционные осложнения базисной терапии;
- опухоли.

Литература, использованная при подготовке к лекции:

1. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2020.
2. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой. М., 2020.
3. Шелухин В.А. Избранные клинические лекции по нефрологии, т.2. СПб, 2021.
4. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2019.
5. Шелухин В.А. Поражение почек при ревматических заболеваниях. СПб, 2024.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.
2. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.

Клинический случай

На клинический разбор представлена пациентка Л., 36 лет; проживает в Ленинградской области.

Обратилась к пульмонологу Областной поликлиники с жалобами на высокую лихорадку по вечерам, общую слабость, возросшую одышку при минимальной физической нагрузке, боли в груди, постоянный кашель с периодическим появлением прожилок крови в скудной мокроте; отеки голеней и стоп.

Впервые отметила постепенное ухудшение общего состояния в течение нескольких месяцев. Беспокоит появление отеков ног, повышение артериального давления, при амбулаторных анализах были отмечены изменения в моче (характер изменений не помнит); перечисленные жалобы беспокоят около двух недель.

В семейном анамнезе обращено внимание на наличие бронхиальной астмы у матери; дед по материнской линии скончался от злокачественной опухоли легких.

Пациентка госпитализирована в пульмонологический стационар. Предъявляла прежние жалобы; в общеклинических анализах крови при поступлении: скорость оседания эритроцитов 46 мм/час, лейкоцитоз до 11 тыс., тромбоцитоз 462 тыс., анемия легкой степени тяжести - гемоглобин 112 г/л, С-реактивный белок 18,6 мг/л.

Реализован комплекс инструментальных исследований. При рентгенографии органов грудной полости выявлены инфильтративные изменения в левом легком. Выполнена спиральная компьютерная томография; в результате определяется интерстициальное поражение легких по типу токсического пульмонита.

Бронхоскопия: обнаружены умеренные признаки эндобронхита. При оценке функции внешнего дыхания отмечены значительные рестриктивные и умеренные обструктивные нарушения. Диффузионная способность легких: диагностированы нарушения легкой степени. Бодиплетизмография: умеренные нарушения вентиляции.

По итогам функциональных исследований сделан вывод об умеренных нарушениях функции легких на фоне альвеолита. И далее – принципиально важное для дальнейшего ведения больной заключение пульмологов: обнаруженные в ходе обследования структурно-функциональные изменения в системе дыхания не определяют всю клинко-лабораторную картину у представленной пациентки.

В ходе динамического наблюдения выявлено наличие признаков персистирующего мочевого синдрома: протеинурия до 0,9 – 1,2 г/л, гематурия до 15 – 18 клеток в поле зрения. Отмечены эпизоды значимого повышения артериального давления до уровня 180/100 мм рт. ст., назначены антигипертензивные препараты.

Проведена консультация нефролога; в заключении обращено внимание на дебютное появление отеков, артериальной гипертензии, мочевого синдрома с протеинурией, гематурией. При этом отмечено более позднее возникновение комплекса признаков легочной патологии. Дополнительно к семейному анамнезу по отцовской линии установлено, что у бабушки был диагностирован ревматоидный артрит, у деда обнаружен рак желудка.

Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза патологии почек пациентка переведена в нефрологическое отделение.

При первичном осмотре: состояние средней тяжести; бледность кожных покровов, точечные геморрагии на коже конечностей; плот-

ные отеки голеней и стоп, свободная жидкость в брюшной полости. Пульс 114 уд./мин., артериальное давление 170/100 мм рт. ст. Пациентка помещена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Первичный диагноз в отделении реанимации и интенсивной терапии (после осмотра дежурного врача): «хронический пиелонефрит, гломерулонефрит».

В общеклиническом анализе мочи: белок 3,8 г/л, макрогематурия. Гемоглобин – 90 г/л. Креатинин сыворотки крови - 492 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 9,1 мл/мин., мочевины сыворотки крови 18 ммоль/л.

Осмотр лечащего врача: заключение – хронический гломерулонефрит, неуточненный, фаза обострения, нефротический синдром, асцит, хроническая болезнь почек С4-5.

В ходе проведения консилиума врачей обсуждены основные клиничко-лабораторные синдромы, выявленные у пациентки.

1. Острый нефритический синдром: дебютный, длительностью не менее 3 месяцев; включает периферические отеки, артериальную гипертензию, мочевого синдром с преобладанием макрогематурии.

2. Нефротический синдром: обнаружен в последнее время; характерны полостные отеки, асцит. Дополнительно при выполнении эхокардиографии выявлен гидроперикард. В анализе мочи: суточная потеря белка 4,2 г. Альбумин крови 28 г/л.

3. Анемический синдром: длительный, с постепенным снижением гемоглобина (87 – 79 г/л), анемия средней тяжести, смешанного генеза – хронического воспаления на фоне высокого уровня маркеров активности, постгеморрагическая (на фоне кровохарканья).

4. Геморрагический синдром: кожная пурпура, наличие прожилков крови в мокроте.

5. Почечная недостаточность: быстро прогрессирующая с ростом креатинина сыворотки крови, мочевины; расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 9,1 мл/мин.; отмечено снижение суточного диуреза до 180 мл/сутки.

Заключение

У пациентки обнаружены клиничко-лабораторные и инструментальные признаки системного васкулита с поражением почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита; острое повреждение

почек, ст.3, олигурическая стадия; с поражением легких (альвеолит, кровохарканье), кожи (пурпура).

В первые сутки пребывания пациентки в специализированном отделении в ургентном порядке начата пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение трех дней; с переходом на преднизолон внутрь 1 мг/кг/сутки; инфузионная терапия, мочегонные; альбумин, свежезамороженная плазма внутривенно; гипотензивная терапия (блокаторы кальциевых каналов); трансфузии эритромаcсы.

Креатинин сыворотки крови в динамике: 615 мкмоль/л; СКФ 7,0 мл/мин., альбумин 19 г/л.

На третьи сутки получены результаты иммунологического скрининга: обнаружены антинуклеарные антитела (p - АНЦА) к миелопероксидазе. Совместный осмотр с ревматологом, заключение: АНЦА – ассоциированный васкулит, активность 3 ст., хроническая болезнь почек С5; предположительный нозологический вариант – микроскопический полиартериит. Показана экстренная нефробиопсия.

Для выполнения диагностической биопсии почки, морфологического исследования и дальнейшего лечения пациентка срочно переведена на нефрологическое отделение Областной клинической больницы (с учетом постоянного места проживания).

В больнице пациентку курировал Главный нефролог Ленинградской области Сергей Григорьевич Боровой, опытейший врач-нефролог с многолетним стажем диагностики и лечения заболеваний почек. Именно ему принадлежала рабочая классификация быстро прогрессирующего гломерулонефрита, о которой мы рассказывали в предыдущем томе «Избранных клинических лекций».

За много лет у С.Г. Борового был собран огромный клинико-морфологический материал на 336 пациентов с различными вариантами этой актуальной патологии почек, из них в том числе 67 больных с поражением почек при системных васкулитах.

Пациентке при поступлении выполнена диагностическая нефробиопсия, осложнений не было.

Результаты нефробиопсии

Клубочки

Световая микроскопия: в биоптате всего 20 клубочков, из них повреждены 15 (75%): с полулуниями – 12 клубочков, что составило

60% (клеточных 8, клеточно-фиброзных 4); полностью склерозированы – 3.

Определяется умеренное утолщение гломерулярной базальной мембраны. Мезангиальный матрикс расширен, умеренная эндокапиллярная пролиферация мезангия. Адгезия петель капилляров клубочков к капсуле Боумена-Шумлянского с синехиями в местах слущенных подоцитов.

Иммунофлюоресцентная микроскопия: депозиты иммуноглобулинов и фракций комплемента в биоптате не найдены.

Канальцы

Световая микроскопия: отмечаются диффузное повреждение и некроз эпителия канальцев, утрата щеточной каймы. В просвете канальцев определяются эритроциты, гиалиновые цилиндры, клеточный детрит; атрофия канальцев незначительная.

Отек, лимфоидная инфильтрация и фиброз (40%) интерстиция.

Заключение: признаки острого тубулоинтерстициального нефрита, канальцевый некроз.

Установлен окончательный клинико-морфологический диагноз пациентки.

Микроскопический полиартериит. АНЦА – ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит, тип 3 (олигоиммунный). Острое повреждение почек, ренальное, ст. тяжести 3, стадия восстановления диуреза; острый канальцевый некроз. Нефротический синдром, ремиссия. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия. Геморрагический альвеолит. Анемия смешанного генеза легкой степени тяжести. Хроническая болезнь почек.

Проводилась активная иммуносупрессивная терапия: продолжена пульс-терапия метилпреднизолоном, далее назначен преднизолон внутрь 80 мг/сутки; начата пульс-терапия циклофосфаном по 1000 мг внутривенно раз в неделю.

Выполнялись также: инфузионная терапия, неоднократные трансфузии эритромассы, свежезамороженной плазмы, альбумина; фраксипарин внутримышечно.

Антигипертензивные препараты, нефропротекторы, гастропротекторы (нексиум, де-нол, алмагель).

Ежедневно в течение двух недель проводились сеансы острого гемодиализа, плазмафереза в режиме плазмообмена.

На фоне проводимого лечения восстановлен диурез (до 2,8 л/сутки); достигнута ремиссия нефротического синдрома (суточная потеря белка 0,5 г). Купированы артериальная гипертензия, артериальное давление 140/90 мм рт. ст.; анемический синдром (до уровня анемии легкой степени тяжести) - гемоглобин 105 г/л.

Биохимический анализ крови: креатинин сыворотки крови 312 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 15,8 мл/мин.; альбумин крови 27 г/л.

Назначена поддерживающая терапия: азатиоприн, преднизолон; наблюдение терапевта по месту жительства, нефролога Областной поликлиники.

Обсуждение клинического случая

Оценим ретроспективно место рассматриваемого клинического случая в рабочей классификации С.Г. Борового – организатора и активного участника достижения благоприятного исхода у представленной пациентки и ремиссии тяжелейшего полиорганного поражения в рамках АНЦА-ассоциированного системного васкулита.

Итак, по темпам развития мы имеем дело с несомненным острым злокачественным быстропрогрессирующим гломерулонефритом с характерным эпизодом острого повреждения почек, потребовавшим проведения заместительной почечной терапии. По клинической картине данное заболевание может быть отнесено к АНЦА – ассоциированному БПГН с системными проявлениями.

Но вернемся к нашему клиническому случаю, отметим редкостный семейный анамнез, полный неблагоприятных исходов легочной и желудочной патологии у родственников, с наличием ревматологического заболевания – ревматоидного артрита. Трудно отрицать наличие причинно-следственной связи семейного анамнеза с фактом основного заболевания рассматриваемой пациентки.

Отдадим должное усилиям пульмонологов по комплексной диагностике поражения легких (впечатляет перечень выполненных исследований), их вниманию к почечным изменениям, что привело к первому контакту больной с нефрологом и ее последующему переводу в специализированный стационар.

Там не обошлось без установления «редкостного» предварительного диагноза дежурным врачом отделения реанимации и интенсив-

ной терапии: «хронический пиелонефрит», правда, в сочетании со вторым диагнозом – «гломерулонефрит».

В одном из предыдущих клинических разборов мы обсуждали другой предварительный диагноз: «острый гломерулонефрит», установленный молодым коллегой пациенту с длительным развитием тяжелого нефротического синдрома без всякой связи с первичной инфекцией и при отсутствии каких-либо маркеров острого ГН.

И вот теперь всплыл «хронический пиелонефрит», не так давно – одно из наиболее частых заболеваний почек в нашей стране, в которое, как оказалось, «слили» и многочисленные (до 7 миллионов в год) инфекции мочевых путей, и рефлюкс-нефропатии, обструктивные уронефропатии и т.д.

Что же осталось сегодня? По словам классика – «Иных уж нет, а те далече...». Нет – в прямом смысле слова, поскольку, например, в оглавлении учебника по нефрологии для медицинских факультетов американских университетов раздел «Хронический пиелонефрит» отсутствует напрочь.

Но дальше на отделении шло тщательное обследование, четкая верификация основных клинико-лабораторных синдромов, с полисиндромным и полиорганным диагнозом; началась активная неолотная терапия.

Удалось выявить антинейтрофильные антитела к миелопероксидазе (р - АНЦА), определяемые при микроскопическом полиартериите с частотой до 50%, но не решающие полностью проблему диагноза, поскольку те же антитела характерны для эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Черджа – Стросс), да еще с частотой до 50%, а по некоторым данным – до 70%.

Слава Богу, для синдрома Черджа-Стросс есть почти уникальные диагностические маркеры, достаточно в качестве примера привести описание эпизода с цифрой эозинофилов среди всех лейкоцитов – до 80% (вместо 5%)!

Совместно с ревматологом установлен промежуточный клинико-лабораторный диагноз: АНЦА-васкулит, микроскопический полиартериит; подчеркнута необходимость срочной морфологической верификации диагноза. Коснусь одного, на мой взгляд, парамедицинского вопроса: как только стало ясно, что потребуются высокотехнологичные методы диагностики и лечения, ответственные товарищи

вспомнили место постоянного проживания пациентки – Ленинградская область, и последовало указание о переводе ее в Областную клиническую больницу.

Первое, что было выполнено сразу после перевода – диагностическая нефробиопсия; обратимся к результатам исследования.

Первое: количество поврежденных (с полулуниями или со склерозом) клубочков – 75% - более характерно для микроскопического полиартериита; при этом присутствуют полулуния на разных стадиях эволюции (клеточные, клеточно-фиброзные), что, например, не типично для быстро прогрессирующего гломерулонефрита первого типа (в частности, примером может служить синдром Гудпасчера), где все полулуния – или клеточные, или клеточно-фиброзные и т.д.

Второе: из 20 клубочков полностью склерозированы лишь три, что может отражать определенную перспективу по спасению остальных клубочков в ходе агрессивной терапии.

Третье: есть в наличии ключевой маркер БПГН 3-го типа – олигоиммунного нефрита - в биоптате отсутствуют депозиты с иммуноглобулинами и фракциями комплемента.

Четвертое: обнаруженные при анализе морфологических данных выраженные изменения канальцев и интерстиция вполне отражают всю тяжесть данного варианта быстро прогрессирующего гломерулонефрита («острого злокачественного» по классификации С.Г. Боровому).

Итак, диффузное повреждение и острый канальцевый некроз с утратой щеточной каймы – набор классических признаков тяжелого острого повреждения почек. Лимфоидная инфильтрация интерстиция отражает активность иммунного процесса, а объем его фиброза – 40% - характеризует и длительность течения, и невысокие перспективы хотя бы частичного восстановления функции почек.

Итак, у лечащих врачей сложился окончательный клиничко-морфологический диагноз:

Микроскопический полиартериит. АНЦА – ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит, тип 3 (олигоиммунный). Нефротический синдром, ремиссия. Анемия легкой степени тяжести. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия 1 ст. Острое повреждение почек, ренальное, острый канальцевый некроз, ст. 3; стадия восстановления диуреза. Хроническая болезнь почек, стадия С4.

Небольшое замечание: пациентка госпитализирована на этапе развернутой клинической картины острого повреждения почек, в связи с чем оценка скорости клубочковой фильтрации и стадии хронической болезни почек неправомерны. С другой стороны, давность заболевания (несколько месяцев, как минимум, учитывая обширность интерстициального фиброза) вполне соответствует определению хронической болезни почек.

Под руководством С.Г. Борового использован весь арсенал лечебных мероприятий: иммуносупрессивная терапия (пульсы метилпреднизолона, циклофосфана), борьба за восстановление диуреза и почечных функций с использованием острого гемодиализа в течение двух недель, лечение анемии и вторичной артериальной гипертензии; 10 сеансов плазмафереза в режиме плазмосорбции.

Подведем итоги длительной напряженной работы коллектива отделения. Восстановлен диурез (2,8 л/сутки), достигнута ремиссия нефротического синдрома (суточная потеря белка – 0,5 г); купированы артериальная гипертензия (АД 140/90 мм рт. ст.) и анемический синдром (гемоглобин 105 г/л). Постепенно улучшаются показатели функции почек: креатинин сыворотки крови 312 мкмоль/л (был 615 мкмоль/л); расчетная скорость клубочковой фильтрации 15,8 мл/мин., альбумин сыворотки крови 27 г/л (был 19 г/л).

Тем не менее, необходимо выделить как минимум два предиктора неблагоприятного исхода у обсуждаемой пациентки, что может существенно ухудшить прогноз для общей и почечной выживаемости:

- креатинин сыворотки крови свыше 150 мкмоль/л на момент установления диагноза;
- диффузный фиброз интерстиция (именно этот фактор сегодня расценивается в качестве ключевого механизма неуклонного прогрессирования почечной недостаточности).

В перспективе пациентку ждет (надеемся, что длительная) поддерживающая терапия (азатиоприн, преднизолон), наблюдение терапевта по месту жительства, нефролога и ревматолога Областной клинической больницы.

Рефлюкс – нефропатия

(Т.С. Рябова в соавторстве с В.А. Шелухиным)

Введение

Позволим себе привести еще одну цитату из Руководства Б.И. Шулутко (2002 г.), глава «Рефлюкс-нефропатия».

«В 1993 г. нами была сделана «заявка на открытие» новой болезни у взрослых – рефлюкс-нефропатии».

Ирония Бориса Ильича понятна: заболевание давным-давно было известно педиатрам, да и многим нефрологам. Один пример, представленный Б.И.: Bohle A. et al. (1989) определили частоту рефлюкс-нефропатии у взрослых, которая составила от 13 до 42%. Он приводит и другие цифры (авторы – G.Becker, P. Kincaid-Smith, 1993): рефлюкс-нефропатия служит причиной начала хронического гемодиализа у 10% пациентов на этапе терминальной почечной недостаточности. Те же авторы выявили наличие рефлюкс-нефропатии у 94% лиц пожилого возраста.

Оценивая эффективность оперативного лечения рецидивирующего везикоуретерального рефлюкса (по результатам международного исследования 1992 г.), Борисв Ильич подчеркивает отсутствие снижения риска развития почечной недостаточности, по сравнению с консервативными методами терапии данного контингента больных.

В то же время, в серии капитальных руководств (начиная с 1972 года) упоминание о рефлюкс-нефропатии появилось лишь в 2000 году.

Но и в последующие годы в изданиях по «взрослой» нефрологии рефлюкс-нефропатия отсутствует в Национальных руководствах и Клинических рекомендациях Российской Федерации (2009 г., 2019 г., 2020 г.). Не исключаю, что неудержимый рост встречаемости различных форм «хронического пиелонефрита», особенно на амбулаторном этапе, скрывал за собой и частоту рефлюкс-нефропатии.

Сегодня можно с уверенностью считать данную нозологическую форму одной из причин развития терминальной почечной недостаточности в детском возрасте.

Определение

Рефлюкс–нефропатия: вариант тубулоинтерстициального нефрита, развивающегося на фоне персистенции пузырно–мочеточникового рефлюкса; характеризуется развитием грубых рубцов в почечной ткани.

Ранее рефлюкс-нефропатия называлась «хроническим пиелонефритом», поскольку считалось, что она является результатом рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в детстве. В 1960-х годах появились сообщения о потенциальной связи между хроническим пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР).

Новая концепция рефлюкс-нефропатии изначально основывалась на рентгенологических данных; связи между ПМР, рубцеванием почек и возможностью развития почечной недостаточности на фоне врожденных дефектов (дисплазия, гипоплазия почек и мочевых путей).

В МКБ-10 не существует дословного понятия «рефлюкс-нефропатия», но в разделе «Тубулоинтерстициальные болезни почек» (N10-N16) имеются следующие формулировки:

N13.8 - Другая обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия;

N13.9 - Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная.

Эпидемиология

Точная частота и распространенность рефлюкс-нефропатии неизвестны. Это, в первую очередь, расстройство детского или раннего взрослого возраста. Однако нельзя считать, что ПМР - прерогатива только детского возраста, во взрослом состоянии ПМР также встречается. Его распространенность среди взрослого населения с артериальной гипертензией составляет 20% в возрасте от 18 до 30 лет, 16,6% в возрасте от 31 до 45 лет и 20% среди пациентов старше 45 лет.

Рефлюкс-нефропатия является одним из основных осложнений ПМР и регистрируется у 30–60% детей. При этом имеются сведения, что признаки РН визуализируются и диагностируются уже в антенатальном периоде. Это четвертая по частоте причина терминальной почечной недостаточности у детей после фокального сегментарно-

го гломерулосклероза (ФСГС), аплазии, гипоплазии или дисплазии почек и обструктивной уропатии. Установлено, что рефлюкс-нефропатия является причиной терминальной ПН у 7% - 17% детей во всем мире.

Известно, что 10-12% взрослых пациентов с терминальной стадией ПН, требующей диализа или трансплантации, составляют пациенты с ПМР. В исследовании 127 взрослых (средний возраст 41 год) с наличием в детстве пузырно-мочеточникового рефлюкса у 35% из них было выявлено одностороннее рубцевание почек, у 24% — двустороннее рубцевание. У пациентов с двусторонними рубцовыми изменениями почек у 83% была снижена расчетная СКФ. В таких странах, как Турция, РН составляет 18,5% причин хронической болезни почек.

Этиология

Основной причиной развития рефлюкс-нефропатии является пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний у детей, с частотой от 0,5 до 3% у здоровых детей и 30–40% у детей с инфекцией мочевых путей. Под ПМР подразумевается ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник и почку. Истинная распространенность данного рефлюкса неизвестна, т.к. имеются бессимптомные случаи.

Существует генетическая предрасположенность к развитию ПМР, поскольку до двух третей детей, рождённых женщинами с первичным рефлюксом, также будут страдать этим заболеванием. Среди братьев и сестёр частота ПМР составляет от 27% до 46%, особенно у детей в возрасте 3 лет и младше. У близнецов частота первичного рефлюкса составляет до 30%; считается, что он имеет генетическое происхождение и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Сегодня доказана роль генотипа гена АПФ в предрасположенности к развитию рефлюксов. Высокие степени ПМР ассоциированы с аллельным полиформизмом гена ACE – генотипом D/D и часто рецидивирующей инфекцией мочевой системы. Также продемонстрирована связь полиморфизма гена трансформирующего фактора роста-бета1 у пациентов с семейным рефлюксом. Люди с

генотипом TGF β 1 -509CC и 869TT могут быть более подвержены развитию ПМР.

Рефлюкс у взрослых возникает из-за таких состояний, как обструкция, предыдущее хирургическое лечение или неврологическое расстройство (в частности, нейрогенный мочевой пузырь). Также стоит отметить, что иногда рефлюкс может развиваться у здоровых людей на фоне интенсивной водной нагрузки и принудительного удержания мочи в мочевом пузыре.

РН является прямым следствием пузырно-мочеточникового рефлюкса или других врождённых аномалий мочевыделительной системы, вызванных хроническим рефлюксом стерильной мочи под высоким давлением, и часто приводит к рецидивирующим инфекциям мочевых путей, особенно в раннем детстве.

Сложность оценки значимости этиологических факторов состоит в том, что рубцовые изменения в почечной ткани могут вызываться различными причинами. В связи с этим часто очень трудно разграничить патологию, вызванную самим рефлюксом, от изменений, обусловленных другими имеющимися факторами (например, обструкция или инфекция мочевых путей).

В норме, если давление в мочевом пузыре превышает таковое в мочеточнике, рефлюксу мочи препятствует наличие клапанного механизма в месте пузырно-мочеточникового сочленения. Нормальный пузырно-мочеточниковый сегмент характеризуется косым прохождением мочеточника через стенку мочевого пузыря и определенным соотношением длины и ширины внутрипузырного отдела мочеточника. Подобная анатомическая конфигурация обеспечивает работу соустья по типу пассивного (уретро-везикального) клапанного механизма.

Активный элемент клапанного механизма представлен мышечно-связочным аппаратом мочеточника, который при сокращении детрузора смыкает устье. Таким образом, возникает препятствие ретроградному току мочи. Считается, что примерно у 0,5% новорожденных этот механизм развит недостаточно за счет того, что мочеточник шире нормального и расположен более латерально, чем в норме. В результате мочеточниковый тоннель проходит под слишком большим углом, и моча забрасывается в мочеточник, в особенности при мочеиспускании.

Классификация пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР)

Выделяют:

- а) рефлюкс низкого давления (пассивный) – возникающий во время наполнения мочевого пузыря при микционной цистоуретрографии;
- б) рефлюкс высокого давления (активный) – только во время мочеиспускания.

Рефлюкс обусловленный врожденной недостаточностью пузырно-мочеточникового сегмента, считается первичным. Вторичный ПМР развивается на фоне обструкции (клапан задней уретры, меато-стеноз, стеноз уретры) или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и часто бывает двусторонним.

Наиболее часто используется классификация, основанная на количественной оценке степени рефлюкса. В основе лежит высота заброса контрастного вещества в мочеточник и наличие/отсутствие расширения собирательной системы почки и мочеточника по данным микционной цистоуретрографии. Существовало несколько классификаций ПМР, в частности Heikel PE и Parkkulainen KV (1966), в которой оценивались степени расширения мочеточника и лоханки во время цистографии. Классификация Dwoskin JY и Perlmutter AD (1973) подчеркивала изменения чашечек (притупление, утолщение) во время функционирования ПМР.

В 1981 году Международный комитет по изучению рефлюкса предложил пять его степеней:

| | |
|-------------|---|
| I степень | Рефлюкс не достигает почечной лоханки; различная степень расширения мочеточника |
| II степень | Рефлюкс достигает почечной лоханки; нет расширения собирательной системы; нормальные своды |
| III степень | Легкое или умеренное расширение мочеточника с перегибом или без него; умеренное расширение собирательной системы; нормальные или минимально деформированные своды |
| IV степень | Умеренное расширение мочеточника с перегибом или без него; умеренное расширение собирательной системы; своды тупые, но вдавления сосочков все еще видны |
| V степень | Значительное расширение и перегиб мочеточника; выраженное расширение собирательной системы; папиллярные вдавления больше не видны; интрапаренхиматозный рефлюкс |

Различные факторы определяют возможность исчезновения рефлюкса. К ним относятся: возраст больного, степень рефлюкса, тип устья мочеточника, протяженность подслизистого туннеля и внутрипузырные изменения. В среднем скорость исчезновения ПМР оценивается показателями от 20 до 30% за каждый 2-летний период. Спонтанное исчезновение ПМР в течение 4–5 лет наблюдения отмечается в 80% случаев при рефлюксе I и II степени и 30-50% случаев при рефлюксе III, IV, V степени.

Сегодня ПМР входит в состав САКУТ-синдрома (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), включающего сочетанные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей. Сообщается, что рефлюкс выявляется у 40,5% младенцев с САКУТ и только у 0,7% подростков. У младенцев без САКУТ-синдрома пузырно-мочеточниковый рефлюкс встречается в 0,21–1,8% случаев, представлен в основном I–II степенями и бесследно исчезает на первом году жизни.

Однако следует сказать, что прогрессирование процесса в сторону развития РН, завершающейся рубцеванием почечной ткани, наблюдается не у всех детей с данным рефлюксом. Помимо ПМР, в возникновении рефлюкс-нефропатии имеет значение пиелоренальный рефлюкс: ретроградный ток мочи из полостной системы в почечную паренхиму при повышении внутрилоханочного давления.

В почках человека содержится два типа почечных сосочков: простые (выпуклые) и сложные (вогнутые). Примерно 66% человеческих сосочков выпуклые, а 33% — вогнутые. Простые сосочки обладают косыми, щелевидными, протоковыми отверстиями, которые закрываются при повышенном внутривисочечном давлении. Таким образом, простые сосочки не допускают развития внутривисочечного рефлюкса. Подобный рефлюкс, как правило, имеет место в сложных сосочках, расположенных на полюсах почек. Связано это с тем, что сложные сосочки обладают зияющими отверстиями, которые перпендикулярны поверхности сосочков и остаются открытыми при повышенном внутривисочечном давлении.

Итак, моча из лоханки путем внутривисочечного рефлюкса забрасывается непосредственно во внутривисочечные структуры, распределяясь при этом соответственно локализации сложных сосочков. Именно поэтому у пациентов с РН преимущественное образование рубцов выявляется в верхнем и нижнем полюсах почки: рубцы в вер-

хних сегментах почек встречается в 2,5 раза чаще, чем в средних сегментах, а в нижних сегментах — в 1,9 раза чаще, чем в средних сегментах. Внутрпочечный рефлюкс может развиваться как при наличии выраженного ПМР, так и без него.

Классификация рефлюкс-нефропатии

В настоящее время РН определяется как врождённая (также называемая первичной), которая является результатом аномального развития почек, приводящего к очаговой дисплазии почек. Врожденная РН регистрируется у 30% - 60% детей, в основном, мужского пола с ПМР, диагностированным в результате антенатально диагностированного гидронефроза. Приобретенная РН является результатом повреждения почек, вызванного пиелонефритом. Однако разграничение врождённой и приобретённой РН на основании предшествующего эпизода ИМП может быть условным, поскольку не всегда можно исключить возможность наличия рубца почечной ткани до развития инфекции. Приобретённая РН чаще встречается у женщин, в то время как врожденная РН наблюдается, в основном, у мужчин.

В таблице представлены различия между приобретенной и врождённой рефлюкс-нефропатией.

| Признак | Приобретенная РН | Врожденная РН |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Время возникновения | Послеродовый | Пренатальный |
| ИМП до постановки диагноза | Часто | Редко |
| Возраст | Все педиатрические возрастные группы, взрослые | В основном дети младшего возраста |
| Гендерное распределение | Преимущественно женщины | Преимущественно мужчины |
| Класс ПМР | В основном низкий (I-II) | В основном высокий (IV-V) |
| Наличие гипоплазии / дисплазии почек | нет | да |

Факторы риска

Известны факторы, способствующие развитию и прогрессированию РН.

1. Высокая степень ПМР более клинически значима, чем низкая степень рефлюкса, которая имеет потенциал для спонтанного разрешения. Показана прямая зависимость развития РН от тяжести ПМР: рубцевание почечной паренхимы и снижение ее функции выявляется почти в 100% случаев при IV–V степенях рефлюкса, при III степени нефросклероз развивается в 70% случаев и в 24,4% случаев при I–II степенях ПМР;

2. Инфекция мочевых путей, и особенно сочетание инфекции и рефлюкса является еще одним важным фактором. Еще в 1981 г было доказано, что рубцевание почек может сформироваться менее чем за 4 недели, если моча инфицирована. У детей с инфицированным ПМР РН развивается почти в 2 раза чаще, чем у детей со стерильным рефлюксом.

Также показано, что у детей с ПМР I–II степени в отсутствие инфекции формирование РН вообще не происходит. Более того, частота повреждения почек увеличивается с ростом частоты рецидивов ИМП. Рубцевание почек обнаруживается у 26% пациентов без рецидивов инфекции, у 38% с одним рецидивом и 80% пациентов, у которых было два или более рецидивов инфекции. Большее значение придается именно фебрильной ИМП: два или более фебрильных эпизода повышают риск кортикальных дефектов (по данным скинтиграфии почек), тогда как одна фебрильная инфекция и нефебрильные эпизоды не повышают риск.

3. Двусторонний процесс.

4. Мужской пол.

Для развития РН имеет значение длительность нарушения уродинамики при ПМР: почечные рубцы определялись уже через год в 40% случаев, спустя 3 года в 91,6% случаев и в 97,2% случаев через 5 и более лет.

У взрослых пациентов могут присутствовать факторы, определяющие предрасположенность к развитию ИМП в сочетании или без нарушения уродинамики:

- нарушения иммунитета, как общего, так и местного, на фоне сахарного диабета, иммуносупрессивной терапии;
- нейрогенный мочевого пузыря;

- нарушения уродинамики, обусловленные наличием МКБ, стриктур, опухолей, постоянных мочевых катетеров. Также имеют значение последствия травм/ранений, оперативные вмешательства в мочевыводящей системе;
- наличие остаточной мочи вследствие простатита, аденомы/гиперплазии предстательной железы.

Патогенез

Вследствие рефлюкса в почечные сосочки могут попадать два типа мочи: инфицированная или стерильная.

Внутрипочечный рефлюкс инфицированной мочи, по-видимому, в первую очередь ответственен за повреждение почек. Наличие бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов) активизирует местный иммунный ответ и высвобождение свободных радикалов кислорода. В случае постоянного ПМР участие свободных радикалов и протеолитических ферментов может привести к хроническому воспалению с последующим развитием фиброза и рубцевания пораженной почечной паренхимы.

Первоначальное образование рубца в инфицированной полярной области искажает локальную анатомию соседних сосочков и превращает простые сосочки в сложные. Сложные сосочки, в свою очередь, способствуют дальнейшему внутрипочечному рефлюксу и дополнительному рубцеванию почек. Таким образом, потенциально порочный круг событий может возникнуть после первоначального внутрипочечного введения инфицированной мочи.

Наиболее распространенными возбудителями являются микроорганизмы из кишечной флоры - *Escherichia coli* является причиной 80–90% ИМП у детей. Уропатогенные *E. coli* (UPEC) служат дополнительными механизмами вирулентности, которые облегчают их проникновение в мочевые пути и почки, их устойчивости к врожденным иммунным реакциям. UPEC оснащены фимбриями, которые облегчают уроэпителиальную адгезию возбудителей даже при наличии адекватного потока мочи. Их способность связываться с тканями хозяина необходима для колонизации мочевых путей против потока мочи.

Другие характеристики UPEC, которые обеспечивают преимущество выживания, — это вирулентные капсульные антигены

(в частности, К-капсульный антиген), системы получения железа и секреция токсинов (б-гемолизин, вакуолизирующий аутотранспортерный токсин (Vat) и секретируемый аутотранспортерный токсин (Sat) и т.д.). UPEC действуют как оппортунистические внутриклеточные патогены. После того, как UPEC проникают в уроэпителий, образование внутриклеточной биопленки, содержащей тысячи быстро размножающихся организмов, может защитить их от иммунной системы хозяина.

Среди других инфекционных агентов можно указать таких возбудителей, как *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. и *Serratia* spp.

Однако, не у всех пациентов с инфекциями мочевых путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом развивается рефлюкс-нефропатия. Сегодня имеются данные о развитии РН в 28,5–44% случаев у детей со «стерильным» рефлюксом высокой степени.

Развитие рубцов в почках при отсутствии инфекций объясняется воздействием высокого давления неинфицированной мочи на почечную паренхиму, так называемого «эффекта гидравлического удара». У новорожденных почки уязвимы к давлению и внутривисочечный рефлюкс может развиться даже при небольшом повышении внутривисочечного давления.

Исследования аутопсий показали, что внутривисочечный рефлюкс может быть создан давлением всего лишь 2 мм рт. ст. у нормальных новорожденных (в возрасте до 1 месяца), тогда как для создания рефлюкса у ребенка в возрасте 1 года может потребоваться давление 20 мм рт. ст., а у детей младше 12 лет внутривисочечный рефлюкс возникает при давлении 50 мм рт. ст. Это может объяснить, почему большинство случаев внутривисочечного рефлюкса наблюдается у новорожденных в возрасте до 1 года. Воздействие высокого давления приводит к развитию ишемии.

Вследствие этого происходят гиперпродукция реактивных радикалов, дисрегуляция антиоксидантных ферментов и запуск цитокинов, обладающих провоспалительным и склеротическим свойствами. Цитокины связываются с рецепторами на поверхности клетки, что стимулирует процессы клеточной пролиферации, их дифференцировки и роста.

Таким образом, возникает локальное воспаление и запускается процесс ремоделирования и фиброза, что приводит к развитию рубцовых изменений в почках. В свою очередь, расширение интерстиция воспалительными инфильтратами усиливает гипоксию клеток канальцев, что и приводит к формированию атрофии тубулоинтерстициальной ткани и возобновлению «порочного круга».

Механизмы формирования тубулоинтерстициального повреждения состоят из трех взаимосвязанных и взаимоподдерживаемых этапов: инфильтрация тубулоинтерстиция воспалительными клетками, атрофия канальцев и развитие интерстициального фиброза. Помимо воспалительного процесса, высокое давление неинфицированной мочи приводит к повреждению клубочков с вторичной протеинурией, которая поддерживает локальную воспалительную реакцию.

Кроме того, у пациентов с низкодифференцированным пузырно-мочеточниковым рефлюксом, у которых есть патологическое состояние, вызывающее аномально повышенное давление в детрузоре, может развиться рефлюкс-нефропатия при отсутствии инфекций. В эксперименте на животных за счет перекрытия уретры искусственно создавалось высокое внутрипузырное давление, которое передавалось в почечную лоханку.

Внутрипочечный рефлюкс стерильной мочи в этой высоконапорной системе привел к образованию структурных почечных поражений. Следовательно, стерильный рефлюкс также может вызывать рубцевание, но только при высоком внутрипузырном давлении (например, врожденные уретральные клапаны или нейрогенный мочевой пузырь).

До сих пор не вполне ясно, что же является главным пусковым механизмом в развитии РН: воздействие механического фактора, или персистенция рецидивирующей инфекции, или же сочетание этих факторов. Показано, что рубцевание почек может возникнуть у пациентов с инфекцией без ПМР или у пациентов с ПМР без инфекции мочевых путей. РН, вызванная только рефлюксом, особенно часто встречается у новорожденных как ее врожденная форма или при состояниях, связанных с высоким внутрипузырным давлением. Врожденная форма РН встречается, в основном, у мужчин, тогда как нефропатия, вызванная инфекцией мочевых путей, чаще встречается у женщин.

Морфология

Поражение почки в результате рефлюкса может проявляться в виде локальных рубцовых изменений, генерализованного рубцевания с атрофией почки или в виде задержки ее роста.

Гистологически рефлюкс-нефропатия – это, в первую очередь, заболевание канальцев. Интерстициальная ткань инфильтрирована воспалительными клетками, включая как лимфоциты, так и плазматические клетки, позже они заменяются фибробластами и коллагеном. Некоторые канальцы атрофичны, со спавшимися просветами, тогда как другие чрезвычайно расширены, с истончением эпителия и наличием эозинофильных цилиндров. В сосудах наблюдается утолщение стенок, сужение просвета, возможны проявления облитерирующего эндартериита. Стенки вен также утолщаются с высоким риском тромбозов.

Изменения клубочков полностью вторичны и могут быть вызваны хронической ишемией на фоне фиброзного сокращения перигломерулярной ткани. Клубочки разрушаются или гиалинизируются и иногда окружены концентрическими кольцами коллагена, которые облитерируют мочевые пространства. Процесс рубцевания распространяется от почечного сосочка до внешней коры линейным или клиновидным образом. В ряде случаев изменения клубочков у взрослых пациентов с РН сопровождаются развитием протеинурии, возможно, за счет формирования вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза.

Клиника

Клинические проявления РН варьируют от нормальной функции почек и нормотензивного состояния до терминальной стадии заболевания почек и артериальной гипертензии. Состояние часто протекает бессимптомно и диагностируется во время обследования по другой причине или в рамках беременности.

В детском возрасте ПМР и РН наиболее часто выявляются во время обследования по поводу мочевой инфекции (рецидивирующей или осложненной). У новорожденных ИМП часто проявляется лихорадкой и ухудшением общего состояния (рвотой, частыми срыгиваниями, повышенной возбудимостью, судорогами, дефицитом массы тела, диареей). У взрослых пациентов может развиваться клиника острого пиело-

нефрита. У женщин первый эпизод инфекции может быть зафиксирован после начала половой жизни или в период беременности.

В анализе мочи у больных с РН наблюдается умеренная протеинурия, которая чаще регистрируется у взрослых пациентов и редко встречается у детей. Так, у взрослых женщин европеоидной расы с РН протеинурию выявляли только у 4,8%, при этом у большинства (80,3%) пациентов наблюдалась осложненная инфекция мочевых путей. После 17 лет наблюдения протеинурия была обнаружена у 31% в этой группе, причем чаще у пациентов с тяжелой двусторонней РН. Таким образом, протеинурия обычно не была вызвана первоначальной провоцирующей инфекцией, а развивалась с течением времени, возможно в результате очагового и сегментарного гломерулосклероза с гиалинозом.

Около 45% взрослых с РН теряют более 2,0 г белка в сутки, а 20% - более 1,0 г/сутки. При обследовании детей выявляется альбуминурия, которая служит маркером повреждения клубочков на очень ранней стадии и предшествует явной протеинурии, прогрессирующему повреждению почек и почечной недостаточности. Альбуминурия была зарегистрирована у 51% детей (средний возраст $9,8 \pm 4,2$ года) с почечным рубцеванием.

Также есть сведения о повышенной экскреции с мочой низкомолекулярных белков-НМБ (бета-2-микроглобулин, ретинол-связывающий белок, альфа-1-микроглобулин и N-ацетил-в-D-глюкозаминаза). Эти белки выявляются при наличии ИМП в верхних отделах мочевых путей. Альбуминурия возникает примерно в то же время или вскоре после появления НМБ в моче, и ее экскреция увеличивается по мере роста тяжести почечного рубцевания.

Кроме того, при РН может присутствовать гематурия; изолированная или в сочетании с протеинурией; на фоне мочекаменной болезни, как проявление ПМР.

Связь между почечным рубцеванием и артериальной гипертензией была впервые продемонстрирована в 1937 году, когда удаление небольшой рубцовой почки излечило гипертонию у 10-летней девочки с рецидивирующей ИМП и повышением артериального давления.

Распространенность АГ у пациентов с рефлюкс-нефропатией варьирует в разных исследованиях. У пациентов с первичным ПМР

прослеживается относительно низкая заболеваемость гипертонией в детском возрасте, но с четкой тенденцией к увеличению с возрастом (с достижением пубертатного периода) и продолжительностью наблюдения.

В среднем артериальная гипертензия встречается у 17%–30% детей и у 34–38% взрослых пациентов с почечным рубцеванием. Согласно исследованию, в котором проводился анализ выживаемости, было подсчитано, что 50% пациентов с односторонним и двусторонним структурным поражением почек имели бы гипертонию примерно в 30 и 22 года соответственно. В ходе последующего наблюдения, длившегося 15 лет, у детей с почечным рубцеванием около 13% пациентов в возрасте от 15 до 30 лет стали гипертониками.

Отмечено, что наличие обширных рубцовых зон в почечной паренхиме является предиктором развития артериальной гипертензии: рост АД развивается у 30% без почечных рубцов, у 45% пациентов с односторонними рубцами и у 50% пациентов с двусторонними почечными рубцовыми изменениями. Также показано, что диастолическое артериальное давление значительно ниже у пациентов без рубцов по сравнению с пациентами с рубцами на одной или обеих почках.

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что сопутствующая гломерулопатия (очаговый и сегментарный склероз и гиалиноз) играет важную роль в ухудшении функции почек у пациентов с РН. Фокальный сегментарный гломерулосклероз - наиболее частая находка при морфологическом исследовании почек у пациентов с РН. В гистологическом обзоре 86 образцов почечной ткани после нефрэктомии у детей с ПМР (с наличием или без очевидной обструкции в пузырно-мочеточниковом соединении) ФГС был обнаружен у 18 (21%) пациентов, 9 из которых были моложе 5 лет.

Не было никакой значимой связи между наличием, степенью тяжести или отсутствием очагового гломерулосклероза и возрастом на момент нефрэктомии, полом, наличием или отсутствием обструкции и тяжестью гипоплазии и/или постнатально приобретенных кортикальных рубцов. ФГС является прогрессирующим и может возникать в нерубцовых частях почки или в нормальной контралатеральной почке у пациентов с односторонней РН.

Патогенез фокального сегментарного гломерулосклероза при РН не ясен, но иммунологический механизм представляется вероятным.

При этом Б.И. Шулуток (2002) в отдельных случаях находил депозиты иммуноглобулинов (преимущественно, в клубочках), но считал эти изменения неспецифическими, а сам патологический процесс – вторичным.

По разным оценкам РН является причиной почечной недостаточности у 12%–21% детей. В исследовании 586 детей в возрасте от 1 до 16 лет с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 30–90 мл/мин/1,73м² рефлюкс-нефропатия была основной причиной ХБП у 14,8% пациентов. Это составило 19% пациентов с негломерулярной этиологией хронической болезни почек.

В 2008 году, по данным отчета NAPRTCS, подтвержденная рефлюкс-нефропатия являлась четвертой по частоте причиной хронической болезнью почек у 8,4% детей; наблюдалась у 5,2% пациентов, перенесших трансплантацию, и у 3,5% пациентов, находящихся на хроническом диализе. Важно отметить, что 2-й и 3-й ведущими причинами диализа и трансплантации у детей являются обструктивная уропатия и аплазия/гипоплазия/дисплазия почек, каждая из которых может быть связана с РН.

Рефлюкс - нефропатия у взрослых

В отличие от детей, у которых диагноз рубцевания, в основном, обусловлен возникновением ИМП, диагноз у взрослых является либо переходным из детского возраста, либо становится результатом осложнений, связанных с беременностью, рецидивирующей инфекцией мочевых путей, артериальной гипертензией, мочекаменной болезнью или почечной недостаточностью.

У взрослых мужчин с рефлюкс-нефропатией обычно сочетаются артериальная гипертензия, протеинурия и снижение суммарной функции почек, тогда как у женщин, в основном, проявляются инфекции мочевых путей и осложнения, связанные с беременностью. У мужчин прогноз хуже по сравнению с женщинами.

Это различие раньше объясняли длительным латентным течением и, следовательно, поздней диагностикой у мужчин и более ранней диагностикой у женщин в связи с ИМП и осложнениями, связанными с беременностью. Однако в последнее время высказывается предположение, что у взрослых мужчин чаще встречается врожденная РН, чем приобретенная РН у взрослых женщин.

У женщин с рефлюкс-нефропатией, нормальным артериальным давлением и сохранной функцией почек беременность в целом протекает успешно и без осложнений. В то же время, прогноз для плода более неблагоприятный: по сравнению с нормотензивными пациентками относительный риск смерти плода в 4,8 раза выше, когда у матери с РН на момент зачатия уже имеется артериальная гипертензия.

У женщин с двусторонней РН во время беременности чаще развиваются такие осложнения, как инфекции мочевых путей, артериальная гипертензия, преэклампсия, отеки, протеинурия и преждевременные роды. Также существует риск ускоренного прогрессирования заболевания почек у матери, если уровень креатинина в сыворотке крови превышает 0,22 ммоль/л. Перечисленные риски говорят о том, что женщинам с рефлюкс-нефропатией предпочтительно беременеть до того, как они достигнут этой стадии почечной недостаточности.

Диагностика

Диагностика рефлюкс-нефропатии основана на следующих параметрах: 1) сбор анамнеза и объективное обследование, поиск малых аномалий развития; 2) лабораторные методы обследования; 3) визуализация почки.

В связи с высокой связью между РН и рефлюксом из мочевого пузыря в мочеточник необходимо подтвердить или исключить ПМР. Заподозрить его наличие можно на основании некоторых анамнестических и клинических данных. Например, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса в семейном анамнезе, наличие симптомов нейрогенного мочевого пузыря, энуреза, рецидивирующей инфекции мочевых путей и т.д. В то же время, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса не приравнивается к рефлюкс-нефропатии: ПМР – наличие обратного тока мочи, а РН – развитие рубцовых изменений в почечной ткани.

Лабораторные методы. В анализе крови необходимо определить показатели нарушенной функции почек, повреждения тубулоинтерстиция (креатинин, мочевины, мочевого кислоты, электролитный состав крови, бикарбонат крови). В анализе мочи уточняется наличие инфекции, ее активность, возбудители (общий анализ мочи, анализ

по Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи); нарушение концентрационной функции почек (проба Зимницкого); наличие и выраженность альбуминурии/протеинурии.

Визуализирующие методы. Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) является наиболее распространенным и обычно первым методом визуализации почек. Наиболее информативным для обнаружения РН, по данным УЗИ, считается уменьшение размеров почки, нечеткость ее наружного контура, очаговое повышение эхогенности паренхимы. Дилатация лоханки, регистрируемая в условиях физиологического наполнения мочевого пузыря и исчезающая или уменьшающаяся после акта мочеиспускания, является признаком так называемого пассивного ПМР.

УЗИ не является абсолютно точным методом диагностики рефлюкс-нефропатии, в то же время его неинвазивность, сравнительная простота и доступность дают основания рекомендовать ультразвуковое исследование в качестве скрининг-метода, позволяющего предположить наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и РН.

Допплерография сосудов почки. Наиболее информативным показателем является индекс резистентности (RI). Для больных с ПМР при развитии РН характерны асимметрия гемодинамических показателей, диффузное обеднение почечного кровотока, турбулентность кровотока по данным цветного доплеровского картирования (ЦДК), снижение индекса резистентности. Прогрессирование тубулоинтерстициального поражения почек у пациентов с рефлюкс-нефропатией вызывает поэтапное снижение показателей интратенальной гемодинамики.

Диагностическая цистоуретрография – рентгенологический метод диагностики путем введения контрастного вещества в мочевой пузырь. Чаще используют микционную цистоуретрографию, которая дает возможность оценить процессы, происходящие в мочевом пузыре и мочеиспускательном канале во время мочеиспускания, дает подробную информацию об анатомическом и функциональном состоянии мочевых путей. Информативна у пациентов с двусторонним или односторонним гидронефрозом по данным УЗИ почек и у пациентов с соответствующей клинической картиной. Это основной диагностический метод для выявления ПМР.

Основным методом стандартного обследования урологического пациента в предыдущие десятилетия являлась экскреторная урогра-

фия. Низкая информативность в ранней диагностике РН, а также развитие аллергических и токсических реакций на введение йодсодержащих препаратов привели к ограничению использования этого метода у детей.

“Золотым” стандартом регистрации фиброза почек считается статическая нефросцинтиграфия с димеркапто-янтарной кислотой, меченной технецием-99т (DMSA), которая позволяет определить степень повреждения и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата. Однако известно, что от момента начала повреждения почечной паренхимы до образования рубца проходит не менее 6 месяцев, что ограничивает возможность ранней диагностики и профилактики рефлюкс-нефропатии.

При сканировании DMSA почечный рубец определяется как дефект в контуре почки с небольшим или нулевым поглощением DMSA. Рефлюксная нефропатия устанавливается по наличию рубцов или сокращению/стягиванию всей почки. Зрелый кортикальный рубец проявляется как истончение кортикального слоя, уплощение почечного контура или клиновидный дефект. Этот дефект может постепенно становиться более заметным из-за роста прилегающей нормальной почечной паренхимы.

В 1983 году Goldraich N.P. с соавторами предложили четырехступенчатую классификацию рефлюкс-нефропатии в соответствии с результатами сканирования DMSA:

тип 1 – не более двух рубцовых зон;

тип 2 – более двух рубцов с участками нормальной паренхимы между рубцами;

тип 3 – генерализованное поражение всей почки, похожее на обструктивную нефропатию, т. е. сокращение всей почки с небольшими рубцами или без них в контуре;

тип 4 – терминальная стадия, цирротическая почка с небольшим или нулевым поглощением DMSA, т. е. менее 10% от общей функции почек.

Аномалии, вызванные почечным рубцеванием, являются постоянными. Во время длительного наблюдения за детьми с РН было замечено, что гипертрофия окружающей нормальной коры может значительно изменить почечный контур. Это особенно актуально для детей, которые обращаются в раннем возрасте с тяжелыми руб-

цами почечной паренхимы при отсутствии инфекции мочевых путей.

Новые рубцы на сканировании DMSA определяются как рубцовые области, которые появляются и сохраняются во время последующего наблюдения. Это важно в дифференциальной диагностике с переходящими изменениями из-за эпизодов возможного острого пиелонефрита. Новые рубцы могут быть обнаружены в ранее нормальных почках или в почках, которые уже имеют рубцовые изменения паренхимы.

Магнитно-резонансная томография может использоваться для диагностики рубцовых изменений, поскольку она дифференцирует отек от рубцевания, в отличие от сканирования ДМСА.

Биопсия почек обычно не проводится больным с РН, но может рассматриваться при прогрессировании протеинурии, быстром снижении скорости клубочковой фильтрации.

Дифференциальная диагностика РН

Проводится с рецидивирующей инфекций мочевых путей, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом.

Для установления предварительного диагноза рефлюкс-нефропатии могут использоваться следующие признаки:

- возникновение заболевания в раннем детском возрасте;
- частое сочетание с аномалией развития почек и мочевых путей;
- частое рецидивирование инфекции мочевых путей с вовлечением почечной ткани;
- снижение скорости клубочковой фильтрации в детском возрасте;

Лечение

Тактика ведения пациентов зависит от наличия или отсутствия ПМР. При наличии рефлюкса лечение может быть консервативным или хирургическим. Наиболее приоритетными целями в лечении является профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей, которая может приводить к прогрессированию нефросклероза и формированию терминальной почечной недостаточности.

Профилактика рецидивирующей ИПМ

Поведенческая терапия включает рекомендации пациентам регулярно опорожнять мочевой пузырь и кишечник, тем самым улуч-

шая контроль над нижними отделами мочевыделительной системы и кишечником.

Обрезание (циркумцизию) в раннем младенчестве можно рассматривать как часть консервативного подхода, поскольку оно эффективно снижает риск заражения у здоровых детей.

Возможно применение антихолинергических препаратов и б-адреноблокаторов. Они, в основном, используются для лечения симптомов задержки мочи (например, императивного недержания и учащённого мочеиспускания).

Длительная антибиотикопрофилактика (ДАП). У детей с ПМР рекомендуется применять профилактическую антибактериальную терапию для предотвращения рецидивов ИМП. Используются малые дозы триметоприма-сульфаметоксазола, нитрофурантоина, триметоприма или амоксициллина и цефаклора однократно в день, от четверти до половины обычной терапевтической дозы.

В 2014 году было опубликовано многоцентровое исследование «Рандомизированное вмешательство у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом» (RIVUR), которое показало, что противомикробная профилактика снижала риск рецидива ИМП, который был достоверно ниже, чем у детей, получавших плацебо.

Однако частота возникновения новых рубцов на почках у детей, получавших противомикробную профилактику, не отличалась от частоты у пациентов, получавших плацебо. Этот результат вызвал большое недоумение у исследователей: если инфекция, связанная с ПМР, приводит к повреждению почек через воспалительный каскад, то почему 50-процентное снижение частоты рецидивов не привело к уменьшению количества новых рубцов?

В 2019 году результаты этого исследования были пересмотрены. Показано, что вероятность развития новых рубцовых изменений, непосредственно связанных с рецидивом мочевой инфекции, у пациентов, принимавших ДАП, была значительно ниже, по сравнению с группой плацебо.

Однако остается вопрос: «Почему у испытуемых развились новые рубцовые изменения (в основном, в группе с ДАП), несмотря на отсутствие рецидивирующих ИМП в течение периода исследования»? Не исключается, что у участников с новыми рубцовыми изменениями в отсутствие рецидивов мочевой инфекции на самом деле был рецидив, но он не был своевременно диагностирован.

Следует напомнить, что уропатогенная *E. coli* может сохраняться в организме человека в состоянии покоя в течение длительных периодов времени, что, вероятно, снижает противомикробную эффективность механизмов иммунного контроля хозяина. Кроме того, известно снижение чувствительности возбудителей ко многим видам антибиотиков, которые часто нацелены только на реплицирующиеся микробы.

Не исключено, что, по крайней мере, некоторые новые рубцовые изменения стали следствием травм, полученных до начала исследования, но продолжавших развиваться в течение периода наблюдения. Определенное значение имели ограничения, присутствовавшие и в первом и во втором исследованиях: короткий срок наблюдения, и выборка пациентов (преобладание девочек, большее количество ПМП легкой и умеренной степени).

Однако в 2023 году были опубликованы результаты в рандомизированного контролируемого исследования «Антибиотикопрофилактика и повреждение почек при врожденных аномалиях почек и мочевыводящих путей» (PREDICT), проведенного в 39 европейских центрах. От исследования RIVUR его отличала большее число участников (всего 292), высокая степень ПМП (III-V степени) и срок наблюдения - 24 месяца. Результатом стало подтверждение преимущества ДАП в предотвращении первого эпизода ИМП, однако группы существенно не различались по частоте возникновения новых почечных рубцовых изменений.

Сегодня однозначно можно сказать, что длительная профилактическая антибактериальная терапия не является оптимальным методом лечения и профилактики рефлюкс-нефропатии, но может служить способом предупреждения рецидивов ИМП. Однако нет четкого понимания, что более эффективно — длительная профилактика или терапия при каждом новом эпизоде инфекции.

Хирургическое лечение

Антирефлюксные операции обычно основываются на формировании для мочеточника нового, более длинного интрамурального тоннеля. В настоящее время, нет точного понимания показаний для проведения оперативного лечения. Оно может быть наиболее эффективным для пациентов, которым не помогло медикаментозное лечение (антимикробная профилактика) для предотвращения ИМП.

Сегодня к показаниям относятся:

а) рецидивирующая инфекция мочевых путей, несмотря на соблюдение профилактического режима приема антибиотиков и плохо поддающаяся лечению ИМП;

б) высокофункциональный ПМР, изолированный или с дисфункцией нижних мочевых путей;

в) почечная недостаточность (при обнаружении или в ходе последующего наблюдения).

Говоря о противопоказаниях, существует мнение, что хирургическое вмешательство не показано подросткам и взрослым с рубцеванием почек и маркерами прогрессирующей хронической болезни почек.

Выбор способа хирургической коррекции ПМР основывается на билатеральности рефлюкса, степени дилатации мочеточника, анатомии устья и предпочтении хирурга.

Хирургическими методами являются: открытая, лапароскопическая и роботизированная хирургия. На сегодняшний день существует более 80 видов уретероцистоанастомозов. Сюда входит множество методов, таких как методы Cohen, Politano–Leadbetter и Lich–Gregoir. Эффективность открытой операции доказана, независимо от используемого метода, и она показана пациентам с пороками развития и функциональными нарушениями мочевыводящих путей (например, с удвоением мочеточника). Есть данные, что показатели успешности открытой операции при первичном ПМР очень высоки (95–99%), независимо от тяжести рефлюкса.

С 1980-х годов в практику вошли эндоскопические технологии в лечении ПМР. В частности, методика STING (Subureteral Transurethral Injection). В основе метода лежит инъекция объемобразующего вещества в стенку мочевого пузыря до смыкания устья и удлинения внутрипузырного отдела мочеточника. Наиболее распространенными препаратами для коррекции ПМР являются кополимер декстраномера гиалуроновой кислоты, политетрафлуорэтилен, полидиметилсиоксан и бычий коллаген. Недостатком эндоскопического лечения по методике STING является относительно низкий терапевтический эффект при высоких степенях рефлюкса.

Значение антирефлюксной хирургии и различных оперативных методик в предотвращении прогрессирования болезни достаточно

противоречивы. Парадоксально, но при РН, возникающей вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса, имеется мало доказательств того, что устранение рефлюкса изменяет ход болезни. Согласно проведенным в Европе и Северной Америке рандомизированным исследованиям, сравнивающим эффективность хирургического лечения с антибактериальной монотерапией, не выявлено дополнительных преимуществ хирургического лечения, кроме уменьшения риска развития мочевой инфекции.

Таким образом, лечение ПМР у детей направлено на предотвращение развития рецидивов ИМП и рубцевания почек с помощью антибиотикопрофилактики, поведенческой уротерапии, при необходимости нейрогенных вмешательств на мочевом пузыре и хирургической коррекции. Эти стратегии остаются в практике и рекомендуются руководящими изданиями.

Однако до сегодняшнего дня не было доказано, что какое-либо конкретное лечение снижает риск рубцевания почек у детей в краткосрочной и среднесрочной перспективе. В связи с этим за последние 14 лет в лечении рефлюксов произошли изменения в сторону более консервативных подходов, как к диагностике, так и к лечению ПМР. Во взрослом возрасте лечение, как правило, носит консервативный характер и направлено на устранение инфекционных симптомов при их появлении.

Торможение прогрессирования хронической болезни почек

Ещё одним аспектом ведения пациентов с РН является предотвращение прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности, лечение артериальной гипертензии и протеинурии, которые являются признаками повреждения почек и способствуют дальнейшему ухудшению их функции. Артериальная гипертензия как одно из осложнений РН выявляется примерно у 30% больных уже при I–II стадиях хронической болезни почек, а при ХБП III стадии - более чем у 80% детей. Эффективный и регулярный контроль гипертонии должен быть приоритетной целью лечения пациентов с рефлюкс-нефропатией и ПМР.

Кроме того, многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между уровнем альбуминурии/протеинурии и риском развития хронической болезни почек у пациентов с рефлюкс-нефро-

патией. По данным разных авторов, продемонстрирован повышенный риск ухудшения функции почек у пациентов с потерей белка более 0,2-0,3 г/сутки.

Установлено, что применение ингибиторов АПФ у пациентов с тубулоинтерстициальными заболеваниями (в том числе с тяжелой формой рефлюкс-нефропатии и пузырно-мочеточникового рефлюкса) приводит к уменьшению выработки провоспалительных цитокинов, тормозит снижение скорости клубочковой фильтрации и предупреждает дальнейшее прогрессирование хронической болезни почек. При этом преимущество консервативного лечения ингибиторами АПФ наблюдалось при расчетной скорости клубочковой фильтрации выше 40 мл/мин.

Следует использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина-II даже при нормальном артериальном давлении, если у пациента есть пузырно-мочеточниковый рефлюкс и альбуминурия/протеинурия. Контроль артериальной гипертензии и протеинурии с помощью нефропротекторов первого ряда у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и РН следует рассматривать как стандартную поддерживающую терапию.

У пациентов, достигших этапа терминальной ПН, могут применяться различные методы заместительной почечной терапии. Имеются данные, что, несмотря на более высокую частоту инфекций мочевых путей, разницы в посттрансплантационных осложнениях или показателях выживаемости пациента и трансплантата между пациентами с рефлюкс-нефропатией по сравнению с контрольной группой не выявляется.

Прогноз

Достоверных долгосрочных данных о течении ПМР и связанной с ним рефлюкс-нефропатии нет. В среднем считается, что рефлюкс-нефропатия приводит к развитию нефросклероза и терминальной почечной недостаточности в 43% случаев.

С целью оценки эпидемиологии почечной недостаточности у детей и описания естественного течения заболевания в 1990 году был запущен проект «Italkid», представлявший собой проспективный популяционный регистр. В этом регистре к 31 декабря 2000 года было зарегистрировано 1197 пациентов.

Основными причинами хронической болезни почек у детей были гипоплазия, связанная с пороками развития мочевыводящих путей (53,6%), и изолированная гипоплазия (13,9%), в то время как на заболевания клубочков приходилось всего 6,8%. Было показано, что к 20 годам кумулятивная вероятность развития терминальной почечной недостаточности в популяции в целом составляла 68%. Вероятность выживания почек резко снижалась в период полового созревания и в начале постпубертатного периода.

В 2020 году опубликованы результаты американского исследования о частоте возникновения терминальной ПН, обусловленной рефлюкс-нефропатией. Было показано, что частота пациентов с впервые возникшей терминальной почечной недостаточностью, связанной, главным образом, с рефлюкс-нефропатией, неуклонно снижалась с течением времени: с 1,9 на миллион в 1996 году до 0,6 на миллион среди населения США в 2014 году ($p < 0,001$).

Большинство пациентов составляли женщины (58,8%); средний возраст на момент начала заместительной почечной терапии - 47 лет (IQR 30–65), и он существенно не менялся в течение периода наблюдения. При сравнении впервые выявленной терминальной почечной недостаточности у детей и взрослых наблюдалась незначительная тенденция к снижению заболеваемости у взрослых, но относительно стабильная заболеваемость у детей (средний возраст 12 лет, заболеваемость 0,2–0,6 случаев на миллион детей в США в год).

Почти половина (44,5%) пациентов получили трансплантацию почки в среднем возрасте 36 лет, через 18,9 месяцев после начала заместительной почечной терапии. Средний возраст умерших составил 62 года (IQR 50–76), а 5-летняя почечная выживаемость после обнаружения признаков ХБП составила 65,8%.

Заключение

Таким образом, в большинстве случаев рефлюкс - нефропатия является патологией детского и раннего взрослого возраста. Основой развития заболевания служит наличие обратного тока мочи (пузырно-мочеточникового и пиелоренального рефлюкса) в сочетании или без инфекции мочевых путей. В конечном итоге у пациента развивается фиброз почечной ткани и почечная недостаточность.

К сожалению, при переходе пациента к взрослым специалистам (урологам, нефрологам) диагноз рефлюкс - нефропатии исчезает из истории пациента и замещается, как правило, неправомерным диагнозом «хронический пиелонефрит», либо актуальным термином «рецидивирующая инфекция мочевых путей» (в лучшем случае).

С этим, очевидно, связано отсутствие должной информации о природе, течении и рисках этого заболевания среди взрослого населения, а также пробелы в реальной нефрологической статистике практически значимой нозологической формы патологии почек.

Литература, использованная при подготовке лекции:

1. Нефрология. Руководство для врачей /под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000.
2. Нефрология. Современное состояние проблемы. Б.И.Шулутко. – СПб: Ренкор, 2002.
3. Детская нефрология. Руководство для врачей / под ред. М.С.Игнатовой. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
4. Нефрология. Руководство для врачей, т. 1. Заболевания почек. Под редакцией С.И.Рябова, И.А.Ракитянской. СПб, 2013.
5. Aeddula NR, Baradhi KM. Reflux Nephropathy. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30252311.

Литература, рекомендуемая обучающимся для самостоятельной работы по теме лекции:

1. Шелухин В.А. Избранные вопросы практической нефрологии. СПб, 2025.
2. Попов С.И., Шелухин В.А., Шустов С.Б., Захаров М.В. Нефрология в таблицах и схемах. Справочник. СПб, 2020.

Клинический случай

На клинический разбор представлен пациент А., 10 лет.

При осмотре предъявляет жалобы на общую слабость. При детальном опросе выяснено, что у пациента есть привычка задерживать мочеиспускание, также длительно страдает запорами по 2-3 дня.

Из анамнеза жизни: ребенок — от первой беременности, протекавшей без патологии, первых срочных родов, без признаков асфиксии и дезадаптации при рождении. Период новорожденности протекал без особенностей. На первом году жизни развитие моторных навыков проходило с опережением, речевое развитие — по возрасту. В анамнезе хронических заболеваний, оперативных вмешательств не было.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Масса тела — 37,2 кг, рост — 137 см. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки — розовые, чистые. Подкожно-жировой слой развит хорошо, распределен равномерно. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание не затруднено. Перкуторно звук — ясный, легочный, дыхание — везикулярное, частота дыхательных движений — 18 в минуту.

Границы сердца — в пределах возрастной нормы, при аускультации тоны сердца — отчетливые, ритмичные, частота сердечных сокращений — 76 в минуту. Живот — мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено. Стул — запоры по 2-3 дня.

При лабораторном исследовании в общеклиническом анализе мочи выявлено: удельный вес 1007, рН 6,0, нитриты (1+), протеинурия (следы), эритроциты 0–2 в поле зрения, лейкоциты покрывают все поля зрения.

В общеклиническом анализе крови: гемоглобин 121 г/л, количество лейкоцитов $4,5 \times 10^9$ /л (сегментоядерные нейтрофилы 38,3%, лимфоциты 52,8%), количество тромбоцитов 248 000/мкл.

Биохимический анализ крови: общий белок 67 г/л; альбумин 38 г/л, С-реактивный белок 4,45 мг/дл, мочевины 2,65 ммоль/л, креатинин сыворотки крови 97,2 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, хлорид 108 ммоль/л, кальций 2,3 ммоль/л, фосфор 1,38 ммоль/л.

По данным посева мочи выявлена *Klebsiella pneumoniae* более 100 000 (КОЕ/мл).

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек обнаружен гидроуретеронефроз с рубцеванием паренхимы и уменьшение размеров правой почки.

Сцинтиграфия почек с ^{99m}Tc-DMSA показала множественные кортикальные дефекты в обеих почках, функция почек составила 25% для правой и 75% для левой почки. По результатам микционной цистоуретрографии определяется пузырно-мочеточниковый рефлюкс V степени на обеих почках и растянутый мочевой пузырь.

Установлен диагноз: Рефлюкс-нефропатия обеих почек. ХБП II стадии (СКФ по Шварцу 68.4 мл/мин/1,73м²) с дисфункцией мочевого пузыря и кишечника.

В последующем пациент был оперирован, выполнена уретероцистостомия. Послеоперационная цистография показала полное разрешение пузырно-мочеточникового рефлюкса. Пациенту назначили осмотическое слабительное на 6 месяцев, поведенческую терапию, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Через 6 месяцев была проведена повторная сцинтиграфия ^{99m}Tc-DMSA, по результатам которой изменения в почках сохранялись: правая почка уменьшена в размерах, множественные корковые дефекты в обеих почках, функция почек составила 21% для правой и 79% для левой почки.

Во время амбулаторного наблюдения, через 3 года рост пациента составлял 168 см, масса тела — 60 кг, артериальное давление — 126/77 мм рт. ст.

Лабораторное исследование: биохимический анализ крови - цистатин С 1,64 мг/л, креатинин сыворотки крови 102,0 мкмоль/л, мочевины 3,48 ммоль/л, мочевая кислота 522,3 ммоль/л, альбумин 47 г/л, общий белок 71 г/л, паратиреоидный гормон 43,8 пг/мл. Электrolитный состав крови: общий кальций сыворотки 2,5 ммоль/л, фосфор 1,2 ммоль/л. Анализ мочи без протеинурии, гематурии или лейкоцитурии.

Обсуждение клинического случая

В первую очередь необходимо подчеркнуть значение досконально собранного анамнеза, что дает нам представление о факторах риска развития патологии. Сам пациент не придавал значения своей привычке по удержанию мочи. Объяснить причину этой привычки мальчик не смог. Вторым немаловажным фактором являлись запоры.

Существует множество сообщений о том, что запор, связанный с функциональной дискоординацией выхода из мочевого пузыря, яв-

ляется причиной инфекций мочевыводящих путей, пузырно-мочеточникового рефлюкса и т.д. Скопившийся в прямой кишке кал сдавливает мочевой пузырь, снижает его функциональную способность и провоцирует более раннее ощущение необходимости помочиться. Кроме того, хронический спазм мышц тазового дна препятствует полному расслаблению во время мочеиспускания и приводит к появлению остаточной мочи.

Таким образом, наличие запоров в сочетании привычкой удерживать мочу в мочевом пузыре у данного пациента, несомненно, способствовало развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Отсутствие в анамнезе госпитализаций и явной клинической картины инфекционного поражения является в данном случае отягчающим обстоятельством, т.к. при ее наличии заболевание было бы выявлено раньше. Не исключено, что у пациента имело место латентное течение инфекции мочевых путей, косвенным признаком которой может быть наличие при поступлении изменений в анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия) при отсутствии клинических жалоб.

Рефлюкс-нефропатия является хроническим тубулоинтерстициальным заболеванием. По результатам анализа мочи у пациента нет данных, позволяющих заподозрить поражение клубочков (протеинурия носит следовой характер, но есть признаки, указывающие на поражение канальцевого аппарата почки: нарушение концентрационной функции почек со значительным снижением удельного веса мочи (гипостенурия)).

У данного пациента на момент установления диагноза уже имелся запущенный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, с формированием множественных рубцов в обеих почках и снижением их функциональной способности. Наличие зон рубцевания почечной паренхимы выявлено при скинтиграфии почек с ^{99m}Tc-DMSA, которая является оптимальным методом для верификации данной патологии.

В качестве промежуточной оценки полученной информации отметим, что диагноз рефлюкс-нефропатии установлен в сочетании с наличием тяжелого (пятой степени) пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Отсутствие клинической картины инфекции мочевых путей у обсуждаемого больного пока не вызывает опасений, даже на фоне исходной «бессимптомной» массивной лейкоцитурии и бактериурии.

При этом на ультразвуковом исследовании найдены сниженные размеры правой почки; а сцинтиграфия обнаружила резкое падение функции той же правой почки (до 25%, по сравнению с левой-75%). Через полгода ситуация постепенно ухудшилась: на повторной сцинтиграфии функция правой почки – 21% (слева -79%).

В исходных медицинских документах возможные врожденные аномалии почек не упомянуты, но нам кажется вполне обоснованным указать на структурно-функциональные признаки гипоплазии правой почки, дополнив диагноз нашего пациента.

Выбор тактики лечения был обусловлен несколькими моментами. Во-первых, возраст мальчика не давал оснований предполагать саморазрешение рефлюкса. Вторым отягчающим обстоятельством стало наличие двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса. В связи с этим пациент был успешно прооперирован. С целью профилактики рецидива пациенту рекомендованы поведенческая терапия, направленная на своевременное опорожнение мочевого пузыря, а также слабительные средства для устранения запоров.

С учетом наличия хронической болезни почек 2 стадии в качестве средств нефропротекции больному были назначены ингибиторы АПФ. Через 3 года заметного прогрессирования хронической болезни почек у ребенка не произошло, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца составила 69,1 мл/мин./1,73 кв. м, что соответствует уровню хронической болезни почек стадии С2.

Однако по данным последних анализов крови мы видим появление значимой гиперурикемии до 522,3 мкмоль/л, что снова порождает дополнительные вопросы о возможном врожденном или приобретенном (на фоне снижения канальцевых функций) характере неожиданного роста уровня мочевой кислоты в крови. При этом ее избыток становится дополнительным фактором повреждения почек и прогрессирования почечной недостаточности.

Коррекция выявленных изменений, очевидно, может потребовать ревизии семейного анамнеза, коррекции рациона питания, а также решения вопроса о назначении урикодепрессоров (аллопуринол, фебуксостат). При этом рекомендованный целевой уровень мочевой кислоты после лечения не должен превышать 360 мкмоль/л.

Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что исчезновение рефлюкса в ходе оперативного лечения не является

гарантией обратного развития рубцовых изменений, маркером торможения и, тем более, уменьшения темпов и объема нефросклероза. У пациента сохраняется хроническая болезнь почек 2 стадии; что потребует дальнейшего наблюдения педиатра и, надеемся, длительного участия нефролога.

Мои учителя

Автор трилогии «Избранные клинические лекции по нефрологии», по сути своей и происхождению, является классическим продуктом XX века. Это проявляется даже в названии: именно тогда все лекции были «клиническими», то есть читались на реальных присутствующих пациентах, соответствующих теме лекции.

До сих пор помню свою доцентскую лекцию по сахарному диабету (1984 год), где второй час был посвящен клиническому разбору двух представленных больных, интерпретации результатов их обследования, индивидуальной тактике лечения. К сожалению, в XXI веке этот модус был утрачен, а лекции превратились в демонстрацию разноцветных слайдов и прочих цифровых «продуктов».

Нет смысла сегодня обсуждать высочайшее мастерство моих Учителей, оно несомненно на всех уровнях (говорю об этом, вспоминая, что в то время клиническими отделениями заведовали профессора, тогда как сегодня кандидаты медицинских наук с минимальным опытом преподавания руководят кафедрами).

В большей степени мне хочется вспомнить черты характера Учителей, которые вызвали тайное желание быть похожим на них.

Как я стал тем, кем я стал

Я пришел в Академию учиться на врача и педагога в 1974 году в качестве адъюнкта кафедры факультетской терапии. Хорошо помню острое чувство причастности к ее великому прошлому, когда поднялся по истертым ступеням лестницы, которых, наверное, касался Сергей Петрович Боткин. Моим первым наставником стал начальник кафедры Николай Степанович Петров. Неяркая внешность скрывала огромный клинический опыт (не зря у него лечился весь тогдашний ленинградский «бомонд», а пациенты по вечерам устраивали настоящие театральные представления).

Учили меня у постели больного (реально, без кавычек) на ежедневных обходах профессоров; на отделении было 32 больничных кой-

ки, всегда заполненных. Лечащих врачей было двое – я и ординатор первого года Виктор Стефанович. Больных мы поделили просто: я был «белой костью» (адьюнктом) и поэтому вел 15 человек, а Виктор – «черной костью» (ординатором) и курировал 17 пациентов. Истории болезни писались «от руки», компьютеров не было и в помине; лечились больные подолгу и писанине не было ни конца, ни края.

Все когда-то случается в первый раз... Моим первым Начальником первого в жизни настоящего лечебного отделения (не считая предшествующий дивизионный медсанбат на Западной Украине) был профессор Петр Иосифович Вязицкий, жесткий (а временами жестокий) к «молодняку». Наверное, благодаря его «науке» я до сих пор помню свою первую пациентку в клинике (сентябрь 1974 года, 50 лет назад).

Молодая 35-летняя женщина, привлекательная блондинка, мать двух детей и жена обожающего ее мужа с 20-летним стажем – вот полный портрет. А дальше все было плохо и трудно; она предъявляла полтора десятка жалоб – слабость, бессонница, низкое давление, сердцебиение, запоры и т.д. По тем временам картина укладывалась в популярный диагноз: «нейроциркуляторная дистония».

Но я никак не мог найти хоть какую-нибудь первопричину заболевания, а Петр Иосифович поставил мне именно эту задачу, дав на решение три дня. В последний день предоставленного мне срока, на дежурстве, я все-таки смог ее разговорить... и ушам своим не поверил. Она действительно любила мужа, краснолицего здоровяка, и поэтому не могла сказать ему, что мучается при каждой близости, поскольку у него ужасно пахло от ног! И так – 20 лет жизни!

Утром с криком «Эврика!» я помчался к Вязицкому и доложил ему результат расследования. Для расправы был срочно вызван муж, явившийся с очередным букетом. Начальник беседовал с ним с глазу на глаз, через пять минут из ординаторской вылетел букет, за ним – побледневший муж. Этиология болезни была экстренно устранена...

Упомянутый выше медсанбат стал первой (после окончания Академии) двухлетней ступенькой на долгом пути к врачебному мастерству, с ежедневными уроками общения с коллегами и подчиненными (до этого я год выполнял обязанности старшего врача полка). До сих пор с гордостью вспоминаю полное название родной дивизи-

зии: 24-я Самаро-Ульяновская Железная трижды Краснознаменная, орденов Суворова, Богдана Хмельницкого и Октябрьской революции мотострелковая дивизия. Именно ее бойцы написали письмо В.И.-Ленину после покушения на него: «В ответ на Вашу первую рану мы взяли Самару, в ответ на вторую – Ваш родной Симбирск» (ныне Ульяновск)!

«Наукой» по теме диссертации я занимался, в основном, по ночам, на дежурствах по политравме и шоку (16 дежурств ежемесячно в клинике военно-полевой хирургии). Кроме них, я сразу получил два дежурства у себя на этаже (120 больных), которыми я при этом занимался в одиночку, без помощников. Итого – 18 суточных дежурств ежемесячно, плюс опыты в лаборатории с радиоактивными изотопами (!), библиотека, семья, съемные квартиры с частыми переездами.

Один из уроков на дежурствах, усвоенных от опытейших медицинских сестер, звучал несколько неожиданно: не нужно бежать на срочный вызов в палату. На вопрос «Почему?», последовало нестандартное объяснение: а) бегущий врач вызывает панику на отделениях; б) если идти медленно, можно обдумать свои действия; в) при этом ситуация может разрешиться без моего участия.

Николай Степанович обладал редким терпением и хладнокровием в общении с врачами, среди которых были, мягко говоря, «разные» типы. Примером стала работа шефа с выходцем из Юго-Восточной Азии (по современной трактовке), который должен был подготовить кандидатскую диссертацию. Очень быстро выяснилось, что к этой миссии он категорически неспособен. Оставался единственный выход: Н.С.Петров по утрам усаживал его у себя в кабинете и диктовал текст диссертации. Через три месяца были готовы две главы, текст которых доблестный молодой ученый... потерял!

Но шеф воспринял этот удар философски, к Новому Году nevertheless пропал и к концу весны диссертация была готова. Дальше – со слов шефа: диссертант переплел текст (единственное, что он сделал самостоятельно), принес готовую диссертацию и поблагодарил руководителя. А потом сделал неожиданное предложение: «До срока сдачи осталось полтора месяца, давайте еще напишем докторскую диссертацию!» Но и тогда Петров не дрогнул, а я так и не услышал от него соответствующие непарламентские выражения, которые у меня просились с языка.

Мои научные изыскания, кроме Николая Степановича, официально курировал генерал Илья Иванович Дерябин, начальник кафедры военно-полевой хирургии. Виделись мы преимущественно на ночных дежурствах, куда он часто приходил внеурочно, поскольку был одинок и жил рядом с кафедрой, в общежитии курсантов (!). Подготовив переплетенную диссертацию, я пришел к нему в кабинет за подписью научного руководителя.

Он взял в руки мой, довольно тощий на вид, итог трехлетних трудов и мучений и задал единственный неожиданный вопрос (дословно): «Я надеюсь, здесь меньше ста страниц?». В последующие годы мне неоднократно приходилось видеть и еле удерживать в руках толстые кандидатские фолианты. А тогда я с величайшим облегчением ответил ему чистую правду: «Всего 95 страниц без списка литературы», чем Илья Иванович был вполне удовлетворен.

С именем генерала Дерябина была связана еще одна история, грустная и несколько неожиданная в финале. Для моей диссертации потребовалась контрольная группа практически здоровых молодых людей, у которых методом стерильной пункции (из грудины) забирался анализ костного мозга. У нас в клинике здоровых людей не было «по определению». И я обратился к другу Косте, который на отделении военно-полевой хирургии курировал большую палату, интернациональную по своему составу.

После обсуждения была выбрана первая пара испытуемых, которые долечивались после ранений, полученных где-то на необъятных просторах африканского континента. Следует заметить, что им была доверена важная функция: разносить еду всем пациентам. Стерильную пункцию они перенесли легко (процедура, вообще-то, амбулаторная), но по каким-то соображениям завалились на кровати, где и отлеживались, пропустив кормежку других больных. Отделение вместо обеда осталось голодным, разразился страшный скандал с личным участием Ильи Ивановича. Костя был бит жестоко и вдобавок получил еще четыре дежурства (к своим четырем).

Я отделался легким испугом, но решил отдать добытые с таким трудом два костных мозга (под фамилиями «Иванов» и «Петров») на анализ в нашу лабораторию, где правила Ирочка, опытный морфолог. Забегавшись, я не сразу пришел за результатами; она сама

отловила меня в коридоре, затащила к себе и задала вопрос, где я взял «эти мозги»?

Я не знал, что ответить, и она открыла тайну: по ее словам, в анализах была найдена классическая картина костного мозга, характерная... для приматов! Историю удалось тихо «спустить на тормозах», избежав международного скандала. Но значительно позже я прочел фразу великого Мейерхольда, которая тепло напомнила о проделках молодости: «Всё человечество произошло от обезьяны, а я еще не произошел!» Обнимая профессора Константина Гуревича на его дне рождения (7 июля 2025 года), мы с ним не удержались от смеха, вспоминая былое.

С кафедрой военно-полевой хирургии меня «по жизни» связывают многочисленные и разнообразные, но всегда тесные узы дружбы; большинство сегодняшних друзей и приятелей – ветераны кафедры, прошедшие по две - три войны (не только афганскую и две чеченских). Я всегда учился у них верности основным врачебным заповедям, любви к Alma Mater, совершенно незаметному внешне патриотизму.

Уроки были разные; один из них – пример самоутверждения на фоне сверхвысокой самооценки, - запомнился. Утренняя конференция на военно-полевой хирургии, молодой сотрудник докладывает результаты дежурства. Присутствующие в большом количестве уважаемые профессора задают вопрос, почему была избрана упомянутая тактика неотложной помощи тяжелому больному. Докладчик, заняв «наполеоновскую» позу, делает эффектную паузу и отвечает: «Так думаю я и вся мировая литература!» И ведь стал потом и генералом, и начальником воспитавшей его кафедры!

Уроки другого качества я получил от легендарного военно-полевого хирурга генерала Александра Николаевича Беркутова. Проходили они в специфических условиях: он был моим пациентом, лежал в одноместной палате на факультетской терапии. Генерал оказался человеком общительным, поговорить в палате было не с кем и по вечерам я часами слушал его рассказы.

Один из них я услышал от кого-то из его сослуживцев. Зимой 1941 года под Москвой молодого хирурга Александра Беркутова забросили в немецкий тыл, где оставались части нашей кавалерийской группы (похоже, группа Белова). У них был тяжело ранен в живот один

из командиров; при осмотре стала понятна необходимость срочной операции. Хирург потребовал найти хотя бы одну целую крестьянскую избу. Конники (давно съевшие последних лошадей) обнаружили всего две избы на всю сожженную округу, битком набитые замерзающими фашистами.

Вооружившись шашками (огнестрельное оружие им запретили, чтобы дома при штурме не пострадали), они вырезали всех немцев и в сохранившейся избе ухитрились оборудовать операционную. Теми же шашками отскоблили пол и стены, натопили снега и вымыли избу; нашлись даже два фельдшера на должности ассистентов.

Операция прошла успешно, непосредственная угроза жизни была временно устранена. Хирург в награду, по словам Александра Николаевича, получил кружку трофейного спирта, профильтрованного через уголь трофейного противогаса и поэтому совершенно почерневшего. За раненым и хирургом прилетел самолет, а конники остались...

Слышал от коллег Александра Николаевича еще один поучительный случай. К нему на кафедре пришел новый работник в солидных чинах и званиях. По старым офицерским правилам был накрыт большой, но весьма аппетитный стол с адекватным количеством напитков («дабы новичок как можно скорее влился в коллектив» - прямая цитата).

Однако упомянутый новичок неожиданно заявил, что он вообще не употребляет алкоголь! Генерал, в свойственной ему изящной манере, заметил, что «не пьют две категории людей – больные и сволочи», на что непьющий коллега не нашел ничего лучше, чем ответить, что он «не больной»! Вполне естественно, что на кафедре он надолго не задержался...

Заместителем Николая Степановича Петрова на факультетской терапии работал Виктор Петрович Дыгин, яркая личность с выраженной харизмой, ставший моим неофициальным «куратором». С ним связано большинство тяжелейших испытаний, жестких выволочек и широких доброжелательных жестов. Я до сих пор почитаю его своим основным Учителем на научном и врачебном поприще, и его портрет всегда перед глазами у меня в кабинете.

Несколько примеров... Обход Дыгина в 12-местной палате, он садится у постели первого больного и забирает у меня историю болез-

ни (!); докладываю по памяти, и так по всем пациентам в палате; выхожу после обхода с мокрой спиной. Дальше – проверка и личные подписи обоих профессоров под моими описаниями обходов. Характерный эпизод: Дыгин сидит у себя в кабинете, явно не в духе, завизировал всего две истории болезни, начал читать третью. Мое «сочинение» ему категорически не понравилось, здоровенной ладонью он вырвал половину исписанных листов, велел открыть дверь ... и выкинул в коридор всю немалую стопку моих историй болезни. После этого я в течение месяца окончательно научился писать обходы Учителей.

Он лично присутствовал на моих первых практических занятиях с курсантами по дисциплине «факультетская терапия» (мне пришлось выучить всю терапию в течение первого года адъюнктуры, наверное, самого тяжелого года за весь XX век), жестоко побивая меня каждый раз за многочисленные промахи. Как мне кажется, сегодняшние адъюнкты напрочь лишены абсолютного большинства моих трудностей. Может быть, поэтому далеко не все из них (мягко говоря) в последующие годы были способны хотя бы приблизиться к уровню Учителей прошлого века.

Поймав меня в коридоре в середине второго года адъюнктуры, Виктор Петрович задал неожиданный вопрос, спросив, где я ночую на дежурствах в хирургии. Услышав честный ответ: «На свободных каталках в коридоре», он молча вручил мне... ключ от собственного кабинета!

Николая Степановича Петрова сменил молодой и крайне энергичный Вадим Иванович Мазуров. Хорошая клиническая подготовка, упорство и честолюбие неуклонно подвигали его к заветной цели – руководству «Боткинской» кафедрой и клиникой. Первые полгода он работал в качестве заместителя, и я неоднократно видел, как он уходил домой уже после 23.00 (а я – еще позже).

Возглавив кафедру, он определил свои приоритеты: гематология с трансплантацией костного мозга, ревматология с внедрением современных схем лечения. Я к тому времени руководил нефрологическим отделением и получил от нового шефа индульгенцию на «свободное плавание» в рамках своей новой специальности (до этого были терапия, гематология и даже пульмонология).

Часто присутствовал на его лекциях, всегда восхищаясь глубиной и четкостью подачи учебного материала. Кстати, именно он си-

дел в первом ряду в аудитории на моей «доцентской» лекции и внезапно не появился после перерыва. Я, понятное дело, расстроился, решив, что ему что-то не понравилось. Но он в кабинете очень просто все объяснил, сказав, что лекция получилась хорошая и делать там ему было нечего...

Мазуров серьезно относился к традиционным празднованиям «престольных» праздников на кафедре (1 Мая, 7 ноября, 9 мая и др.), лично собирая за стол весь персонал до последней санитарки. Очередной Ный Год мы встречали в затянувшийся период «антиалкогольного противостояния». Стол ломился от пирогов, салатов и бутылок с «нарзаном». Перед шефом, произносящим первый тост, стоял традиционный стакан с чаем. Закончив речь, он взял стакан, помолчал... и вдруг заявил, что дальше так жить невозможно! Мы, вздохнув с облегчением, тут же заменили ему стакан на подлинный праздничный напиток под бурные аплодисменты всего коллектива!

Много лет с тех пор мы поддерживаем теплые отношения; неизбежаемыми были его роскошные «спичи» на праздновании моего 50-летия (он выступал в роли тамады)! Академик Мазуров стал редактором одной из моих книжек (ревматология пополам с нефрологией, 2014 год).

Именно Вадим Иванович благословил меня на тесные контакты еще с одним из моих Учителей – профессором Борисом Ильичем Шулутко. Тот возглавлял одну из крупнейших в Европе клинику нефрологии (130 коек!), широко используя клинко-морфологическую диагностику заболеваний почек (которой в то время и «не пахло» в Академии). Посему я со своими группами постдипломных учеников по понедельникам приезжал в больницу имени Мечникова (там базировался Борис Ильич), где мы участвовали в клинических разборах, в том числе и больных с моего отделения (начиная с 1985 года).

На них шли горячие обсуждения представляемых пациентов, а Борис Ильич сидел тут же за своим роскошным (по тем временам) микроскопом, изучая стекла нефробиоптатов. Когда мы выдыхались, он останавливал дискуссию в стиле Василия Ивановича Чапаева: «Все, что вы тут говорили, наплевать и забыть. Теперь слушайте, как оно есть на самом деле». И дальше шла окончательная формулировка с глубоким анализом, а мы слушали, раскрыв рот. На нашем отделении вошли в повседневную практику четкие клинко-морфологи-

ческие диагнозы, схемы и методы диагностики и адекватной терапии заболеваний почек.

Именно он научил меня делать нефробиопсии; за полдня вдвоем получалось иногда до 20 процедур (я, естественно, выполнял меньшую часть). Биопсии не контролировались аппаратами ультразвуковой диагностики (как это делается сегодня) в связи с их отсутствием. Все держалось на простом, но точном расчете и тактильных ощущениях, «на пальцах»; осложнений практически не было. Борис Ильич умел предельно просто объяснить любые проблемы нефрологии. Не забуду, как он ответил на чей-то вопрос: «А почему мы биопсируем только левую почку, а не правую?». Ответ: «Потому что левая почка дальше от печени!» И еще – вопрос: «Основное противопоказание к нефробиопсии»? Правильный ответ профессора Шулутоко: «Нежелание пациента!»

Годы постоянного общения с Борисом Ильичем (около 35 лет) заменили мне всю обязательную «казенную» учебу по нефрологии, которую я так и не прошел до конца (не хватало времени), заставили самостоятельно осваивать глубины клинической нефрологии, основы морфологии почек, много читать, непрерывно работая с больными.

Наша дружба длилась до конца жизни моего главного Учителя, которому посвящен этот третий том «Клинических лекций». И сегодня я с теплом читаю его дарственную надпись в руководстве Б.И.-Шулутоко «Нефрология. Современное состояние проблемы» (2002): «Дорогому, любимому Володечке! Сколько лет нас связывает дружба и редкая симпатия!».

Вадима Ивановича Мазурова сменил его заместитель, с которым я ужиться не смог. На мой взгляд, он был полной противоположностью Вадима Ивановича; с кафедры начали уходить сотрудники. А меня просто уволили в 1997 году (разрешив перед этим отметить 50-летний юбилей), в «награду» запретив продолжить работу на любой кафедре Академии (то, что раньше называли «с волчьим билетом»). Так закончился для меня XX век; дальше стало некогда учиться, порой приходилось просто выживать. Но память о великолепных Учителях стала для меня поддержкой и стимулом в XXI веке.

Благодарность

Автор выражает глубокую признательность редактору трилогии «Избранные клинические лекции по нефрологии» заведующему кафедрой нефрологии и эфферентной терапии профессору члену-корреспонденту РАН Андрею Николаевичу Бельских за многолетнее сотрудничество.

Автор от всей души благодарит коллег, принявших участие в подготовке и редактировании трех томов издания: В.В.Салухова, М.В.Захарова, Ю.В.Рудакова, Е.А.Кан, Л.М.Добровольскую, К.В.Жанжарова, М.Ю.Дендрикову, А.В.Барсукова, А.Н.Соболеву, В.Н.Семелева, О.А.Нагибовича, Т.С.Рябову.

Отпечатано в типографии
«Art-Xpress»
199155, Санкт Петербург, В.О.,
Уральская ул., 17/3 - 4.
Подписано в печать 13.10.2025 г.
Тираж 100 экз.
Печать цифровая.
Бумага офсетная.
13 печ.л. Заказ №