# ТЕРАПИЯ

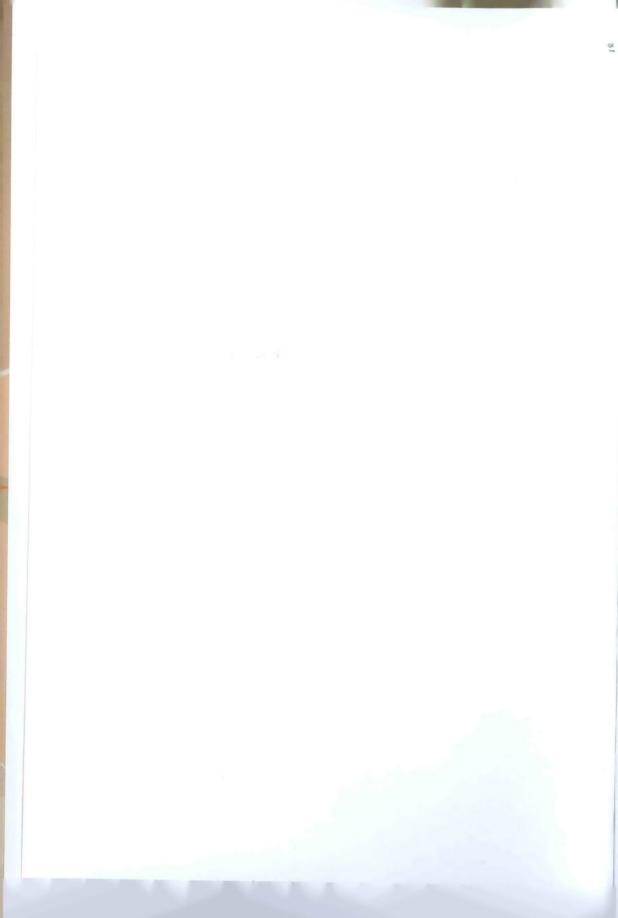
(избранные разделы)

Болезни суставов Болезни почек Артериальные гипертензии

Том I

Учебник для медицинских вузов

Санкт-Петербург СпецЛит



## ФАКУЛЬТЕТСКАЯ ТЕРАПИЯ (избранные разделы)

Том I

#### БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Учебник для медицинских вузов

Утверждено учебно-методическим советом ФГБУ ВО СП6ГПМУ Минздрава России

Санкт-Петербург СпецЛит 2020

Гос. научная медицинский в босинований в руз

УДК 616-085 Ф - /2

#### Авторы:

Дзеранова Наталья Яковлевна — профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ГБОУ ВПО СПбГПМУ;

Ковалев Юрий Романович — профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ГБОУ ВПО СПбГПМУ;

*Исаков Владимир Анатольевич* — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ, доцент;

Курникова Елена Анатольевна — доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ГБОУ ВПО СПБГПМУ;

Гулунов Заурбек Хазбиевич — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ГБОУ ВПО СПбГПМУ;

Холкина Александра Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана ГБОУ ВПО СПбГПМУ

616-08 46.72 616. C1

Факультетская терапия (избранные разделы) : в 3 т. : учебник для медицинских вузов. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. — Т. І. Болезни суставов. Болезни почек. Артериальные гипертензии. — 255 с.

ISBN 978-5-299-01073-2

Mb. 12 -008, 331.1

Данный учебник написан преподавателями кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана СПбГПМУ (зав. кафедрой — проф. Ю. П. Успенский). Том I представляет собой систематизированный вопросник по быстроразвивающимся разделам внутренней медицины, при этом после каждого вопроса следует конкретный ответ, сочетающий базисную информацию с современными аспектами обсуждаемой проблемы. Структура учебника позволяет использовать его как для самоподготовки, так и для самоконтроля. Планируется выпуск II и III томов.

УДК 616-085



ISBN 978-5-299-01073-2 (T. 1) ISBN 978-5-299-01074-9

## содержание

Условные сокращения	5
Раздел І. Болезни суставов	
Вопросы для самоконтроля	7
Ревматоидный артрит	11
Серонегативные спондилоартропатии	26
Анкилозирующий спондилоартрит	27
Реактивный артрит	39
Псориатический артрит	47
Остеоартроз	54
Подагра	63
Тестовый контроль	79
Литература	85
-гранет женияндардың жалы жалым адамдыны экспер-	
Der Grand Land Land Land Land Land Land Land L	
Раздел II. Болезни почек	
Вопросы для самоконтроля	86
Вводная часть	90
Гломерулярные болезни: патофизиологические механизмы. Нефрити-	
ческий и нефротический синдромы	98
Поражения клубочков, протекающие с нефритическим синдромом	107
Постстрептококковый гломерулонефрит	108
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	114
Хронический гломерулонефрит	117
Гломерулярные болезни и система комплемента	119
IgА-нефропатия (болезнь Берже)	120
Нефрит при системной красной волчанке	122
Анти-ГБМ-гломерулонефрит и синдром Гудпасчера	124
Гломерулонефрит, ассоциированный с АНЦА	125
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит	127
Поражения клубочков, протекающие с нефротическим синдромом	129
Нефротический синдром	129
Болезнь минимальных изменений	133
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	134
Мембранозная нефропатия	137
Амилоидоз почек	139
Диабетическая нефропатия	141
Синдромы основной мембраны	157

Синдром Альпорта	157
Болезнь тонких базальных мембран	159
Тубулоинтерстициальный нефрит	159
Пиелонефрит	170
Кистозные болезни почек	179
Острое почечное повреждение (острая почечная недостаточность)	183
Хроническая болезнь почек (хроническая почечная недостаточность) .	190
Тестовый контроль	202
Литература	207
Раздел III. Артериальные гипертензии	
Водили тиристичной при	
Вопросы для самоконтроля	208
Общая часть	210
Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь)	212
Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии Эндокринные формы симптоматических артериальных гипер-	238
тензий	240
Реноваскулярные и почечно-паренхиматозные гипертензии	244
Другие формы симптоматических артериальных гипертензий	248
Тестовый контроль	252
Литература	254

#### УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ — артериальная гипертензия АД — артериальное давление ПА попровышения АКТГ — адренокортикотропный гормон АМК — азот мочевины крови АНЦА (ANCA) — антинейтрофильные цитоплазматические антитела АПФ — ангиотензин-превращающий фермент АС — анкилозирующий спондилит БМИ — болезнь минимальных изменений БМК — базальная мембрана капилляров клубочка БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II ГН — гломерулонефрит ДАД — диастолическое АД ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы ДМС — дистальные межфаланговые суставы иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ИБС — ишемическая болезнь сердца
ОКС — острый коронарный синдром
ИК — иммунный комплекс ИЭ — инфекционный эндокардит КК — клиренс креатинина ККС — концентрация креатинина сыворотки ЛПВП — липопротеиды высокой плотности ЛПНП — липопротеиды низкой плотности МЗАРП — модифицирующие течение заболевания антиревматические препараты МК — мочевая кислота МКГН — мезангиокапиллярный гломерулонефрит МН — мембранозная нефропатия МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит НПВС — нестероидные противовоспалительные средства НС — нефротический синдром ОА — остеоартроз ОКН — острый канальцевый некроз ОПН — острая почечная недостаточность ОПП — острое почечное повреждение ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление ОХС — общий холестерин ПКБП — поликистозная болезнь почек ПМС — проксимальные межфаланговые суставы ПНФ — плюснефаланговый (сустав)
ПОМ — поражение органов-мишеней ПЦР — полимеразная цепная реакция РА — ревматоидный артрит

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РеА — реактивный артрит

РФ — ревматоидный фактор

САГ — симптоматические артериальные гипертензии

САД — систолическое АД СКВ — системная красная волчанка

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СМАД — суточное мониторирование АЛ

СН — сердечная недостаточность

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит

ФНО (TNF) — фактор некроза опухоли

ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП — хроническая болезнь почек

XПН — хроническая почечная недостаточность

ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ЦОГ — циклооксигеназа

ЭГ — эссенциальная гипертензия

ЭКГ — электрокардиография ЭхоКГ — эхокардиография

АNA (АНА) — антинуклеарные антитела

ССР (ЦЦП) — циклический цитруллинированный пептид

НLA — Human Leukocyte Antigens — главный комплекс гистосовместимости

#### БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ

#### Вопросы для самоконтроля

Ревматоидный артрит

1. Как определить понятие «ревматоидный артрит»?

2. Что известно об эпидемиологии ревматоидного артрита?

3. Какова роль наследственной предрасположенности к ревматоидному артриту?

4. Каковы представления об этиологии ревматоидного артрита?

5. Что представляет собой ревматоидный фактор?

6. Как определяют ревматоидный фактор?

7. При каких заболеваниях, помимо ревматоидного артрита, наблюдается повышение титра ревматоидного фактора в крови?

8. Как рассматривают патогенез ревматоидного артрита?

9. Что представляют собой антитела к ССР (циклическому цитруллинированному пептиду)?

10. Какова патоморфология ревматоидного артрита?

- 11. Каковы основные клинические проявления ревматоидного артрита?
- 12. Чем характеризуются изменения суставов в динамике заболевания?
- 13. Что известно о внесуставных проявлениях ревматоидного артрита?
- 14. Что представляют собой рентгенологические изменения при ревматоидном артрите?

15. Что включает лабораторное обследование больного при ревматоидном артрите?

16. Каковы диагностические критерии ревматоидного артрита?

17. Какие критерии используют для ранней диагностики ревматоидного артрита?

18. Что представляет собой синдром Фелти (Felty)?

- 19. Как разграничить ревматоидный артрит и другие формы поражения суставов?
- 20. В чем состоят принципы лечения, и каковы подходы к терапии при ревматоидном артрите?

21. Какие группы препаратов используют при ревматоидном артрите?

22. Что известно об использовании нестероидных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите?

23. Как подразделить препараты, модифицирующие течение ревматойдного артрита?

24. Как используют глюкокортикоиды при ревматоидном артрите?

25. Почему и как используют метотрексат для лечения ревматоидного артрита?

26. Каковы особенности использования сульфасалазина и противомалярийных препаратов при ревматоидном артрите?

- 27. Что известно об использовании при ревматоидном артрите лефлуномида? 28. Что известно об использовании тетрациклинов при ревматоидном артрите?
- 29. Как охарактеризовать группу ингибиторов TNF?
  30. Какие лекарства еще входят в группу МЗАРП?
  31. Как комбинируются МЗАРП при лечении больных с ревматоидным артритом?
- 32. Какова роль лечебной физкультуры и физиотерапии при ревматоидном артрите? Какие методы хирургического лечения применяют при ревматоид-Вток отонинотыкае интогоные при остание от ном артрите?

#### Серонегативные спондилоартропатии

#### Анкилозирующий спондилит

- 33. Как определить понятие «анкилозирующий спондилит»?
- 34. Что известно о роли возраста и распространенности анкилозирующего спондилита?
  - 35. Как рассматривают этиологию анкилозирующего спондилита?
  - 36. Какова патоморфология анкилозирующего спондилита?
  - 37. Что известно о патогенезе анкилозирующего спондилита?
- 38. Каковы начальные клинические проявления анкилозирующего спондилита?
- 39. Что обнаруживают при объективном обследовании больного с анкилозирующим спондилитом?
  - 40. Что отличает больных с далеко зашедшим анкилозирующим спондилитом?
- 41. Как оценить подвижность позвоночника в поясничном отделе и экскурсию грудной клетки?
  - 42. Каковы внесуставные проявления анкилозирующего спондилита?
- 43. В чем состоят рентгенологические изменения при анкилозирующем спондилите?
- 44. Как изменяются лабораторные показатели при анкилозирующем спонлите? 45. Каковы осложнения анкилозирующего спондилита? дилите?
- 46. На чем основан диагноз анкилозирующего спондилита?
   47. Как представлены Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилоартрита? Какие группы препаратов используют при ревматон пи
- 48. Что представляют собой классификационные критерии Амора для спондилоартрита?
- 49. Что входит в критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартрита?
  - 50. Каковы подходы к лечению анкилозирующего спондилита?
- 51. Каково значение лечебной физкультуры при анкилозирующем спондилите?
  - 52. Что известно об использовании НПВС при анкилозирующем спондилите?
- 53. Каковы показания для использования ингибиторов TNF-α при анкилорийных препаратов при ревматокином артрите? зирующем спондилите?

- 54. Как применяют сульфасалазин при анкилозирующем спондилите?
- 55. Каков прогноз при анкилозирующем спондилите?

Реактивный артрит

56. Как определить понятие «реактивный артрит»?

57. Каковы этиологические факторы реактивного артрита?

58. Как рассматривается патогенез реактивного артрита?

59. Каков дебют реактивного артрита? Чем характеризуется суставной синдром при этом заболевании?

60. Какие клинические проявления, помимо суставного синдрома, наблю-

лаются при реактивном артрите?

61. Каковы диагностические критерии реактивного артрита?

62. Какова роль лабораторных исследований при реактивном артрите?

63. Каковы течение и исходы реактивного артрита?

64. От каких заболеваний необходимо дифференцировать реактивный артрит? Как проводится дифференциальная диагностика реактивного артрита с ревматизмом, гонококковым и псориатическим артритом?

65. Как проводится дифференциальная диагностика между реактивным артритом, ревматоидным артритом, артритом при хронических заболеваниях

кишечника и Лайм-артритом?

66. Каковы принципы лечения больных с реактивным артритом?

67. В чем заключается профилактика реактивного артрита?

Псориатический атрит

68. Как охарактеризовать понятие «псориатичесий артрит»?

69. Что известно об этиологии и патогенезе псориатического артрита?

70. Какова патоморфология псориатического артрита?

71. Каковы клинические проявления псориатического артрита?

72. Каковы внесуставные проявления псориатического артрита?

73. В чем состоят рентгенологические изменения при псориатическом артрите?

74. Как изменяются лабораторные показатели при псориатическом артрите?

75. На чем основан диагноз псориатического артрита?

76. Каковы принципы лечения псориатического артрита?

77. Каков прогноз при псориатическом артрите?

Остеоартроз

78. Как определить понятие «остеоартроз»?

79. Каковы данные о роли возраста и наследственных влияний при остеоартрозе?

80. Каковы факторы риска остеоартроза?

81. Как представлена классификация остеоартроза?

82. Какова патоморфология остеоартроза?

83. Каковы представления о патогенезе остеоартроза?

84. Чем характеризуются клинические проявления остеоартроза?

- 85. Как протекает остеоартроз? Каковы его осложнения?
- 86. С какими факторами связывают появление болей при остеоартрозе?
- 87. Что представляют собой рентгенологические признаки остеоартроза?
- 88. Каковы данные лабораторных исследований при остеоартрозе?
- 89. Каковы подходы к лечению остеоартроза?
- 90. Каковы направления медикаментозного лечения остеоартроза?
- 91. Существуют ли препараты, модифицирующие течение остеоартроза?
- 92. Как используют парацетамол при остеоартрозе?
- 93. Каковы механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)?
- 94. Какие препараты из группы НПВС используют при остеоартрозе? Каковы особенности их применения? Каковы побочные эффекты?
  - 95. На чем основано внутрисуставное введение лекарств при остеоартрозе?
  - 96. Что включает местная медикаментозная терапия при остеоартрозе?
  - 97. Каковы возможности хирургического лечения при остеоартрозе?

#### Подагра

- 98. Как можно охарактеризовать подагру?
- 99. Что известно об эпидемиологии подагры?
- 100. Какие виды подагры выделяют в зависимости от этиологии?
- 101. Как происходит обмен мочевой кислоты в организме?
- 102. Как охарактеризовать гиперурикемию?
- 103. Каковы причины гиперурикемии?
- 104. Как происходит обмен пуринов в организме?
- 105. Какие генетические факторы участвуют в развитии подагры?
- 106. Какие генетические заболевания приводят к развитию подагры?
- 107. Каковы патоморфологические изменения при подагре?
- 108. Каковы диагностические критерии подагры?
- 109. Что представляют собой классификационные критерии диагностики подагры?
  - 110. Какие выделяют классические стадии подагры?
- 111. Как можно охарактеризовать подагрический артрит при интермиттирующей стадии?
  - 112. Что может послужить причиной приступа?
  - 113. Что известно о хронической подагре?
  - 114. Что такое тофус? Где обнаруживают тофусы?
  - 115. В чем заключается поражение почек при подагре?
  - 116. Каковы особенности мочекаменной болезни при подагре?
  - 117. Что известно об уратной нефропатии?
- 118. Как охарактеризовать острую мочекислую нефропатию?
- 119. Требует ли лечения бессимптомная гиперурикемия?
- 120. Каковы основные группы препаратов, используемых для лечения острого приступа подагры?
  - 121. На что направлено лечение между приступами?
  - 122. Как осуществляется лечение в межприступный период?
  - 123. Какие гипоурикемические препараты используют в лечении подагры?

#### Ревматоидный артрит

#### 1. Как определить понятие «ревматоидный артрит»?

РА — системное воспалительное заболевание аутоиммунной природы с преимущественным поражением суставов кистей и стоп. Хроническое синовиальное воспаление вызывает поражение хряща и эрозии костей с последуюшей деформацией суставов.

Клиническое течение РА может варьировать от легких форм до быстропрогрессирующего полиартрита с нарушением функции суставов и поражением внутренних органов (сердца, легких, почек, нервной системы). Причины РА

остаются неизвестными.

#### 2. Что известно об эпидемиологии ревматоидного артрита?

Распространенность РА в популяции составляет в среднем 0,8 %, при этом женщины поражаются в 3 раза чаще, чем мужчины. Это заболевание распространено повсеместно и встречается у представителей всех рас. Наибольшая частота: у женщин в 4—5-м десятилетиях, у мужчин — в 6—7-м десятилетиях, однако в постменопаузе частота у женщин почти равна таковой у мужчин. У женщин 60—65 лет РА встречается в 6 раз чаще, чем у женщин 20—30 лет.

3. Какова роль наследственной предрасположенности к ревматоидному артриту?

Наследственное предрасположение — важный фактор риска развития РА. На это указывает следующее.

• Вероятность развития заболевания у родственников 1-й степени родства достоверно повышена — РА развивается приблизительно у 10 % из них.

• Конкордантность по развитию РА у монозиготных близнецов в 4 раза

выше по сравнению с дизиготными.

• Полагают, что генетические факторы почти на 60 % определяют чувствительность к болезни. Среди них особую роль играет аллель HLA-DR4 (DRB1\*0401) и родственные аллели (DRB1\*0101 или DRB1\*0404). Почти 70 % больных РА являются носителями HLA-DR4, в то время как в популяции частота этого аллеля составляет около 30 %.

Среди других генетических влияний, увеличивающих предрасположение к болезни, отмечают нарушение генетической регуляции превращения цитруллина в аргинин в белках (энзим СТLA) и ряд нарушений в регуляции

процессов активации В-клеток и Т-лимфоцитов.

• Указанные генетические влияния в значительной степени определяют предрасположенность к болезни, однако развитие РА связано также с факторами окружающей среды. Указывается на роль климата, урбанизации, курения. Так, у лиц с аллелями HLA-DR01 курение увеличивает риск развития тяжелого РА с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Возможно также влияние гормональных факторов — на это указывают

различия в частоте заболевания в зависимости от пола у лиц молодого и среднего возраста.

#### 4. Каковы представления об этиологии ревматоидного артрита?

Как было уже упомянуто, этиология РА остается неизвестной. Распространено мнение, что РА может представлять собой ответную реакцию организма на один из возбудителей при наличии наследственной предрасположенности. Поскольку РА встречается повсеместно, возбудители должны быть широко представлены во всех популяциях. Рассматривалась роль микоплазмы, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловирусов, парвовирусов, вируса кори и некоторых других, но убедительных данных в пользу их этиологической значимости не получено.

#### 5. Что представляет собой ревматоидный фактор?

Это — аутоантитела (IgM), антигеном для которых служит Fc-фрагмент IgG. В качестве аутоантитела могут выступать также IgA и сам IgG. Формируются иммунные комплексы, что приводит к активации комплемента и стимулирует воспаление (хронический синовит). РФ определяется приблизительно у 70 % больных PA. Серонегативный PA — больные, у которых тест на IgM РФ отрицателен. При этом степень выраженности синовита обычно меньше.

Наличие РФ не является диагностическим тестом, так же как его отсутствие не исключает РА. Однако постоянно высокий титр РФ бывает при тяжелом течении болезни и указывает на необходимость своевременного использования модифицирующих течение РА средств.

#### 6. Как определяют ревматоидный фактор?

Рис. 1. Методика определения ревматоидного фактора

#### 7. При каких заболеваниях, помимо ревматоидного артрита, наблюдается повышение титра ревматоидного фактора в крови?

Таблица 1 Заболевания, при которых наблюдается повышение РФ в крови

Аутоиммунные болезни	%
Ревматоидный артрит	70
СКВ	25
Синдром Шегрена	90
Системный склероз (склеродермия)	30
Полимиозит/дерматомиозит	50
Другие воспалительные заболо	евания
Инфекционный эндокардит	40
Хронический гепатит/цирроз печени	25
Саркоидоз, туберкулез и др.	15
Здоровые лица (титр РФ < 1	: 80)
Моложе 60 лет	5
Старше 80 лет	30

#### 8. Как рассматривают патогенез ревматоидного артрита?

В основе лежит неспецифический воспалительный ответ на неизвестные антигенные стимулы (неспецифическое повреждение) с накоплением макрофагов и других мононуклеаров (Т-лимфоцитов) в структуре синовия.

При этом у генетически предрасположенных лиц происходит активация Т-клеток, амплификация воспаления с образованием РФ и других аутоантител. Внутри ревматоидного синовия CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты дифференцируются преимущественно в Th 1 типа, продуцирующие провоспалительные цитокины TNF, IL-6, IL-1β. Это приводит к пролиферации и активации В-клеток.

Системные проявления РА связывают с освобождением провоспалительных цитокинов, а также иммунных комплексов из синовия и поступлением их в кровоток.

Неясно, является ли активация Т-клеток ответом на персистирующий экзогенный антиген или на измененные аутоантигены — такие, как коллаген, иммуноглобулин, один из белков теплового шока или ССР.

Особый интерес представляет в этом отношении ССР. Цитруллин — аминокислота и является промежуточным продуктом в процессе образования аргинина, из которого под действием аргиназы получаются мочевина и орнитин. Цитруллин относится к ряду аминокислот, которые встречаются в различных клетках и тканях, но никогда не входят в состав белков. Однако при РА обнаруживают белки, в структуру которых включен цитруллин (например, фибриноген, коллаген, фибронектин, виментин). Этот процесс

цитруллинирования белков является энзиматическим и активно происходит в воспаленном суставе.

Полагают, что такие структурно измененные белки могут представлять собой антигены и вызывать иммунный ответ с нарастанием воспаления в пораженном суставе.

#### 9. Что представляют собой антитела к ССР (циклическому цитруллинированному пептиду)?

ССР (ЦЦП) — циклический цитруллинированный пептид. Антитела к ССР — это аутоантитела, реагирующие с белками, в которых аргинин заменен на цитруллин. Они отличаются высокой специфичностью для РА и, в отличие от РФ, практически не встречаются при других полиатритах, что помогает в дифференциальной диагностике, особенно на ранних стадиях развития РА.

Anti-CCP обнаруживаются у 80-90 % больных с РА. Есть данные, что они могут предшествовать клиническим проявлениям болезни.

#### 10. Какова патоморфология ревматоидного артрита?

#### Патоморфология РА по А. И. Струкову, В. В. Серову (1995) с сокр.

Важнейшее патоморфологическое проявление болезни — синовит.

1. Экссудат в полости сустава.

Ворсинки отечные, частично фрагментированные и находятся в полости сустава — «рисовые тельца». Сосуды микроциркуляторного русла окружены макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками. Представлены и тучные клетки. В цитоплазме плазматических клеток и нейтрофилов обнаруживают РФ. Такие нейтрофилы названы рагоцитами (от греч. гадоз — гроздь винограда).

2. Разрастание ворсин и разрушение хряща.

По краям суставных концов костей возникают грануляции и разрастаются в виде пласта — паннуса (от греч. pannus — лоскут), который наползает на синовий и суставной хрящ. Хрящ истончается, расплывается. Костная поверхность эпифиза обнажается.

3. Фиброзно-костный анкилоз.

#### 11. Каковы основные клинические проявления ревматоидного артрита?

Начало заболевания обычно постепенное — на протяжении нескольких месяцев. Больные отмечают появление слабости, утомляемости, понижение аппетита, нередко похудание, появление мышечных болей. На этом фоне возникают признаки симметричного поражения мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных, коленных суставов. Значительно реже бывает острое начало с увеличением лимфоузлов, спленомегалией, умеренной лихорадкой.

Боли усиливаются при движении, отмечается припухлость суставов, веретенообразный отек проксимальных межфаланговых суставов кистей, болез-

ненность их при пальпации. Больные жалуются на утреннюю скованность, обычно продолжительную (более одного часа).

Постепенно развивается атрофия околосуставных мышц, возникают сино-

виальные кисты и разрывы сухожилий.

Припухлость суставов, болезненность и тугоподвижность обусловлена синовитом. Если в начале заболевания подвижность ограничена из-за боли, то в дальнейшем фиброз капсулы и/или костный анкилоз приводят к стойкой

деформации сустава.

При РА может наблюдаться поражение любых суставов, но все же типичным является симметричный артрит пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, поражение запястий, включая лучезапястный сустав. Возникают тугоподвижность запястий, их деформация и нередко синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва ладонной связкой. Появляются боль и парестезии в кисти, иногда с иррадиацией в плечо и надплечье. Позднее развиваются нарушения чувствительности и мышечные атрофии в зоне инервации срединного нерва

Артрит коленного сустава часто возникает позже. Поражаются также лок-

тевые, голеностопные и 2-5 плюснефаланговые суставы.

При выраженном синовите в области коленного сустава возможно выпячивание синовиальной сумки — обычно в подколенной области (киста Бейкера).

Возможно поражение суставов шеи, особенно атлантоосевого сустава, что сопровождается болями, иногда приводит к подвывиху сустава и миелопатии.

#### 12. Чем характеризуются изменения суставов в динамике заболевания?

С течением времени возникают характерные для РА деформации суставов кисти.

• Ульнарная девиация пальцев.

• Деформация в виде «шеи лебедя»: сгибание в дистальных межфаланго-

вых суставах с переразгибанием в проксимальных.

• Деформация в виде «бутоньерки» — переразгибание в дистальных межфаланговых суставах и сгибание в проксимальных (палец в положении «застегивания пуговицы»).

• Переразгибание в межфаланговом и сгибание в пястно-фаланговом су-

ставе большого пальца (палец утрачивает подвижность).

Наблюдается вальгусная деформация стопы и большого пальца, подвывихи в области плюснефаланговых суставов с отклонением пальцев в латеральную сторону.

#### 13. Что известно о внесуставных проявлениях ревматоидного артрита?

При РА наблюдается ряд внесуставных поражений, которые чаще возника-

ют у пациентов с высокой степенью активности болезни.

Ревматоидные узелки отмечаются у части больных (~ 20 %). Располагаются под кожей в области суставных сумок и сухожильных влагалищ — чаще в области локтей, на пальцах, в области седалищных бугров, ахилловых сухожилий, иногда на затылке, изредка в легких и даже в области склер. Узелки

размером от 2-3 мм до 2-3 см (иногда и больше), различной плотности, безболезненные. Как правило, они наблюдаются у больных с высоким титром РФ.

Слабость и атрофия околосуставных мыши объясняются не только ограниченной нагрузкой, но и воспалительными изменениями в мышечной ткани появление инфильтратов из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

Васкулиты проявляются в виде точечных геморрагий на коже, возможны изъязвления кожи, инфаркты в области кончиков пальцев.

Легкие. Поражается плевра (утолщение), легочная ткань (пневмонит, васкулит, ревматоидные узелки), возможно развитие легочной гипертензии.

Поражения глаз не часты — эписклерит, склерит, иногда склеромаляция. У некоторых больных развивается сухой кератоконъюнктивит.

Поражение сердца у больных РА клинически обнаруживаются нечасто, однако при аутопсии почти в половине случаев находят перикардит. При высокой степени активности болезни может развиться аортит, наблюдается аортальная регургитация, описаны случаи разрывов аорты.

РА, как и другие аутоиммунные заболевания, способствует ускоренному развитию атеросклероза, в частности коронарных артерий, что может приводить к появлению стенокардии, инфаркта миокарда и других клинических проявлений ИБС.

Изменения нервной системы включают прежде всего туннельные нейропатии в результате сдавления срединного локтевого нерва, заднего межкостного нерва предплечья, а также глубокого малоберцового нерва. Уже отмечалась роль поражения атлантоосевого сустава в развитии болевого синдрома и миелопатии.

Такие неврологические проявления, как полинейропатии, множественные

мононейропатии могут быть обусловлены васкулитом.

Редкие проявления РА — артрит перстнечерпаловидного хряща и ревматоидные узелки в гортани могут вызвать обструкцию верхних дыхательных

Поражение почек. Возможно развитие гломерулонефрита; изредка встречается амилоидоз.

#### 14. Что представляют собой рентгенологические изменения при ревматоидном артрите?

На ранней стадии заболевания обнаруживают околосуставной остеопороз, отек мягких тканей, выпот в полости сустава.

В последующем, в результате разрушения суставного хряща паннусом происходит равномерное (симметричное — в отличие от остеоартроза) сужение суставной щели, впоследствии с полным ее исчезновением и развитием анкилозов, которые чаще всего формируются в суставах запястья и предплюсны.

Далее обнаруживаются эрозии суставных поверхностей, раньше всего они появляются в области головок пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов, впоследствии в этих суставах обнаруживаются подвывихи в латеральную сторону.

Считают, что МРТ и УЗИ суставов позволяют выявить эрозии раньше, чем обычная рентгенография.

#### 15. Что включает лабораторное обследование больного при ревматоидном артрите?

Тесты на РФ, anti-CCP.

Анемия нормохромная нормоцитарная, предполагается неэффективный эритропоэз (анемия хронических заболеваний).

Количество лейкоцитов чаще нормальное, реже — лейкопения или лейко-

цитоз; нередко — тромбоцитоз.

СОЭ и содержание СРБ увеличены.

#### 16. Каковы диагностические критерии ревматоидного артрита?

Таблица 2

#### Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR, 1987)

Критерии	Определение
Утренняя скованность	Тугоподвижность суставов и чувство скованности в околосуставных мышцах, длящаяся не менее одного часа после просыпания
Артрит трех или большего количества суставов	Припухлость периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава, определяемые врачом по крайней мере в трех суставах, включая межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и плюснефаланговые суставы
Артрит суставов кисти	Припухлость хотя бы одной группы следующих суставов: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов
Симметричный артрит	Билатеральное поражение суставов одной группы
Ревматоидные узелки	Подкожные узлы на разгибательной поверхности конечностей или в непосредственной близости от суставов
Положительный ревмато- идный фактор в сыворотке крови	Наличие в сыворотке крови ревматоидного фактора, определяемого любым методом, позволяющим выявить его менее чем у 5 % здоровых лиц в популяции
Рентгенологические изменения	Типичная рентгенологическая картина: костные эрозии и остеопения, выявляемые при рентгенографии суставов кисти и лучезапястных суставов в прямой проекции

Симптомы, перечисленные в критериях 1, 2, 3, 4, должны персистировать более 6 нед.

— Симптомы, перечисленные в критериях 2, 3, 4, 5, должны быть зафиксированы врачом.

— Наличие других заболеваний, протекающих с вовлечением суставов, не исключает диагноза ревматой дного артрага цинекая

библиотека МЗ РУз 474956

Инв. №

— Диагноз ревматоидного артрита вероятен при наличии четырех и более критериев.

#### 17. Какие критерии используют для ранней диагностики ревматоидного артрита?

Таблица 3 Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болези при объективном исследовании) (0—5 баллов)	ненность
1 крупный сустав	0
2—10 крупных суставов	1
1—3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4—10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0—3 балла, требуется как минимум 1 тест)	mgg/
Отрицательны	0
Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0—1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
D. Длительность синовита (0—1 балл)	O CAMBOTT
< 6 нед	0
≥ 6 нед	1

Диагноз ревматоидного артрита подтвержден, если сумма баллов ≥ 6/10. Критерии используются у пациентов с синовитом (припуханием) хотя бы одного сустава, который не объяснить другими болезнями, например СКВ, подагрой или псориазом.

#### Категории суставов, используемые в рамках классификационных критериев ревматоидного артрита

Суставы исключения\*

Не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов

Guennoreka M3 PV3

Крупные суставы

Плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные

Мелкие суставы

Пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II—V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы

Другие суставы

Суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.)

\*Изменения перечисленных суставов не принимаются во внимание, так как они характерны для остеоартроза.

#### 18. Что представляет собой синдром Фелти (Felty)?

Чаще встречается у лиц с длительным течением РА, высоким титром РФ, подкожными узелками и другими признаками высокой активности. Почти все пациенты — носители HLA DR4.

Характерны:

• Спленомегалия.

• Нейтропения (лейкоциты < 1500 и даже < 1000), гранулоцитопения.

 Подверженность инфекциям. Частота инфекций почти в 20 раз выше, чем при РА без синдрома Felty.

• Внесуставные проявления значительно чаще, чем при РА без этого синдрома, — узелки, потеря массы тела, синдром Шегрена, лимфаденопатия, плеврит, язвы голеней и др.

• Повышенный риск опухолей (неходжкинская лимфома).

• У  $^{2}/_{3}$  больных находят ANA и ANCA.

Спленэктомия часто уменьшает степень гранулоцитопении, такой же эффект наблюдают при проведении эмболизации селезеночной артерии.

Описаны семейные случаи синдрома Felty.

## 19. Как разграничить ревматоидный артрит и другие формы поражения суставов?

Дифференциальная диагностика РА может представлять трудности, особенно на ранней стадии заболевания и у пациентов с постепенным развитием болезни, когда отсутствует весь спектр клинических проявлений, позволяющих установить диагноз (см. критерии диагностики РА).

Оставах отсутствуют (или они незначительные). Клинически — поражение одного сустава. Поражаются суставы, несущие наибольшую нагрузку, а боли уменьшаются при снижении нагрузки и в покое. Не выражена (или минимальна) утренняя скованность, типичная для РА. При остеоартрозе, в отличие от РА, практически не поражаются запястье и пястно-фаланговые суставы.

Подагрический артрит. Поначалу почти всегда моноартикулярный, с картиной выраженного воспаления, приступы подагры повторяются с редкими промежутками (или могут не повториться никогда). Со временем, однако, полиартрит при подагре может стать хроническим с вовлечением и крупных, и мелких суставов. В диагностике помогает обнаружение тофусов, а также наличие в них кристаллов мочевой кислоты.

Псевдоподагра напоминает по клинической картине подагру, но это заболевание связано с отложением пирофосфата кальция в суставном хряще, синовиальной оболочке, околосуставных связках и сухожилиях. Поражаются коленные суставы, запястье, реже другие суставы. При рентгенографии — хондрокальциноз, то есть точечные или линейные отложения в волокнистом хряще менисков и/или суставном гиалиновом хряще. В синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии находят кристаллы пирофосфата кальция.

Спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориа-тический артрит) характеризуются преимущественным поражением суставов нижних конечностей, вовлечением суставов позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения (сакроилеит), наличием энтезопатий.

При ревматизме наблюдают острый мигрирующий полиартрит с поражением крупных суставов, быстро отвечающий на аспирин, без остаточных явлений в суставах. Обычно развивается кардит, повышен титр противострептококковых антител.

Полиартрит наблюдается (иногда в виде дебюта) при системной красной волчанке и может напоминать РА. Характерные признаки СКВ — скуловая сыпь, повышенная фоточувствительность, дискоидные элементы на коже, алопеция и высокий титр антител к нативной ДНК помогают в диагнозе. Артрит при СКВ редко бывает изолированным.

Лайм-артрит. Наблюдают олигоартрит (чаще коленный сустав), развивается вслед за мигрирующей эритемой, возможны поражения сердца и нервной системы. Данные об укусах клеща, серологические реакции на боррелиоз способствуют установлению диагноза.

Артриты при вирусных заболеваниях могут походить на дебют РА, среди них артрит при инфицировании парвовирусом В19 у взрослых. Однако у таких больных наблюдают лихорадку, преобладают артралгии, артрит разрешается через несколько недель. Определяются IgM антитела к парвовирусу В19.

При хроническом гепатите C может развиваться полиартрит с длительным течением. Поскольку у больных с гепатитом C нередко бывает повышение титра  $P\Phi$ , возникают трудности в диагнозе. Артрит при хроническом гепатите C неэрозивный. Тест на анти-CCP у таких больных обычно отрицателен.

## 20. В чем состоят принципы лечения и каковы подходы к терапии при ревматоидном артрите?

#### Принципы лечения:

- Уменьшение степени воспаления и интенсивности болей;
- Сохранение функции суставов и предотвращение их деформации.

#### Подходы к комплексному лечению больных РА:

• Симптоматическая терапия — в основном направлена на обезболивание.

Использование модифицирующих течение заболевания антиревматических препаратов (МЗАРП) — базисная терапия.

• Физиотерапевтические процедуры, лечебная физкультура, психологиче-

ская поддержка.

• Методы хирургической коррекции.

#### 21. Какие группы препаратов используют при ревматоидном артрите?

• Нестероидные противовоспалительные средства.

• Глюкокортикоиды.

• Препараты, модифицирующие течение РА (синтетические, биологические).

#### 22. Что известно об использовании нестероидных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите?

НПВС рассматривают как средства симптоматической терапии РА. Они уменьшают выраженность болевого синдрома и обладают противовоспалительным действием. Эти лекарства подавляют синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксана.

Существуют две формы ЦОГ: основная (constitutive) — ЦОГ-1, представлена в тромбоцитах, желудке, почках и других тканях, и индуцибельная (inducible), экспрессия которой стимулируется цитокинами в воспаленных тканях. В здо-

ровых тканях она представлена в значительно меньшей степени.

Большинство НПВС ингибирует обе ЦОГ (аспирин, индометацин, ибупрофен, напроксен и др.). Однако созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид), имеющие меньшую частоту побочных эффектов — в первую очередь со стороны желудка (эрозии, язвы, кровотечения из ЖКТ).

Несмотря на эти преимущества селективных НПВС, их длительный прием (что обычно и бывает при РА) приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых поражений (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт). Причины этого неизвестны, предполагается возможная роль этих препаратов

в нарушении синтеза вазодилататорных простагландинов.

Выяснилось, что НПВС не останавливают прогрессирование РА и не предупреждают развитие костных эрозий, однако они широко используются больными, так как эти лекарства облегчают боль и соответственно расширяют повседневную активность. Побочные их эффекты, связанные с воздействием на желудок, могут быть предупреждены (или ослаблены) с помощью антисекреторных препаратов (омепразол). В каждом случае надо использовать минимальную эффективную дозу и возможно меньшее число приемов НПВС.

НПВС не должны использоваться при РА в качестве монотерапии. В настоящее время при установленном диагнозе РА лечение начинают сразу (наряду

с НПВС) препаратами, модифицирующими течение заболевания, то есть останавливающими прогрессирование заболевания и предотвращающими развитие эрозий.

Об использовании НПВС при других заболеваниях суставов см. соответствующие разделы данного пособия.

## 23. Как подразделить препараты, модифицирующие течение ревмато-идного артрита?

- Синтетические МЗАРП
  - Метотрексат
  - Сульфасалазин
  - Лефлуномид
  - Антималярийные препараты
  - Тетрациклины
  - Тофацитиниб
- Биологические МЗАРП
- Ингибиторы TNF
  - Моноклональные антитела к интерлейкинам
  - Моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов

К препаратам, модифицирующим течение РА, в настоящее время относят также глюкокортикоиды.

#### 24. Как используют глюкокортикоиды при ревматоидном артрите?

Некоторое время глюкокортикоиды рассматривали как средства симптоматической терапии РА. Однако выяснилось, что эти препараты в низких дозах могут замедлять образование костных эрозий, что позволяет относить их к группе МЗАРП.

Преднизолон в дозе 5—10 мг в день оказывает быстрый противовоспалительный эффект и нередко используется как «мостик» в лечении больных с высокой степенью активности воспалительного процесса, которым назначены синтетические или биологические препараты, модифицирующие течение заболевания. Действие последних развивается постепенно, а назначение преднизолона позволяет быстро уменьшить активность воспалительного процесса. По достижении ремиссии дозу преднизолона уменьшают постепенно (например, на протяжении 3—4 недель), после чего этот препарат во многих случаях удается отменить, продолжая лечение другими модифицирующими течение болезни средствами (метотрексат или ингибиторы TNF, либо другие препараты).

У больных, имеющих экстраартикулярные проявления болезни (перикардит, аортит и др.), используют высокие дозы преднизолона (1—2 мг/кг массы тела).

В случаях если жизнедеятельность больного ограничена из-за изменений преимущественно в одном или двух суставах, временное улучшение приносит внутрисуставное введение глюкокортикоидов (триамцинолон), которое, однако, можно повторять не более четырех раз в год.

## 25. Почему и как используют метотрексат для лечения ревматоидного артрита?

Метотрексат необратимо связывает дигидрофолатредуктазу, что вызывает дефицит тетрагидрофолатов и нарушает синтез ДНК. Этот препарат используют как противоопухолевое средство; он является иммуносупрессором. Противовоспалительный эффект метотрексата связывают с высвобождением в очаге воспаления аденозина, который уменьшает уровни IL-1 и TNF, со снижением продукции коллагеназы, стромелизина и кислородных токсических радикалов.

Метотрексат часто назначают (при отсутствии противопоказаний) больным с установленным диагнозом РА в качестве первого среди других МЗАРП. Обычно он достаточно хорошо переносится, а улучшение наступает в течение 4—6 нед. Начальная доза — 7,5 мг per os 1 раз в неделю. При недостаточном ответе доза может быть увеличена до 15 мг в неделю, однако при этом возрас-

тает частота побочных эффектов.

Побочное действие: часто встречаются стоматит, тошнота и другие желудочно-кишечные расстройства. Наиболее серьезным побочным эффектом является цитопения (обычно лейкопения и/или тромбоцитопения). Метотрексат может вызвать нарушение функции печени и даже развитие фиброза (цирроза) печени. Поэтому как в начале лечения, так и в последующем надо контролировать показатели крови — клинический анализ крови, уровень аминотрансфераз с целью коррекции при необходимости дозы препарата. При возникновении побочных явлений их выраженность может быть уменьшена с помощью фолиевой кислоты (1 мг ежедневно) или путем еженедельного введения лейковорина кальция (кальция фолината) — 2,5—5 мг per os через сутки после приема метотрексата.

Метотрексат обладает тератогенным действием, при его использовании

в детородном возрасте необходимо применять контрацептивы.

В случае недостаточного эффекта метотрексата в качестве монопрепарата он может быть использован в комбинации с сульфасалазином или с противомалярийными лекарствами, либо с биологическими МЗАРП.

## 26. Каковы особенности использования сульфасалазина и противомалярийных препаратов при ревматоидном артрите?

Сульфаниламидный препарат сульфасалазин и противомалярийное лекарство — гидроксихлорохин (плаквенил) способны модифицировать течение РА, уменьшают степень воспалительных изменений в суставах и способствуют наступлению ремиссии. Механизм положительного влияния этих препаратов на течение РА окончательно не выяснен. Обычно они применяются как препараты второго ряда в сочетании с метотрексатом.

Сульфасалазин назначают в дозе 0,5 г 2 раза в день с постепенным увеличением максимум до 3,0 г в день. Возможны побочные эффекты, включающие нейтропению, тромбоцитопению и требующие снижения дозы и реже —

отмены препарата.

Плаквенил часто используют при РА в качестве препарата второго ряда. Его преимущество — низкая токсичность (в дозе 200—400 мг в день). Главный побочный эффект — пигментный ретинит со снижением зрения; обязателен офтальмологический контроль, так как для улучшения в течении РА необходим длительный прием (3—6 мес.).

## 27. Что известно об использовании при ревматоидном артрите лефлуномида?

Лефлуномид блокирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и угнетает синтез пиримидина. Наряду с пуринами и D-рибозой, пиримидин является «строительным блоком» нуклеиновых кислот. Лефлуномид тормозит синтез ДНК Т-лимфоцитов, при этом подавляется их пролиферация, представляющая собой важнейшее звено в развитии PA.

Лефлуномид может использоваться в качестве монопрепарата, обычная доза — 20 мг в сутки. Терапевтический эффект проявляется в течение месяца и может нарастать на протяжении 4—6 мес.

Побочные эффекты нередки — диарея, сыпь, гепатотоксичность, лейкопения, поэтому лефлуномид редко используется в качестве первого препарата, его резервируют для пациентов с недостаточным ответом на метотрексат (даже в сочетании с сульфасалазином и/или плаквенилом). Лефлуномид является тератогенным лекарством.

## 28. Что известно об использовании тетрациклинов при ревматоидном артрите?

Было замечено, что тетрациклины обладают противовоспалительными свойствами, что связывают с их способностью подавлять активность деструктивных энзимов, например коллагеназы. В частности, представители этой группы антибиотиков — миноциклин и доксициклин могут тормозить развитие РА. Однако используют их нечасто, в основном при начальных формах РА с невысокой степенью активности воспалительного процесса. Суточная доза составляет 200 мг в день. Миноциклин имеет большее число побочных эффектов, чем другие тетрациклины. В России он изъят из оборота.

#### Биологические МЗАРП

#### 29. Как охарактеризовать группу ингибиторов TNF?

TNF относят к провоспалительным цитокинам; ингибиторы TNF снижают его функциональную активность и ограничивают интенсивность воспаления. Ингибиторы TNF используют в комбинации с метотрексатом (при недостаточном эффекте последнего). Однако при высокой степени активности заболевания метотрексат назначают сразу с одним из ингибиторов TNF.

Механизм действия: препараты представляют собой моноклональные антитела против TNF. В состав этой группы входят адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб. Этанерцепт является рекомбинантным препаратом, включающим рецептор TNF в связи с Fc фрагментом белка. Все эти

25

препараты вводятся парентерально. Ингибиторы TNF имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний. Так, они повышают восприимчивость к бактериальным инфекциям и могут вызвать обострение латентно протекающего туберкулеза. Лечение ими проводится врачом, прошедшим подготовку в области ревматологии.

#### 30. Какие лекарства еще входят в группу МЗАРП?

Препарат тоцилизумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее рецептор для IL-6. Он используется совместно с метотрексатом у пациентов, рефрактерных к лечению метотрексатом в сочетании с ингибитором TNF

Препарат ритуксимаб (Мабтера) является моноклональным химерным антителом (человек/мышь), направленным против CD-20 В-лимфоцитов. Применяется в комбинации с метотрексатом при рефрактерности к ингиби-

торам TNF.

## 31. Как комбинируются МЗАРП при лечении больных с ревматоидным артритом?

Чаще всего используется сочетание метотрексата (при недостаточном его эффекте как монопрепарата) с одним из ингибиторов TNF. По эффективности этой комбинации может не уступать сочетание метотрексата с сульфасалазином и/или противомалярийными лекарствами.

Терапия при РА в настоящее время назначается эмпирически; подбор комбинации препаратов с учетом возможных клинико-патогенетических вариантов заболевания и индивидуальных особенностей больного — дело будущего.

Широкое использование метотрексата и других МЗАРП улучшило прогноз РА. При своевременно начатом лечении в значительном числе случаев не происходит тяжелая деформация суставов, на протяжении длительного времени сохраняется удовлетворительная их функция, что позволяет сохранить приемлемый уровень повседневной активности, а у ряда больных — и работоспособность.

#### 32. Какова роль лечебной физкультуры и физиотерапии при ревматоидном артрите? Какие методы хирургического лечения применяют при ревматоидном артрите?

Лечебная физкультура занимает важное место в лечении РА и часто способствует улучшению функции пораженных суставов. Ни врач, ни больной не должны забывать классическое правило: «Покой — смерть для суставов». При низкой или умеренной активности заболевания используют также физиотерапевтические методы.

При тяжелом поражении суставов используют артропластику и протезирование суставов. Чаще всего операции производят на тазобедренных, коленных и плечевых суставах, что позволяет уменьшить (и даже устранить) боли и восстановить функции суставов.

#### Серонегативные спондилоартропатии

Эта группа заболеваний включает анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориатический артрит, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) и недифференцированные спондилоартропатии.

Перечисленные заболевания чаще развиваются у лиц в возрасте до 40 лет. В клиническом плане они объединяются возможностью поражения, помимо периферических суставов (олигоартрит), крестцово-подвздошного сочленения и суставов позвоночника. Спондилит и сакроилеит — основные клинические проявления анкилозирующего спондилита; с меньшим постоянством они наблюдаются при других спондилоартропатиях.

Для этой группы больных также характерны энтезопатии — поражение мест прикрепления связок и сухожилий к костям; воспалительный процесс такой локализации — энтезит, приводит к фиброзу, кальцификации или оссификации связок и сухожилий и образованию шипов в указанных областях. При анкилозирующем спондилите поражаются места прикрепления сухожилий и связок к позвонкам и костям таза; при реактивном артрите энтезопатии часто локализуются в области прикрепления ахилловых сухожилий к пяточной кости, а также в области суставов стопы и в местах прикрепления сухожилий к трубчатым костям (бедро, больше- и малоберцовые кости и др.).

Из внесуставных проявлений у больных этой группы с достаточным постоянством встречается передний увеит (иридоциклит).

Следует подчеркнуть, что у пациентов, относящихся к группе спондилоартропатий, отсутствуют внесуставные проявления, характерные для ревматоидного артрита (подкожные узлы, перикардит, плеврит, васкулит).

В отличие от ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний, протекающих с суставным синдромом (диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты), у больных спондилоартропатиями в сыворотке крови не обнаруживаются аутоиммунные антитела — такие, например, как ревмато-идный фактор, анти-ССР, антинуклеарные антитела, в связи с чем эту группу заболеваний и обозначают как серонегативные спондилоартропатии.

Общим для больных спондилоартропатиями является носительство аллеля HLA-B27, что обнаруживают у большинства больных анкилозирующим спондилитом (90–95 %), реактивным артритом (50–80 %). При псориатическом артрите и артрите, связанном с хроническими заболеваниями кишечника, HLA-B27 находят приблизительно у половины больных, имеющих сакроилеит и/или спондилит.

В семьях пациентов с этими заболеваниями наблюдается достоверное увеличение частоты спондилоартропатий («семейное накопление»), что, очевидно, связано с носительством иммуногенетического маркера HLA-B27.

Меньшая часть больных с клинической картиной спондилоартропатий не обладает HLA-B27, что свидетельствует о клинико-генетической гетерогенности группы больных со спондилоартропатиями.

#### Анкилозирующий спондилит

#### 33. Как определить понятие «анкилозирующий спондилит»?

Анкилозирующий спондилит (AC) представляет собой одну из форм серонегативных спондилоартропатий и ввиду особо частой ассоциации с локусом HLA-B27 рассматривается в качестве наиболее типичного представителя этой группы заболеваний.

АС был описан в конце 19 века Штрюмпелем, Мари и В. М. Бехтеревым и характеризуется хроническими болями в нижней части спины (что связано с развитием сакроилеита), ограничением подвижности позвоночника, нередким поражением крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых), развитием увеита. Тесты на РФ и анти-ССР — отрицательны. Более 90 % пациентов являются носителями маркера HLA-B27.

Заболевание развивается у лиц молодого возраста, частота у близких родственников больного достоверно увеличена.

АС протекает с периодическими обострениями и ремиссиями с постепенным нарастанием неподвижности позвоночника и развитием ряда осложнений. Комплексное лечение, однако, позволяет в большинстве случаев сохранять удовлетворительную физическую активность и способность к выполнению профессиональной деятельности.

#### 34. Что известно о роли возраста и распространенности анкилозирующего спондилита?

АС обычно проявляется в возрасте 20-40 лет. Считается, что это заболевание чаще встречается у мужчин (часто приводится соотношение  $M: \mathcal{K} \sim 2:1$ ), однако выясняется, что истинная частота АС у женщин, возможно, выше, чем ранее полагали. При рентгенологическом обследовании лиц с представительством маркера B-27 частота признаков сакроилеита у женщин не отличалась от частоты их у мужчин. Также и обнаруженные ранее различия в клинической картине АС у мужчин и женщин, свидетельствующие о большей степени выраженности симптоматики у мужчин, не нашли однозначного подтверждения.

Частота АС у лиц с представительством HLA-B27 весьма высока и колеблется от 2 до 6 %, в то время как у близких родственников больного — носителей HLA-B27, она возрастает до 10–30 %.

Более 90 % больных АС имеют HLA-B27, в то время как в общей популяции представительство этого маркера составляет 5–15 %. При этом АС развивается менее чем у 5 % лиц, имеющих HLA-B27. Указывается, что частота АС в различных регионах мира обнаруживает взаимосвязь с распространенностью HLA-B27 в соответствующих регионах.

#### 35. Как рассматривают этиологию анкилозирующего спондилита?

Носительство HLA-B27 рассматривается как важнейший фактор риска развития AC, обуславливающий около 30 % восприимчивости к болезни. Однако

АС развивается лишь у 2–5 % лиц с представительством данного маркера. Отсюда следует, что развитие этого заболевания связано со многими факторами, которые могут включать другие генетические влияния, фенотипические особенности и средовые воздействия.

Обнаружено, что антиген HLA-B27 подразделяется на множество подтипов, которые имеют различия в составе белков, и могут в зависимости от этих различий предрасполагать к развитию болезни или оказывать протективное действие. Определенную роль в формировании предрасположенности к АС могут играть и другие гены главного комплекса гистосовместимости — HLA-B60, HLA-B38-39 и др.

Отмечен эффект «накопления» болезни в семьях больных — среди их близких родственников, имеющих антиген HLA-B27, частота АС может достигать 30 %.

Указывают на высокую степень конкордантности по AC в близнецовых парах: для DZ — 23 %, для MZ — 63 %. Полагают также, что дополнительные генетические факторы могут быть связаны с влиянием генов, не относящихся к главному комплексу гистосовместимости — таких, как комплекс интерлейкина-1, интерлейкины 6 и 10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  и ряд других.

#### 36. Какова патоморфология анкилозирующего спондилита?

АС характеризуется поражением позвоночника, а также суставов, особенно часто — тазобедренных и плечевых. Это заболевание протекает длительно, редко бывает непосредственной причиной смерти, и патоморфология его изучена недостаточно.

По существующим представлениям, первичные патологические изменения при АС возникают в энтезисах — участках прикрепления сухожилий, связок и фасций к костям, а также в местах соединения хряща и кости. В них развиваются воспалительные изменения — энтезиты, с явлениями инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками. Это приводит к развитию остеопении прилегающих участков кости, а в последующем на этих участках происходит новообразование костной ткани с формированием костного нароста или шпоры.

В позвоночнике энтезиты наблюдаются в местах прикрепления капсул и связок. В результате возникают боли, скованность и ограничение подвижности в крестцово-подвздошных и других вышерасположенных суставах позвоночника.

Энтезиты при АС носят распространенный характер, располагаясь также вокруг таза, в области реберно-хрящевых сочленений (грудореберные суставы) и других местах. Часто наблюдается энтезит в области подошвенной фасции и месте прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости, что приводит к формированию пяточной шпоры и сопровождается выраженным болевым синдромом.

Обычно самым ранним проявлением АС является сакроилеит: данные о происходящих на этой стадии изменениях весьма скудные и во многом ос-

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ 29

нованы на результатах рентгенографии. Полагают, что на фоне воспаления в крестцово-подвздошном сочленении появляются грануляции, содержащие лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и хондроциты, которые разрушают хрящ с формированием в нем эрозий. Наблюдается остит субхондральной кости с ее эрозированием. Происходит склерозирование суставных поверхностей, развивается фиброзный, а затем и костный анкилоз.

Рентгенологически на ранних стадиях отмечается размытость контуров суставных поверхностей крестца и подвздошных костей. Процесс разрушения хряща на фоне воспаления и грануляций на снимках проявляется расширением суставной щели (псевдорасширение); по мере развития фиброза

и костного анкилоза происходит облитерация суставной щели.

В позвоночнике воспаление и грануляции наблюдаются на границе фиброзного кольца межпозвоночного диска с телом позвонка. Наружные волокна фиброзного кольца эрозируются и замещаются костной тканью, что со временем приводит к появлению костных перемычек между позвонками — синдесмофитов. Поражение восходящих отделов позвоночника дает картину «бамбуковой палки» на рентгенограмме. Развиваются также диффузный остеопороз и эрозии тел позвонков по краям межпозвоночных дисков. Позвонки

приобретают квадратную форму (квадратизация).

При АС у ряда больных поражаются периферические суставы — тазобедренные, коленные, голеностопные, плюснефаланговые. Суставы верхних конечностей, за исключением плечевых, поражаются редко. Развивается синовит, синовиальная оболочка гиперплазирована, с усиленной васкуляризацией, наблюдается лимфоидная инфильтрация и образование паннуса. На фоне пролиферации субхондральной грануляционной ткани возникают эрозии хряща. В отличие от ревматоидного артрита, они располагаются преимущественно в центре суставных поверхностей. Приблизительно у 20 % больных АС наблюдают поражение сосудистого тракта глаза — передний увеит, обычно односторонний. При его рецидиве и запоздалом лечении возможно образование рубцов с понижением зрения.

Довольно редко при АС происходит поражение створок аортального клапана, наблюдается их фиброз, утолщение с развитием аортальной недостаточности. Последнее может быть следствием аортита с расширением кольца аортального клапана. Возможно также нарушение AV-проводимости, вклю-

чая полную AV-блокаду.

Почти у половины больных АС наблюдаются воспалительные изменения тонкой или толстой кишки, в большинстве случаев без клинических проявлений; однако у 5—10 % обнаруживают болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.

#### 37. Что известно о патогенезе анкилозирующего спондилита?

Предполагается, что это заболевание связано с развитием иммунного воспаления в энтезисах, на иммунную природу воспаления может указывать частота обнаружения иммуногенетического маркера HLA-B27 при этом заболевании (90–95 %). Однако следует еще раз упомянуть, что АС наблюдается менее

чем у 5 % носителей этого маркера. Выяснилось, что у крыс, трансгенных по НLA-В27, развиваются спондилит и артрит.

За последние годы была обнаружена биохимическая гетерогенность антигена HLA-B27: выделено более 30 подтипов этого маркера, которые различаются по представительству отдельных аминокислот и предполагается, что лишь определенные подтипы связаны с развитием АС. Однако почему воспалительный процесс при АС первично развивается в энтезисах с закономерным поражением в первую очередь крестцово-подвздошных сочленений с последующим поражением восходящих отделов позвоночника, остается невыясненным.

В попытке объяснить развитие АС и других серонегативных спондилоартритов предложено несколько гипотез (обзор J. Braun).

Так, считается, что антиген HLA-B27 может связываться с уникальным набором антигенных пептидов (бактериальных или собственных), что вызывает HLA-B27 цитотоксический ответ Т-клеток на эти пептиды — при условии участия болезнь-ассоциированных подтипов этого маркера. Указывается также на вероятность генетически обусловленных нарушений в пространственной организации белковых структур HLA-B27. Предполагается, что некоторые подтипы HLA-B27 могут быть связаны с менее эффективной элиминацией патогенных микроорганизмов, например, Salmonella spp. Существует также гипотеза, постулирующая распознавание при определенных условиях HLA-B27 в качестве аутоантитела.

Что же касается собственно АС, то о роли иммунных механизмов в его развитии могут свидетельствовать следующие находки. Воспаленный крестцово-подвздошный сустав при АС инфильтрирован CD4+ и CD8+ Т-клетками и макрофагами и характеризуется высоким уровнем TNF-α, особенно в начале болезни, а также повышенным содержанием TGF-β (трансформирующий фактор роста).

При синовите периферических суставов у больных АС синовий инфильтрирован нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами (CD4+ и CD8+) с повышенным содержанием В-клеток.

На важную роль цитокинов в иммунопатогенезе АС указывает положительный эффект препаратов, блокирующих TNF-α.

Предполагается, что субклиническое воспаление кишечника может играть определенную роль в патогенезе АС, — уже упоминалось, что гистологические признаки такого воспаления находят почти у половины больных, причем у многих из них повышен титр по отношению к ряду кишечных бактерий. Возможная роль этих факторов в патогенезе АС изучается.

#### Каковы начальные клинические проявления анкилозирующего спондилита?

АС обычно начинается у подростков и молодых людей. Средний возраст появления жалоб — 23 года. Пациент начинает отмечать тупые боли в пояснице, крестце и ягодицах, скованность в пояснице по утрам, которая продолжается в течение нескольких часов. Эти явления проходят или уменьшаются

после физической нагрузки и возобновляются в покое. Боль поначалу может быть односторонней, но через несколько месяцев становится двусторонней и постоянной. По ночам интенсивность боли может резко нарастать, что заставляет больного подняться и двигаться по комнате.

При вовлечении реберно-грудинных сочленений появляются жалобы на боли в груди при кашле, чихании («плевритические»). Энтезиты являются причиной болей и других локализаций — подвздошные гребни, большие вертелы бедренных костей, седалищные бугры, бугристость большеберцовых костей и пятки.

В течение нескольких лет происходит восходящее от крестца распространение дискомфорта, скованности и болей с нарастающим ограничением подвижности позвоночника.

Нередко у больных отмечаются общие проявления — слабость, утомляемость, потливость, лихорадка, похудание, что в сочетании с болями, диском-

фортом при движении может быть причиной депрессии.

Реже (~10–15 %) заболевание впервые проявляется суставным синдромом. Типично поражение тазобедренных и плечевых суставов, которое наблюдается почти у трети больных АС. Примерно с такой же частотой встречается артрит периферических суставов — коленных, голеностопных, плюснефаланговых. Суставы верхних конечностей, за исключение плечевых, поражаются редко. Артрит олигоартикулярный, обычно асимметричный, он может возникать на любой стадии болезни. Возможно персистирующее течение, но чаще непродолжительное. Стойкие деформации суставов возникают редко (за исключением тазобедренных суставов).

Иногда отмечается поражение височно-нижнечелюстных суставов с ограничением подвижности нижней челюсти и дискомфорта при жевании.

## 39. Что обнаруживают при объективном обследовании больного с анкилозирующим спондилитом?

Надавливание на крестец или на подвздошные кости вызывает боль. Можно обнаружить болезненность при пальпации (надавливании) в области прикрепления связок и сухожилий к остистым отросткам позвонков, седалищным буграм, большим вертелам, гребням подвздошных костей и особенно в участках прикрепления ахилловых сухожилий и подошвенного апоневроза к костям. Болезненность находят также в области реберно-позвоночных суставов и реберно-хрящевых соединений.

При осмотре обнаруживают изменения в суставах, обусловленные синовитом.

## 40. Что отличает больных с далеко зашедшим анкилозирующим спондилитом?

У больных с далеко зашедшим АС отмечают выраженное нарушение осанки. Сглаживаются поясничный лордоз, ягодичные мышцы атрофируются. Грудной кифоз постепенно усиливается, иногда до такой степени, что больному

трудно смотреть вперед. Это может усугубляться стабильной контрактурой тазобедренных суставов под углом 30–40°. Больной оказывается в согнутом

вперед положении, которая получила название «поза просителя».

Наблюдается ограничение ротации шейного отдела, что приводит к необходимости поворота всего тела при взгляде в сторону — возникают затруднения при повседневной деятельности (переход улицы, управление автомашиной, разговор с несколькими собеседниками и др.)

Остеопороз, развивающийся при длительном течении болезни, может при-

водить к переломам позвоночника и других костей.

## 41. Как оценить подвижность позвоночника в поясничном отделе и экскурсию грудной клетки?

Уже на ранней стадии заболевания находят ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника при сгибании, разгибании и боковых дви-

жениях. Происходит сглаживание поясничного лордоза.

Подвижность позвоночника в поясничном отделе оценивают с помощью теста Шобера. Методика его такова: больной стоит вертикально — пятки вместе, и маркером фиксируют на спине две точки: на уровне позвонка L5 и на 10 см выше. Больного просят сделать максимальный наклон вперед. В норме расстояние между отметками увеличивается на 5 см и более, при ограничении подвижности позвоночника — на 4 см и меньше.

О подвижности грудной клетки судят по разнице окружности ее на высоте максимального вдоха и при глубоком выдохе. Окружность измеряют на уроне 4 межреберья у мужчин и под молочными железами — у женщин. У взрослых

разница между измерениями составляет не менее 5 см.

#### 42. Каковы внесуставные проявления анкилозирующего спондилита?

Почти у трети больных АС наблюдается поражение глаз — передний увеит, который иногда возникает даже раньше спондилита. Это обычно односторонний иридоциклит, нередко с рецидивирующим течением. Клинические проявления — покраснение глаза, боли в глазу, светобоязнь, слезотечение, затуманивание зрения. Своевременное лечение (глюкокортикоиды местно) по-

зволяет предотвратить возможный исход — рубцевание.

Воспалительные заболевания кишечника, протекающее субклинически, были обнаружены почти у половины больных АС. Болезнь Крона или язвенный колит находят у 5—10 % больных АС. С другой стороны, приблизительно у 15 % больных с воспалительными болезнями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) обнаруживается сакроилеит, практически неотличимый от первичного АС. Однако частота носительства НLА-В27 сильно различается (85 % против 33 %). Проблема возможных взаимосвязей между воспалительными изменениями тонкого и толстого кишечника и развитием АС продолжает изучаться.

У больных АС, хотя и не часто, наблюдаются поражения сердечно-сосудистой системы. Они включают аортит, поражение аортального клапана

с аортальной недостаточностью, нарушения проводимости, кардиомегалию и перикардит. Это — поздние проявления болезни, и частота их прямо зависит от продолжительности заболевания. Так, частота аортальной недостаточности и нарушений проводимости в первые 10–15 лет болезни составила 3 %, после 30 лет болезни — 10–15 %.

У больных с поражением периферических суставов эти нарушения встре-

чаются чаще.

Поражение легких — редкое и позднее проявление АС. Наблюдают фиброз верхних долей с образованием в них кист. Иногда происходит инфицирование кист (бактерии, грибы). Особую опасность представляет аспергиллез, сопряженный с высокой летальностью.

Несмотря на ригидность грудной клетки с нарушением функциональных дыхательных тестов (рестриктивный тип), большинство пациентов с АС способны удовлетворительно переносить физическую нагрузку за счет компенса-

торной функции диафрагмы.

Неврологические проявления при АС обусловлены нестабильностью позвоночника на фоне воспалительного процесса. Возможны подвывихи атлантоосевого или атлантоокципитального сочленения, что, к счастью, наблюдается редко, но может сопровождаться компрессией спинного мозга. Компрессия может возникать при оссификации продольной задней связки, деструкции межпозвоночных дисков и стенозе спинномозгового канала. Редким, но тяжелым проявлением при длительно протекающем АС является синдром конского хвоста, характеризующийся болевым синдромом, нарушениями чувствительности, нарушением функции тазовых органов.

Неврологические нарушения могут быть обусловлены переломами позво-

ночника, осложняющими АС при длительном течении.

Ряд наблюдений свидетельствует о развитии у больных *IgA-нефропатии*, но данные о частоте ее не приводятся. Следует отметить, что у больных AC часто отмечают повышенный уровень IgA в сыворотке крови.

## 43. В чем состоят рентгенологические изменения при анкилозирующем спондилите?

Рентгенография позволяет обнаружить поражение крестцово-подвздошных сочленений, которое на ранних стадиях характеризуется размытостью контуров суставных поверхностей крестца и подвздошных костей. Изменения симметричные, возникают в синовиальной части сустава (нижние две трети) и обусловлены воспалительным хондритом и оститом в субхондральной кости, в которой в последующем наблюдается эрозирование и склероз.

Нарастание процесса эрозирования субхондральной кости проявляется на рентгенограмме в виде расширения (псевдорасширения) суставной щели. Со временем нарастают процессы фиброза, кальцификации с формированием

костного анкилоза.

Изменения на рентгенограммах позвоночника обнаруживаются позже — в местах прикрепления связок к костям находят костные эрозии, остит, оссификацию и спондилофиты. Остит передней поверхности тел позвонков

(в нижних и верхних их отделах) приводит к остеосклерозу, который сменяется деструкцией, из-за чего тела позвонков в боковой проекции приобретают квадратную форму («квадратизация»). Спондилофиты на снимках выглядят как перетяжки, соединяющие тела позвонков спереди и по бокам. Утрачивается поясничный лордоз, позвоночник выпрямляется и приобретает на рентгенограмме форму «бамбуковой палки».

Со временем также обнаруживается диффузный остеопороз тел позвонков. На рентгенограммах тазобедренных и плечевых суставов отмечают сужение суставной щели, нерегулярность субхондральных отделов кости и субхондральный склероз, образование остеофитов и формирование костного анкилоза.

В последние годы для распознавания начальных изменений в крестцовоподвздошном сочленении, позвоночнике и суставах у больных используют КТ и МРТ.

## 44. Как изменяются лабораторные показатели при анкилозирующем спондилите?

Диагноз АС основывается на клинических данных. Лабораторная диагно-

стика этого заболевания не разработана.

У 90—95 % больных с АС обнаруживают антиген HLA-B27 (у лиц негроидной расы — 50 %). У большинства пациентов увеличены уровень СОЭ и содержание СРБ. Часто наблюдается умеренная нормохромная анемия. Во многих случаях увеличено содержание IgA в сыворотке крови. При тяжелом течении заболевания повышается активность щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Тесты на РФ и ССР-антитела отрицательны.

#### 45. Каковы осложнения анкилозирующего спондилита?

Среди перечисленных в вопросе 10 внесуставных проявлений АС некоторые синдромы можно относить и к осложнениям болезни, поскольку отделить последствия длительного течения АС от возможного его влияния на развитие или течение других патологических процессов трудно. Это особенно относится к изменениям со стороны сердца и аорты, которые обнаруживаются у больных АС через десятки лет после начала заболевания.

К числу наиболее тяжелых осложнений АС относятся переломы позвоночника: негнущийся, но хрупкий позвоночник ломается при незначительной травме. Чаще всего встречают переломы шейных позвонков, нередко с развитием миелопатии. Среди других осложнений АС следует назвать амилоидоз,

встречающийся нечасто.

#### 46. На чем основан диагноз анкилозирующего спондилита?

Предположение об AC должно возникать при появлении боли в нижней части спины у подростков или у взрослых в возрасте до 40 лет, отличающейся следующими особенностями:

• постепенное, малозаметное начало;

- продолжительность не менее 3 мес.;
- наличие утренней скованности;

• улучшение после физической нагрузки.

Эти особенности отличают боли при АС от болей, вызванных другими причинами.

Важнейшим сведением из анамнеза является указание на наличие АС у близких родственников.

### 47. Как представлены Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилита?

• Клинические признаки

- 1. Боль в нижней части спины в течение 3 мес., уменьшающаяся после физических упражнений и не стихающая в покое.
- Ограничение движения в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
- Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки относительно нормальных объемов для данного возраста и пола.

• Рентгенологические признаки

- 4а. Односторонний сакроилеит (стадии 3-4).
- 4б. Двухсторонний сакроилеит (стадии 2-4).

Диагноз считается достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим.

Чувствительность критериев составляет 83 %, специфичность — 98 %.

# 48. Что представляют собой классификационные критерии Амора для спондилоартрита?

Таблица 4 Классификационные критерии Амора для спондилоартрита

A	Клинические симптомы или анамнез	Баллы
1	Боль в пояснице или спине по ночам, или утренняя скованность поясничной области или боль в спине	entite *
2	Асимметричный олигоартрит	2
3	Боль в ягодицах (перемежающаяся боль в ягодицах)	1 (2)
4	Сосискообразная форма пальцев ног и рук	2
5	Боль в пятке или другая четко выраженная энтезопатия	2
6	Воспаление радужной оболочки	1
7	Негонококковый уретрит или цервицит за 1 мес. до начала артрита	1

Таблица 4 (окончание)

A	Клинические симптомы или анамнез	Баллы
8	Острая диарея за 1 мес. до начала артрита	1
9	Псориаз, баланит или воспалительная болезнь кишечника (язвенный колит или болезнь Крона)	2
Б	Рентгенологические данные	
10	Сакроилеит (двусторонний 2-я стадия или односторонний 3-я стадия)	3
В	Генетический фон	4/4
11	Присутствие HLA-B27 и/или наличие в семейном анамнезе AC, реактивного артрита, увеита, псориаза или воспалительной болезни кишечника	2
Γ	Ответ на лечение	31
12	Четкое улучшение в течение 48 ч после приема НПВС или быстрый рецидив после прекращения их приема	2

Заболевание считается достоверным спондилоартритом, если сумма баллов по 12 критериям  $\geq 6$ .

49. Что входит в критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилита?

# Критерии Европейской группы по изучению спондилоартритов (ESSG), 1991

Воспалительная боль в позвоночнике ИЛИ синовит (асимметричный, в основном в нижних конечностях).

И один или более из перечисленных ниже факторов:

- семейный анамнез (родственники первой или второй степени родства, страдающие АС, псориазом, острым иритом, реактивным артритом или воспалительным заболеванием кишечника);
  - эпизоды псориаза в прошлом или настоящем, диагностируемого врачом;
- эпизоды язвенного колита или заболевания Крона в прошлом или настоящем, диагностируемые врачом и подтвержденные рентгенографически или эндоскопически;
  - эпизоды боли, поочередно в каждой из ягодиц, в прошлом или настоящем;
- эпизоды спонтанной боли или чувствительности при обследовании участка прикрепления ахиллова сухожилия или подошвенной фасции (энтезит) в прошлом или настоящем;
- эпизоды диареи, наблюдавшиеся в течение 1 мес. до возникновения артрита;
- негонококковый уретрит или цервицит, наблюдавшиеся в течение 1 мес. до возникновения артрита;

• по данным рентгенографии: двусторонний сакроилеит 2—4-й стадии или односторонний 3-й стадии (стадия 0 соответствует норме, 1 — возможному сакроилеиту, 2 — легкой степени, 3 — умеренному, 4 — полному анкилозу крестцово-подвздошных суставов).

### 50. Каковы подходы к лечению анкилозирующего спондилита?

Основные направления в лечении больных АС включают следующее:

• Лечебная физкультура

• Использование НПВС

• Назначение ингибиторов TNF-а

• Применение сульфасалазина (при периферических артритах)

• Глюкокортикоиды (внутрисуставное введение, закапывание в глаз при увеите)

• Хирургическое лечение.

### 51. Каково значение лечебной физкультуры при анкилозирующем спондилите?

Лечебная физкультура, направленная на сохранение нормальной осанки, является *основой лечения*. Особенно важны упражнения, укрепляющие разгибательные мышцы спины, а также дыхательные упражнения для сохранения

нормальной экскурсии грудной клетки.

Спать рекомендуется на жестком матрасе и тонкой подушке в вытянутом положении, на спине. Следует хотя бы по 30 мин в сутки спать на животе. Важно максимально ограничить пребывание в неподвижном состоянии. Сидячая работа должна часто прерываться для выполнения в вертикальном положении упражнений, направленных на поддержание правильной осанки, при этом важны глубокие дыхательные движения. Безусловно, необходимо прекратить курение.

Разработаны специальные программы реабилитации больных АС, которыми больной может воспользоваться в индивидуальном порядке или в группах в кабинетах лечебной физкультуры при поликлиниках и медицинских центрах.

### 52. Что известно об использовании НПВС при анкилозирующем спондилите?

НПВС являются препаратами первой линии, применяемыми при АС. Они уменьшают боли и скованность в спине, а также боли, обусловленные энтезитами и возникающие при поражении суставов. Убедительных доказательств того, что эти препараты могут замедлять прогрессирование АС, не получено.

Традиционно при АС назначают индометацин, однако по эффективности с ним сравнимы и другие НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ. При недостаточной эффективности первого назначенного препарата следует попробовать другой; нередко сам больной делает оптимальный выбор. О дозах и побочных эффектах НПВС см. разделы «Ревматоидный артрит» и «Остеоартроз».

### 53. Каковы показания для использования ингибиторов TNF-α при анкилозирующем спондилите?

AC — чаще всего длительное, медленно прогрессирующее заболевание, протекающее с периодическими обострениями на протяжении десятилетий. Использование лечебной физкультуры и НПВС в большинстве случаев позволяет больному сохранить трудоспособность, а продолжительность жизни таких больных практически не отличается от популяционной.

Однако примерно у 10 % больных наблюдается тяжелое течение АС с высокой активностью воспалительного процесса, упорным болевым синдромом, нарастанием скованности, ухудшением подвижности позвоночника. Таким больным целесообразно рекомендовать лечение ингибиторами TNF-а.

Наблюдения с использованием МРТ показали, что терапия ингибиторами TNF-α на протяжении нескольких месяцев приводит к уменьшению отека костного мозга, степени скованности и выраженности энтезитов в крестцово-подвздошных сочленениях и в позвонках. При этом наблюдалось также повышение минеральной плотности костной ткани. Клинически была отмечена положительная динамика субъективных и объективных показателей — уменьшение или исчезновение болевого синдрома, скованности, увеличение подвижности позвоночника, уменьшение припухлости периферических суставов. Улучшались острофазовые показатели.

В настоящее время при лечении больных АС используют следующие ингибиторы TNF-α:

- Инфликсимаб моноклональные антитела (химера человек мышь) к TNF- $\alpha$ .
- Этанерцепт моноклональные антитела: белок, включающий рецептор TNF-α в связи с Fc-фагментом IgG человека.
  - Адалимумаб человеческие моноклональные антитела к TNF-α.

Все перечисленные препараты вводятся парентерально.

В большинстве случаев эти лекарства хорошо переносятся. Вместе с тем они имеют отрицательные эффекты и ограничения для их применения:

о Возможность активации очагов инфекции, включая туберкулез.

о Гематологические нарушения, включая панцитопению.

о Демиелинизирующие нарушения.

о Ухудшение в течении сердечной недостаточности.

о Синдром лекарственной СКВ.

о Выраженные реакции в месте введения.

о Поражение легких.

Лечение биологическими препаратами должен проводить опытный врач, прошедший подготовку по ревматологии.

# 54. Как применяют сульфасалазин при анкилозирующем спондилите?

Показанием для его использования у больных АС является периферический артрит, особенно если он преобладает в клинической картине. Обычная доза 1,0 г 2 раза в сутки. Эффективность сульфасалазина при сакроилеите и спондилите низкая.

Метотрексат у больных АС малоэффективен и практически не исполь-

зуется.

Глюкокортикоиды применяют внутрисуставно при периферическом артрите (преимущественно коленный сустав). Иногда их вводят в область энтезитов. При увеите используют глюкокортикоиды в виде глазных капель.

### 55. Каков прогноз при анкилозирующем спондилите?

АС протекает длительно (в течение десятилетий), с периодическими обострениями. У большинства больных он не нарушают трудоспособности и редко сокращает продолжительность жизни. Однако в ряде случаев возможно развитие осложнений с инвалидизацией больных.

У пациентов с анкилозом тазобедренных суставов используют протезиро-

вание суставов.

АС редко является непосредственной причиной смерти больных. При длительном течении болезни пациенты могут умирать в результате травм позвоночника, осложнений, связанных с длительной терапией НПВС (кровотечение из желудочно-кишечного тракта), амилоидоза почек.

### Реактивный артрит

### 56. Как определить понятие «реактивный артрит»?

Под термином «реактивный артрит» (PeA) понимают синдром, который характеризуется асептическим воспалением суставов, возникающим у лиц — носителей HLA-B27 после мочеполовых или кишечных инфекций. Поражение суставов может сопровождаться конъюнктивитом (реже — иридоциклитом) и поражением кожи (бленорейная кератодермия). Наблюдается также воспалительный процесс в области прикрепления сухожилий и связок к костям — энтезопатии. На поздних стадиях заболевания может возникать сакроилеит и спондилит, в связи с этим PeA относят к группе спондилоартропатий.

Сочетание артрита, уретрита и конъюнктивита ранее нередко обозначалось как синдром Рейтера (по имени немецкого врача Г. Рейтера, описавшего во время Первой мировой войны больного с подобными симптомами, появив-

шимися через несколько дней после дизентерии).

Однако в настоящее время получены более полные данные — как о характере возбудителей, так и о генетическом фоне, на котором развивается этот синдром. Поэтому понятию «реактивный артрит», пришедшему на смену термину «синдром Рейтера», в последние годы отдается предпочтение как более

современному.

Заболевание чаще наблюдается у лиц в возрасте от 18 до 40 лет. Соотношение мужчин и женщин при артрите, развившемся после кишечных инфекций, составляет 1:1; при артрите, развившемся после инфекций, передающихся половым путем, — 9:1. В связи с широким распространением инфекций, передающихся половым путем, а также кишечных инфекций, проблема распознавания, лечения и профилактики PeA имеет практическое значение.

## 57. Каковы этиологические факторы реактивного артрита?

В большинстве случаев РеА развивается у лиц с уретритом или кишечной инфекцией в сроки от нескольких дней до нескольких недель (чаще от 1 до 3 нед.) от начала уретрита или колита. При уретрите основное значение придается *Chlamidia trachomatis*; роль *Ureaplasma urealythica* в развитии РеА окончательно не установлена. Среди возбудителей кишечных инфекций имеют значение микроорганизмы рода *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Campylobacter*.

# 58. Как рассматривается патогенез реактивного артрита?

Между первыми клиническими проявлениями уретрита или кишечных инфекций и первыми признаками поражения суставов проходит от нескольких дней до нескольких недель (чаще 1–3 нед.), что свидетельствует о роли иммунологических факторов в развитии заболевания. Почти 80 % заболевших являются носителями HLA-B27. Установлено, что в синовиальной ткани и жидкости пораженных суставов обнаруживаются антигены возбудителей, которые связаны с развитием PeA — Chlamidia spp., Yersinia spp., Shigella spp., Salmonella spp., однако выделить живого возбудителя из суставов до сих пор не удавалось. В синовии больных с PeA, вызванном Chlamidia trachomatis, обнаружены ДНК и РНК этого возбудителя.

Механизмы взаимодействия инфекции и HLA-B27 в патогенезе PeA изучены недостаточно. Существует предположение, что носительство HLA-B27 приводит к более продолжительной персистенции возбудителя в клетках (важно подчеркнуть, что возбудители PeA проникают в клетки и паразитируют в них). Это может способствовать попаданию инфицированных лейкоцитов в отдаленные от первичного очага участки, в частности в суставы. В синовиальной жидкости больных обнаружены Т-лимфоциты, сенсибилизированные по отношению к антигенам возбудителей тех инфекций, с которыми связано развитие PeA (но в крови эти лимфоциты не находят).

Следует отметить, что во время эпидемии дизентерии, вызванной Shigella flexneri, PeA развивался в среднем лишь у 20 % заболевших дизентерией носителей HLA-B27, что свидетельствует не только о совместной роли в развитии заболевания инфекционного начала и HLA-B27, но, возможно, и других факторов.

# 59. Каков дебют реактивного артрита? Чем характеризуется суставной синдром при этом заболевании?

В типичных случаях в сроки от 1 до 3 нед. от начала уретрита или диареи у больного отмечаются недомогание, а также лихорадка (обычно невысокая). Реже бывают сильная слабость, высокая температура, похудание. Уретрит может наблюдаться и у пациентов с диареей — в пределах 1—2 нед. от ее начала и обычно при отрицательных результатах посева мочи. В таких случаях не всегда легко решить вопрос, с чем связан PeA — с инфекцией мочевых путей или с кишечной инфекцией.

На фоне начальных проявлений заболевания возникают артралгии, миалгии, боли в нижней части спины с иррадиацией в ягодицы и бедра. Обычно поражается только несколько суставов (олигоартрит — поражение 2—4 суставов; олиго — от греч. — приставка со значением «мало», «немного»), при этом для РеА характерно поражение главным образом суставов нижних конечностей — коленных, голеностопных, предплюсневых, плюснефаланговых и межфаланговых. Реже поражаются лучезапястный сустав и суставы кисти. При поражении проксимальных и дистальных межфаланговых суставов один или несколько пораженных пальцев стопы становятся похожими на сосиску (дактилит). Артрит обычно асимметричный, а вовлечение суставов в патологический процесс происходит постепенно — на протяжении дней или недель. Воспалительный процесс в пораженных суставах выражен умеренно, в них преобладают болезненность и ограничение подвижности, однако в коленном суставе может наблюдаться массивный выпот. Боли в спине могут быть связаны с острым сакроилентом и, возможно, с артритом межпозвоночных суставов.

При РеА выражены энтезопатии, то есть поражение мест прикрепления сухожилий и связок к костям. Эти соединения даже в большей степени, чем синовит, являются плацдармом воспалительного процесса. Наблюдается воспаление ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза в месте их соединения с пяточной костью, что сопровождается болями в области пятки и резкой болезненностью при ходьбе. На поздних стадиях заболевания возможна оссификация сухожилий в местах соединения с костями, образование пяточных шпор. Иногда наблюдается воспаление сухожилий межреберных мышц, что приводит к появлению болей, напоминающих плевритические.

Редко может возникать поражение плечевых, локтевых, бедренных суста-

вов и лобкового симфиза.

Клинические признаки сакроилеита наблюдаются у 20–30 % больных, и обычно они возникают позже, чем другие проявления болезни, при этом рентгенологические признаки сакроилеита находят приблизительно у 70 % пациентов с хроническим РеА. Характерен односторонний сакроилеит, но на поздних стадиях болезни он становится двусторонним.

Рентгенологически для РеА, в отличие от ревматоидного артрита, не характерен остеопороз. Могут наблюдаться эрозии суставных поверхностей мелких суставов стопы (реже — кисти), коленных суставов, крестцово-подвздошного сочленения. Наблюдаются явления линейного периостита в области плюснефаланговых и фаланговых суставов, периостальная реакция с формированием шипов в области энтезопатий. Иногда обнаруживаются кальцификация и оссификация сухожилий. Анкилозы пораженных суставов наблюдаются редко.

# 60. Какие клинические проявления, помимо суставного синдрома, наблюдаются при реактивном артрите?

У мужчин, кроме уретрита, часто наблюдается простатит. У женщин нередко развивается цервицит и сальпингит, которые могут иметь хламидийную

природу, но могут быть и асептическими; отмечается также вульвовагинит и пиурия с отрицательными посевами мочи.

Поражение глаз наблюдается часто — типичен конъюнктивит; может возникать иридоциклит. Эти патологические процессы обычно разрешаются в течение недель (реже — месяцев), но при иридоциклите возможен и неблагоприятный исход со значительным снижением остроты зрения.

Поражение слизистых оболочек и кожи. Бывают эрозии на слизистой обо-

лочке рта — обычно поверхностные и быстро заживающие.

Balantidis circinata — небольшие округлые безболезненные язвы на головке полового члена; возможно наслоение вторичной инфекции. У некоторых жен-

щин с РеА развивается язвенный вульвит.

Бленорейная кератодермия наблюдается у 10-15 % больных и характеризуется появлением везикул (на фоне эритематозных пятен) и папул, которые подвергаются ороговению и покрываются коркой. Обычная локализация — подошвы, но описанные поражения могут появляться на пальцах ног, на мошонке и пенисе, на ладонях, на туловище, на волосистой части головы. Во многих случаях эти изменения невозможно отличить от пустулезного псориаза. Бленорейная кератодермия может быть особенно распространенной у лиц с иммунодефицитом.

Ногти у многих больных с РеА утолщаются, становятся жесткими, возникает подногтевой гиперкератоз; в результате ногти приподнимаются над

ногтевым ложем, выражены явления онихолиза.

Поражения сердца наблюдаются приблизительно у 10 % больных с затяжным течением РеА. Они заключаются в нарушении АВ-проводимости различной степени (вплоть до полной АВ-блокады), что связывают с развитием миокардита. В результате аортита возникает фиброз и утолщение створок аортального клапана; это может вызвать аортальную регургитацию. Клинические проявления аортальной недостаточности обнаруживаются у больных с хроническим течением РеА через много лет после начала заболевания.

Как было отмечено, большая часть больных РеА обладает HLA-B27, однако примерно у 20-30 % больных этот маркер не обнаруживается. Имеются наблюдения, что поражение суставов позвоночника, развитие кардита и иридоциклита наблюдаются преимущественно у тех больных РеА, которые явля-

ются носителями НLА-В27.

# 61. Каковы диагностические критерии реактивного артрита?

#### Основные

## 1. Клинические:

- развитие артрита через 1-3 нед. после начальных проявлений уретрита, цервицита или диареи; конъюнктивит и/или иридоциклит;
- асимметричный олигоартрит, преимущественно нижних конечностей;
- дактилит пальцы на руках (реже на ногах) в форме сосисок;
- боли в области пятки или другие проявления энтезопатии;
- изъязвления в области гениталий.

- 2. Инструментально-лабораторные:
  - рентгенологические признаки сакроилеита;
  - носительство HLA-B27.

#### Дополнительные:

- боли в области спины, связанные со спондилитом;
- боли в области ягодиц:
- семейный анамнез (наличие РеА у других членов семьи).

### 62. Какова роль лабораторных исследований при реактивном артрите?

Для выявления хламидиоза исследуют мазки из уретры и шейки матки; применяется ДНК-диагностика хламидиоза (моча на ПЦР). Проводится обследование для выявления возбудителей кишечных инфекций (Shigella spp., Salmonella spp. и др.).

У больных РеА наблюдается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, уско-

ренная СОЭ, нарастание уровня СРБ.

При исследовании синовиальной жидкости обнаруживаются признаки неспецифического воспаления и нередко — макрофаги с вакуолями, которые могут содержать фрагменты ядерного вещества и даже фагоцитированные лимфоциты. Подобные клетки, однако, могут обнаруживаться и при других заболеваниях суставов.

При типичной клинической картине в исследовании HLA-B27 нет необходимости. В то же время при затянувшемся течении заболевания и его рецидивах информация о наличии у больного этого маркера может иметь прогностическое значение в плане развития спондилита, иридоциклита, кардита.

При нетипичной клинической картине отсутствие HLA-B27 дает основа-

ние усомниться в диагнозе РеА.

У пациентов с PeA, которым предполагается применять преднизолон, метотрексат или азатиоприн, необходимо исключить ВИЧ-инфекцию, так как перечисленные препараты подавляют иммунный ответ, что может способствовать переходу ВИЧ-инфекции в развернутую стадию.

# 63. Каковы течение и исходы реактивного артрита?

РеА — заболевание, которое нередко приобретает хроническое течение. У большинства пациентов после начала болезни лихорадка и проявления артрита держатся от нескольких недель до нескольких месяцев; в последнем случае прогноз определяется возрастом и полом больного, характером вызвавшей артрит инфекции, носительством HLA-B27. В целом прогноз хуже при инфекциях мочевыводящих путей, чем при кишечных инфекциях, а также при наличии HLA-B27.

У мужчин сакроилеит протекает более тяжело, чем у женщин.

Ранняя и энергичная антиинфекционная терапия может способствовать улучшению прогноза PeA при хламидиозе; при PeA, вызванном кишечными инфекциями, результаты такой терапии были менее обнадеживающими.

В целом почти у половины больных РеА наблюдают рецидивы заболевания, у трети пациентов развивается хронический артрит или сакроилеит (реже — спондилит с ограничением подвижности позвоночника), часто инвалидизирующие пациентов. Следует подчеркнуть, что инвалидизация может быть результатом не только собственно артрита, но и энтезопатий, приводящих к фиброзу, обызвествлению связок и сухожилий, образованию шпор; особенно часто больные жалуются на упорные боли в области ахиллова сухожилия и боли при нагрузке на пятку, ограничивающие способность к передвижению.

64. От каких заболеваний необходимо дифференцировать реактивный артрит? Как проводится дифференциальная диагностика реактивного артрита с ревматизмом, гонококковым и псориатическим артритом?

При дифференциальной диагностике необходимо иметь в виду поражения суставов, возникающие у больных ревматизмом, гонореей, псориазом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, а также ревматоидным артритом. В местностях, в которых распространены клещи вида *Ixodes* (значительные территории России, включая Ленинградскую область), следует иметь в виду артрит при Лаймской болезни (клещевой Лайм-боррелиоз).

РеА может наблюдаться у детей и подростков, то есть в том возрасте, когда чаще всего встречается ревматизм. Однако при ревматизме имеют место предшествующий фарингит, повышение титра антистрептококковых антител, поражаются крупные суставы как верхних, так и нижних конечностей, отсутствуют энтезопатии, наблюдается отчетливая положительная динамика при назначении НПВС с полным восстановлением функции суставов.

Гонококковый артрит обычно встречается в возрасте до 40 лет, чаще у женщин, чем у мужчин; у больных наблюдается гнойный уретрит. При диссеминации гонококковой инфекции появляется лихорадка, ознобы, возникает необильная сыпь на туловище и разгибательных отделах конечностей в виде папул, быстро превращающихся в пустулы с геморрагическим содержимым. Наблюдаются мигрирующие полиартралгии, явления тендосиновита в области коленных, голеностопных суставов, суставов кисти и стоп или явления мигрирующего артрита в этих суставах. Реже возникает гнойный моноартрит — обычно коленных суставов (но возможен также моноартрит тазобедренного, голеностопного или лучезапястного суставов).

При условии адекватной антибактериальной терапии больные, как правило, полностью выздоравливают.

Дифференциальная диагностика PeA и гонококкового артрита может быть затруднена, так как 20–50 % лиц с уретритом имеют положительные лабораторные тесты и на гонорею, и на хламидиоз. Быстрое выздоровление после

антибактериальной терапии свидетельствует в пользу гонококковой природы

артрита.

При псориазе артрит развивается у 15–20 % больных, и поражению суставов обычно предшествует псориатическое поражение кожи. Псориатический артрит развивается постепенно, обычно асимметричный, поражаются преимущественно суставы верхних конечностей. Реже может наблюдаться поражение коленных, тазобедренных и голеностопных суставов. Вследствие дактилита пальцы могут приобретать форму сосисок. Отмечаются выраженные изменения ногтей (онихолиз, точечные вдавления), возможно развитие коньюнктивита, иридоциклита.

У больных псориазом может наблюдаться тяжелый мутилирующий артрит с вовлечением всех пальцев кисти, а также симметричный полиартрит, не от-

личающийся по клинической картине от ревматоидного.

Примерно у трети больных с псориазом развивается сакроилеит и спондилит, однако, в отличие от больных с анкилозирующим спондилитом, у пациентов с псориазом преобладающим является все же синдром поражения суставов. У таких больных наблюдаются энтезопатии — по клиническим проявлениям они напоминают энтезопатии у больных с PeA. Примерно 50 % этих пациентов являются носителями HLA-B27.

В некоторых случаях артрит предшествует псориазу, что затрудняет диагностику. Полагают, что у таких больных псориаз ранее мог быть не распознан ввиду малозаметности проявлений (волосистая часть головы, область пупка, гениталий).

65. Как проводится дифференциальная диагностика между реактивным артритом, ревматоидным артритом, артритом при хронических заболеваниях кишечника и Лайм-артритом?

Артрит при хронических заболеваниях кишечника может напоминать PeA. У ряда таких больных наблюдается асимметричный олигоартрит, причем имеется параллелизм между обострениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита и развитием или рецидивами артрита.

Выделяют группу больных с сакроилентом; около половины из них явля-

ются обладателями НLА-В27.

В некоторых случаях разграничение между PeA, возникшим в результате кишечной инфекции, и артритом при хронических заболеваниях кишечника представляет значительные трудности, так как у больных PeA (даже если он развивается на фоне уретрита) нередко обнаруживают эндоскопические и гистологические признаки колита. Выделение у больных Shigella spp., Salmonella spp. и других возбудителей кишечных инфекций, предшествующих возникновению PeA, может оказать помощь в дифференциальной диагностике.

Ревматоидный артрит начинается чаще в возрасте 20—40 лет (хотя может наблюдаться в любом возрасте), среди заболевших преобладают женщины. Заболевание развивается постепенно, появляются недомогание, лихорадка, похудание, утренняя скованность; артрит симметричный, с поражением мелких суставов (пястно-фаланговых, плюснефаланговых, проксимальных

межфаланговых), со временем вовлекаются и крупные суставы. Сухожилия и связки обычно не поражаются, сакроилеит и спондилит не встречаются, энтезопатии нехарактерны, выражен околосуставной остеопороз. Возможны внесуставные проявления, которые включают ревматоидные узлы, плеврит, перикардит, васкулит. У  $^{3}/_{4}$  больных определяется ревматоидный фактор в сыворотке крови. Обнаружена связь заболевания с носительством HLA-DR4 (HLA-Dw4 и HLA-Dw14). Облегчает диагностику определение антител к ССР.

Артрит при Лаймской болезни представляет собой позднее проявление заболевания — от нескольких месяцев до нескольких лет после начала болезни (3-я стадия болезни), и по клинической картине и течению похож на PeA. Возбудитель болезни — Borrelia burgdorferi, переносится клещами рода Ixodes. Характерны артралгии, миалгии, периферические энтезопатии, на фоне которых возникает олигоартрит с поражением крупных суставов, протекающий волнообразно — на протяжении месяцев и лет, с постепенным затуханием. Может развиться хронический артрит, приводящий к стойкому нарушению функции суставов — у этих пациентов повышена частота HLA-DR4. Тесты на ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела отрицательны. Диагноз основан на анамнезе — указания на пребывание в лесу (иногда в лесопарке в черте города) с апреля по октябрь, на укус клеща и на предшествующие признаки заболевания — мигрирующая эритема, поражение сердца, нервной системы. В крови обнаруживаются специфические антитела по отношению к возбудителю.

Лайм-артрит во многих случаях хорошо поддается антибактериальной терапии, но у ряда больных она неэффективна (это также связано с носительством HLA-DR4); таким пациентам назначаются НПВС, возможно внутрисуставное введение кортикостероидов и синовиэктомия.

# 66. Каковы принципы лечения больных с реактивным артритом?

Лечение больных с PeA осуществляется по следующим направлениям. Режим. Больным с PeA следует избегать длительного постельного режима, что позволяет предупредить развитие тугоподвижности суставов.

Этиотропная терапия. Должна проводиться всем пациентам, у которых выделены возбудители уретрита или кишечной инфекции, связанные с развитием PeA.

При хламидиозе назначают полусинтетическое производное тетрациклина — доксициклин 0,1 г 2 раза в день в течение 3 мес. Возможно использование тетрациклина — 0,25 г 4 раза в день. В случае острого хламидиоза это лечение может сократить время выздоровления от артрита; при хроническом хламидиозе результат такого лечения менее определенный. Тетрациклин обладает коллагенолитическим действием и подавляет активность металлопротеиназ, что также может способствовать его лечебному эффекту при PeA.

При кишечных инфекциях рекомендуют ко-тримоксазол (комбинация триметоприма и сульфаметоксазола) или хинолоны на протяжении 2 нед., но эта терапия на течение артрита заметно не влияет.

Другие методы. Включают прежде всего применение НПВС. Используют индометацин 25–50 мг 4 раза в день и другие НПВС. Прежде чем судить об эффекте этих препаратов, необходимо применять их в терапевтической дозе в течение месяца; отмену их производят путем постепенного снижения дозы.

При энтезопатиях, например болях в области ахиллова сухожилия и при нагрузке на пятку, можно использовать местные инъекции кортикостероидов.

У больных с затяжным течением артрита и при отсутствии эффекта от вышеперечисленного добавляют сульфасалазин в дозе 1 г 2 раза в сутки; улуч-

шение обычно наступает в срок от 2 до 6 мес.

Пациентам с упорно не стихающим артритом может быть назначен преднизолон в дозе 20—40 мг/сут, однако при этом редко отмечается значительное улучшение. Таким больным предпочтительнее терапия метотрексатом в дозе 7,5—15 мг 1 раз в неделю; при достижении ремиссии переходят на поддерживающую дозу. Эффективен также азатиоприн в суточной дозе 1—2 мг/кг массы тела. При планировании лечения цитостатиками и иммуносупрессорами следует убедиться, что у больного нет ВИЧ-инфекции, при которой эти лекарства противопоказаны.

Имеются указания на то, что у больных с рефрактерным РеА могут вызвать улучшение препараты, подавляющие активность фактора некроза опу-

холей, в частности этанерцепт и инфликсимаб.

Препараты золота, пеницилламин и противомалярийные препараты при

РеА неэффективны.

*Бленорейную кератодермию* лечат с помощью применяемых местно кортикостероидов и кератолитических средств. Более упорные проявления обычно уступают действию метотрексата.

Коньюнктивит часто разрешается самопроизвольно, но если он вызван

хламидиями, требуется местное применение антибиотиков.

Иридоциклит лечат с применением кортикостероидов местно.

У больных РеА, имеющих *ВИЧ-инфекцию*, можно применять НПВС, фенилбутазон и сульфасалазин. У них часто наблюдается тяжелое поражение кожи; имеется указание на положительный эффект в таких случаях антиретровирусного препарата зидовудина.

## 67. В чем заключается профилактика реактивного артрита?

Считают, что раннее лечение хламидийного уретрита с помощью тетрациклинов может предупреждать развитие PeA. Профилактическая роль антибактериального лечения в отношении PeA, который развился на фоне кишечных инфекций, не доказана.

## Псориатический артрит

# 68. Как охарактеризовать понятие "псориатический артрит"?

Псориатический артрит (ПА) — одна из форм серонегативных спондилоартропатий, тесно ассоциированная с кожным псориазом. До середины XX века ПА рассматривался как вариант течения ревматоидного артрита. Лишь с открытием ревматоидного фактора он был выделен в отдельную нозологическую форму, характеризующуюся отрицательными тестами на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Заболевание возникает в молодом возрасте и одинаково часто поражает мужчин и женщин. Частота ПА у ближайших родственников больных увеличена. Существует ассоциация ПА с определенными локусами антигенов гистосовместимости (HLA-B13, B17, B57, Cw6 и др.). У пациентов с преимущественным поражением позвоночника выявлена связь с локусом HLA-B27.

ПА протекает с периодическими обострениями, в период которых пациенты обычно не испытывают сильных болей, однако со временем, чаще у пожилых женщин, может развиться серьезная функциональная недостаточность периферических суставов и иммобилизация позвоночника, что приводит к снижению качества жизни и даже к инвалидизации.

# 69. Что известно об этиологии и патогенезе псориатического артрита?

Возникновение ПА обусловлено взаимодействием внешних (средовых) и генетических факторов. Из первых следует отметить роль травматизации и инфекции. Для кожного псориаза типичным является феномен Кёбнера — возникновение псориатических элементов на травмированном участке кожи. У ряда больных ПА встречается аналогичный глубокий феномен Кёбнера — появление симптомов артрита, дактилита, энтезита после соответствующей травмы.

У детей обнаружена взаимосвязь псориаза с перенесенной стрептококковой инфекцией (ангиной или фарингитом). У больных псориазом и ПА в крови достоверно чаще обнаруживается повышенная концентрация антител к антигенам стрептококков группы А. По некоторым данным, титр противостафилококковых антител также может быть повышен.

Ĥезависимым фактором риска ПА является также ожирение, способствующее и большей нагрузке на суставы, и хроническому воспалительному процессу вследствие выработки жировой тканью провоспалительных цитокинов.

С другой стороны, считается установленным, что существенное значение имеют особенности врожденного иммунного ответа, приводящие к активации фактора некроза опухоли (ФНО), кератиноцитов, нейтрофилов, моноцитов и ряда других клеток, опосредующих запуск воспалительного процесса в эпидермисе и в суставах.

Основным провоспалительным цитокином является ФНО-альфа, повышенная концентрация которого обнаруживается в синовиальной жидкости, синовиальной мембране и коже больных ПА. Концентрация других цитокинов, включая интерлейкины IL-1, IL-8, IL-15, также нередко оказывается повышенной.

Приобретенный иммунный ответ опосредует дальнейшее прогрессирование заболевания через CD8+ Т-лимфоциты — основные Т-клетки синовиальной жидкости, тесно связанные с антигенами гистосовместимости (HLA). Тем не менее, их роль в возникновении ПА далеко не единственна. Соответствующие локусы (HLA-B27, Cw6 и др.) обнаруживаются не более чем у 50 % больных ПА, что, очевидно, указывает на существование еще не раскрытых патогенетических механизмов. Обсуждается роль трансформирующего фактора роста (ТФР-бета), ФНО-SF11, сосудистого эндотелиального фактора, интерлейкинов 12, 17 и 23 и ряда других.

Таким образом, травма или инфицирование у генетически предрасположенных людей приводят к специфическому аутоиммунному процессу, кото-

рый и обуславливает развитие ПА.

### 70. Какова патоморфология псориатического артрита?

По существующим представлениям, первичные патологические изменения происходят в коже. По мнению некоторых клиницистов, они могут локализоваться в кишечнике или — по аналогии с анкилозирующим спондилитом, в энтезисах. В них развивается воспалительный процесс, который через выработку ФНО способствует пролиферации и дифференцировке предшественников остеокластов и их последующей активации. Это приводит к развитию остеопении. В местах резорбции кости обнаруживаются многоядерные остеокласты. Механизмы дальнейших стадий пока мало изучены.

Гистологические изменения представляют собой пролиферативный синовит, напоминающий картину ревматоидного артрита. В синовиальной оболочке обнаруживаются участки лимфоцитарной, моноцитарной и плазмоклеточной инфильтрации. Затрагиваются суставной хрящ и эпифизарные отделы костей. Нередки эрозивные изменения и остеолизис. Особенностью является выраженная васкуляризация синовиальной системы, видимая даже на макроскопическом уровне, с развитием васкулитов со значительным утолщением сосудистых стенок, их инфильтрацией воспалительными клетками и отеком эндотелия.

## 71. Каковы клинические проявления псориатического артрита?

Встречаемость ПА у пациентов с псориазом значительно варьирует (5—40 %), что объясняется не только популяционными различиями, но и особенностями диагностических критериев, используемых ревматологами в разных странах, а также общим уровнем развития в них медицинской помощи. В России ПА регистрируется у 5—7 % больных с псориазом.

Симптомы артрита обычно возникают либо параллельно с появлением кожных элементов псориаза, либо позже в различные сроки, от нескольких недель до 10 лет. Кожные проявления могут быть не только распространенными, но и локализованными, ограниченными разгибательной поверхностью коленных и локтевых суставов, околопупковой областью, волосистой частью головы, реже — молочными железами, ягодичными и паховыми складками.

Возможно изолированное поражение ногтей. Как правило, ногти мутнеют, утолщаются и делаются ломкими. На них появляются поперечные и продольные бороздки, точечные углубления (симптом «наперстка»), гиперкератоз. В ряде случаев ногти могут истончаться и атрофироваться (онихолизис).

Лишь в 15–20 % случаев ПА развивается раньше дерматоза, иногда на несколько лет, что существенно затрудняет диагностику.

Для ПА характерно постепенное начало. Болевой синдром обычно выражен весьма умеренно. Типично, что даже при явных признаках местного воспаления пациенты предъявляют жалобы на боли в пораженных суставах малой или средней интенсивности.

Чаще всего болезнь дебютирует моноолигоартритом крупных суставов, коленного или голеностопного. Иногда вовлекается и тазобедренный сустав. При этом типична выраженная асимметрия поражения, то есть развитие гонита и/или тарзита, а в последующем и коксита на одной конечности — «осевого поражения».

Артрит обычно сопровождается энтезитом, проявляющимся болями в местах прикрепления сухожилий к костям. Энтезит может локализоваться в области подошвенной фасции, в местах прикрепления ахиллова сухожилия и сухожилий у коленных или реже у плечевых и тазобедренных суставов.

Возможно развитие тендинита и теносиновита, в первую очередь в ахилловом сухожилии или сухожилии локтевого разгибателя запястья. Клинические проявления при этом не ярки и могут даже отсутствовать, однако со временем на сухожилиях формируются узелки, отрицательно сказывающиеся на двигательной функции.

Более чем в половине случаев выявляется сакроилеит, иногда асимптомный, но в ряде случаев клинически напоминающий анкилозирующий спондилит. Пациенты жалуются на тупые боли в пояснице, крестце и ягодицах, скованность в пояснице по утрам. В дальнейшем возможно вовлечение межпозвоночных суставов по всему позвоночнику вплоть до шейного отдела, с развитием ограничения подвижности. При этом нередко затрагиваются крестцово-подвздошное и межпозвоночные соединения только с одной стороны. В случае двустороннего поражения выражена его асимметрия. Боли и ограничение подвижности позвоночника невелики, существенно меньше, чем у больных с анкилозирующим спондилитом.

Существенно реже заболевание поражает дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп, что, как правило, сочетается с характерными изменениями ногтей. Поражение нередко множественное, но возможен и асимметричный моноолигоартрит. В дальнейшем типично вовлечение проксимального межфалангового и пястно-фалангового суставов одного и того же пальца (пальцев) — «осевое поражение»,

Суставы делаются припухлыми, умеренно болезненными. Кожа над ними изменена — от покраснения до багрово-синюшного цвета. В последующем в воспалительный процесс вовлекаются сухожильные влагалища и сухожилия сгибателей — возникает дактилит. Выражена отечность всех тканей, вследствие которой пальцы стоп, реже кистей, приобретают характерный сосискообразный вид, сохраняющийся даже в период ремиссии при полном отсутствии болей — «синдром толстого пальца».

Деформации развиваются постепенно. Типична асимметричность поражения на одной и той же конечности, развитие эрозий и подвывихов суставов в разных направлениях, а также сгибательных и разгибательных контрактур.

С течением времени в процесс вовлекается все больше суставов, асимметрия пропадает, и ПА может принимать вид полиартрита с поражением как осевого скелета, так и периферических суставов, иногда затрагивающего даже височно-челюстное соединение.

В редких случаях наблюдается мутилирующая форма ПА, при которой болезнь приобретает злокачественное течение с быстрым разрушением суставных поверхностей. Мутилирующая форма может встречаться при поражении любых групп суставов, но несколько чаще отмечается при дистальном поражении. У таких пациентов происходит укорочение фаланг вследствие прогрессирующего остеолизиса, появляются многочисленные подвывихи суставов с последующим развитием анкилозов. Пораженные пальцы приобретают характерную редискообразную форму.

### 72. Каковы внесуставные проявления псориатического артрита?

Из внесуставных проявлений наиболее часто встречается *поражение глаз* (ирит, увеит) и *уретрит*, характерные для всей группы серонегативных спондилоартропатий, однако при ПА они встречаются реже и протекают благоприятно, зачастую совсем бессимптомно. Ирит описан и у больных псориазом без ПА.

Внутренние органы бывают поражены только в тяжелых случаях, что обычно наблюдается у молодых мужчин в возрасте до 35 лет. У них, как правило, имеет место более тяжелый (пятнистый или эритродермический) вариант кожных проявлений, в ряде случаев осложняющийся присоединением вторичной инфекции с развитием пустулезной формы псориаза. Заболевание может сопровождаться высокой лихорадкой, ознобами и потливостью. Иногда выявляется усиленное выпадение волос. Суставной синдром при этом проявляется полиартритом с выраженным местным отеком и сильными болями, возможно развитие амиотрофии.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы нечасто и носит характер миокардита и/или аортита. Пульс учащен. Границы сердца расширены. Выслушивается ослабление I тона и систолический шум на верхушке. Вероятно появление аритмий и нарушений проводимости по типу AV-блокад. Вследствие аортита встречается расширение корня аорты и клапанного кольца аортального клапана, сходное с таковым у больных анкилозирующим спондилитом.

Со стороны *желудочно-кишечного тракта* могут проявиться симптомы неспецифического колита — в виде болей в животе, больше в левой подвздошной области и по левому фланку, учащенного стула с примесью крови и слизи, ложных позывов на дефекацию, потери аппетита и снижения веса.

Крайне редко на пике активности возможно возникновение клинической картины гломерулонефрита, гепатита, гепатолиенального синдрома, лимфаденопатии с преимущественным увеличением паховых лимфатических узлов, остающихся безболезненными при пальпации. Затяжное течение может способствовать развитию амилоидоза почек.

При высокой степени активности у отдельных больных описаны периферические невриты и энцефалопатия, сопровождающаяся бредом и эпилептиформными припадками.

# 73. В чем состоят рентгенологические изменения при псориатическом артрите?

Рентгенологические изменения дистальных суставов характеризуются околосуставной пролиферацией с образованием костных разрастаний (остеофитов) у основания и верхушек фаланг, а в ряде случаев краевых эрозий эпифизов, напоминающих картину ревматоидного артрита. Для мутилирующей формы характерен процесс остеолизиса.

Рентгенологическая картина сакроилеита при ПА напоминает анкилозирующий спондилит, однако изменения выражены в меньшей степени. Процесс, сначала односторонний, позже распространяется на оба крестцово-подвздош-

ных соединения и может заканчиваться их анкилозом.

Поражение позвонков также очень похоже на анкилозирующий спондилит — возможно формирование паравертебральной оссификации и даже костных перемычек между отдельными позвонками — синдесмофитов.

# 74. Как изменяются лабораторные показатели при псориатическом артрите?

Специфической лабораторной диагностики ПА не существует. Во многих легких и среднетяжелых случаях лабораторные показатели остаются неизмененными. При высокой активности отмечается умеренное ускорение СОЭ до 30 мм/ч, повышение уровня СРБ, появляются умеренный лейкоцитоз и нормохромная анемия. В синовиальной жидкости определяются воспалительные изменения — цитоз с преобладанием нейтрофилов, снижение ее вязкости с формированием рыхлого муцинового сгустка. Ревматоидный фактор в крови не определяется. Антиген HLA-B27 обнаруживается не более чем в половине случаев.

### 75. На чем основан диагноз псориатического артрита?

Диагностические критерии ПА в разных странах мира несколько отличаются. Их анализ позволяет выделить ряд общепринятых.

1. Наличие псориаза (особенно псориатического поражения ногтей), выявленного при осмотре (или анамнестически), а также отягощенный семейный анамнез по псориазу у родственников 1-й, 2-й степени родства.

2. Поражение дистального межфалангового сустава с дальнейшим вовлечением проксимального и пястно- или плюснефалангового сустава одного и того же пальца и развитием дактилита.

3. Серонегативность по ревматоидному фактору.

 Околосуставная оссификация с формированием остеофитов, выявляемая рентгенологически.

Наибольший диагностический вес имеет первый критерий. Его отсутствие крайне затрудняет диагностику. Для диагноза достаточно сочетания 1-го критерия с любым другим. Их чувствительность и специфичность в этом случае превышает 90 %. Серопозитивность по ревматоидному фактору (примерно

5 % больных с ПА) требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом.

### 76. Каковы принципы лечения псориатического артрита?

Необходимо лечение кожных проявлений с местным использованием глюкокортикоидных мазей, препаратов витаминов D и A, ультрафиолетового облучения при «зимних» формах псориаза. Больному рекомендуется снизить вес и нагрузку на пораженные суставы, изменить характер питания. Диета больного псориазом должна быть ограничена по калоражу и включать больше отварных продуктов и растительной клетчатки, меньше кислых продуктов, мяса, алкоголя, сыров, кофе, шоколада, орехов, бобовых и сладкого. Рекомендуется выпивать по 2,0—2,5 л жидкости в день. Важно выявлять продукты, вызывающие обострение у конкретного больного, и в дальнейшем полностью исключать их из употребления.

Положительным эффектом обладают физиотерапия и лечебная физкультура. Показаны психотерапевтические сеансы. Необходимо следить за своевременным назначением средств реабилитации и ортопедической коррекции.

Медикаментозно при легких формах ПА используются НПВС (диклофенак, индометации). При недостаточной эффективности первого назначенного

препарата следует попробовать другой.

В более тяжелых случаях используются иммунодепрессанты. В качестве базового противовоспалительного средства обычно назначается метотрексат в дозе 7,5—15 мг/нед., а при его непереносимости — лефлуномид в дозе 20 мг/сут или сульфасалазин по 2 г/сут. При сочетании с тяжелыми поражениями кожи к терапии добавляют циклоспорин по 200 мг/сут. Названные препараты обычно малоэффективны у больных с сакроилеитом и преимущественным поражением позвоночника.

Высокую эффективность показывают вещества, ингибирующие действие ФНО (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и др.), но применение препаратов этой группы существенно ограничивается их высокой стоимостью, и они назначаются только при высокой степени активности ПА и неэффективности лечения базовыми средствами.

Перспективными представляются и недавно появившиеся ингибиторы действия иных факторов воспаления, в частности интерлейкинов 12 и 23

(устекинумаб), интерлейкина 17А (секукинумаб).

Использование иммуносупрессоров, особенно первых поколений, всегда в той или иной степени сопряжено с риском возникновения явлений гепато- и нефротоксичности, гематологических нарушений, вторичных инфекций, ухудшения течения хронической сердечно-сосудистой патологии и других нежелательных эффектов. В связи с этим при их назначении обязательным является регулярный контроль клинического анализа крови, общего анализа мочи, печеночных ферментов, креатинина и ЭКГ.

## 77. Каков прогноз при псориатическом артрите?

ПА протекает длительно и относительно благоприятно. Пациенты не сильно страдают от болей. Однако при прогредиентном течении ПА может служить

причиной снижения суставной функции и дальнейшей инвалидизации. Такой вариант особенно типичен для пожилых женщин.

ПА обычно не является непосредственной причиной смерти, хотя, как и другие ревматические заболевания, он является фактором риска ряда жизнеугрожающих состояний: амилоидоза, прогрессирования ИБС и, как следствие приема НПВС, желудочно-кишечных кровотечений.

## Остеоартроз

### 78. Как определить понятие «остеоартроз»?

ОА — самый распространенный вид поражения суставов, часто наблюдается у лиц пожилого возраста. В основе заболевания лежит нарушение структуры и функции суставного хряща, при этом поражаются суставы, несущие наибольшую нагрузку (тазобедренный, коленный, шейные и поясничные межпозвоночные, межфаланговые кистей и некоторые другие). Помимо фактора нагрузки на сустав, большое влияние на развитие ОА имеют травма, воспалительные заболевания суставов, нарушения метаболизма (вторичный ОА).

ОА проявляется болями, деформацией и нарушением функции суставов. Частота клинических проявлений ОА нарастает с возрастом, причем у женщин он развивается чаще, чем у мужчин. У лиц 60 лет и старше ОА тазобедренного или коленного сустава является основной причиной трудностей при передвижении, часто даже в пределах дома.

В процессе развития ОА в поврежденном хряще наблюдается активация металлопротеиназ и нарастает продукция провоспалительных цитокинов, что может приводить в ряде случаев к развитию синовита — в связи с этим в зарубежных руководствах используют термин не «остеоартроз», а «остеоартрит». Иногда в качестве синонимов остеоартроза применяют термины «дегенеративное заболевание суставов» или «дегенеративная артропатия».

# 79. Каковы данные о роли возраста и наследственных влияний при остеоартрозе?

Частота клинических и рентгенологических признаков ОА нарастает с возрастом: около 1 % у лиц младше 30 лет, почти 10 % у лиц около 40 лет и свыше 50 % у лиц старше 60 лет.

OA межфаланговых суставов кисти часто встречается в возрасте старше 70 лет.

Роль наследственных факторов при ОА весьма значительна. В половине случаев ОА тазобедренных суставов и суставов кисти обнаруживается не только у больного, но и у его близких родственников. В то же время для ОА коленных суставов эти цифры ниже — около 30 %. Обнаружены мутации генов, которые играют роль в поддержании нормальной структуры хряща (ген FRZB), что объясняет высокий риск ОА тазобедренного сустава у женщин.

Частота преимущественной локализации ОА различается в отдельных популяциях. Например, в Китае ОА тазобедренных суставов встречается нечасто, в то время как ОА коленных суставов является основной проблемой. Однако этнические различия могут указывать не только на роль наследственных факторов, но и на воздействие среды обитания.

# 80. Каковы факторы риска остеоартроза?

### Факторы риска остеоартроза:

- Пожилой возраст
- Женский пол

  - Наследственная предрасположенность
    Травмы сустава
    Хронические перегрузки сустава (профессия, спорт)

  - ОжирениеВрожденная патологияПредшествующий артрит
  - Эндокринные и метаболические нарушения.

# 81. Как представлена классификация остеоартроза?

Первичный ОА. Чаще всего поражаются межфаланговые суставы кисти, запястно-пястный сустав большого пальца, тазобедренный и коленный суставы, первый плюснефаланговый сустав и суставы шейного и поясничного отделов позвоночника.

делов позвоночника. Вторичный ОА. Развивается в любых суставах как следствие интра- или экстраартикулярных факторов:

- Травмы, операции на суставах.
  - Дисплазии (хрящевые, костные, суставные).
- Воспалительные заболевания суставов (инфекционный артрит, ревматоидный артрит и др.).
  - Метаболические нарушения:
- подагра, пирофосфатная артропатия;
  - гемохроматоз, охроноз (алкаптонурия).
  - Эндокринные заболевания:
    - сахарный диабет;
  - акромегалия;
  - гипотиреоз;
  - гиперпаратиреоз.

# 82. Какова патоморфология остеоартроза?

Основные стадии развития ОА представлены В. В. Серовым и С. П. Лебедевым, а также Ф. Беренбаумом следующим образом.

На 1-й стадии при микроскопии находят отек внеклеточного матрикса, микротрещины в хряще. Появляются шероховатости по краям суставного хряща, разволокнение его ткани, в поверхностных зонах уменьшается содержание протеогликанов, среди которых особую роль играет аггрекан-белок. В его структуру входят гликозаминогликановые цепи, удерживающие воду. Участки пролиферации хондроцитов чередуются с зонами их потери (кластеризация).

На 2-й стадии микротрещины углубляются, в хряще формируются вертикальные щели, вокруг них и на поверхности хряща наблюдают группы хондроцитов. На суставной поверхности образуются узуры и бугры. Появляются костные разрастания — остеофиты. Содержание гликозаминогликанов во всех участках хряща уменьшается. Обнаруживаются хондроциты с пикнотическими ядрами. Происходят изменения в субхондральной части кости — субхондральный склероз.

На 3-й стадии хрящ фрагментируется, иногда исчезает, обнажается субхондральная кость, на которой появляются вмятины, усиливается субхондральный склероз. Внутрисуставные связки и складки суставной сумки утолщены. Суставы деформируются. Резко уменьшается количество внутрисуставной жидкости.

У больных с ОА может развиться воспаление синовиальной оболочки. Обычно это синовит с малой активностью. Однако у ряда больных происходит диффузное воспаление синовия — подобное по выраженности тому, что наблюдают при ревматоидном артрите. Способствует развитию синовита активация фагоцитов, поглощающих частички хряща и кости с пораженной суставной поверхности, увеличенный синтез цитокинов хондроцитами, а также раздражающее действие кристаллов пирофосфата кальция и гидроксиапатита, освобождающихся при распаде хряща. Имеются свидетельства о формировании при ОА иммунных комплексов, содержащих продукты распада хряща в качестве антигенов.

Гистологически синовит при OA характеризуется наличием инфильтрации лимфоцитами, плазмоцитами и гистиоцитами.

У больных ОА периодически наблюдается воспаление синовиальной оболочки околосуставных сухожилий. Клинически такой бурсит может быть причиной упорного болевого синдрома, например, вертельный бурсит в области тазобедренного сустава или гусиный бурсит в области коленного сустава.

# 83. Каковы представления о патогенезе остеоартроза?

1. В результате действия повреждающих факторов на хрящ (среди них решающую роль играет механическая нагрузка) наблюдается митозы хондроцитов и их очаговые скопления — кластеризация. Метаболическая активность таких кластеров высокая, причем их катаболическая активность превышает синтетическую, что приводит к истощению протеогликанов в матриксе, окружающем хондроциты. Вследствие повреждения коллагенового матрикса происходит сморщивание хряща, теряется его эластичность и увеличивается ранимость. Хондроциты в основании хряща подвергаются апоптозу.

Активированные хондроциты, а также синовиоциты синтезируют провоспалительные цитокины, среди которых особое значение придается IL-1, под влиянием которого активируются матриксные металлопротеиназы, играю-

щие основную роль в разрушении хряща.

2. По мере фрагментации и затем потери хряща происходят изменения в субхондральных участках кости. Под влиянием цитокинов и фаторов роста активируются остеокласты и остеобласты с образованием жесткого и утолщенного субхондрального плато. Метаболизм субхондральной кости может быть усилен также вследствие микротравм кости в процессе повреждающей механической нагрузки.

3. По краям сустава — вблизи участков гибели хряща — появляются остеофиты, которые представляют собой зоны новообразованного хряща, подвер-

гающиеся со временем кальцификации.

### 84. Чем характеризуются клинические проявления остеоартроза?

При ОА сустав не всегда поражается целиком, как это бывает при воспалительных артропатиях (например, ревматоидном артрите). Так, при ОА коленного сустава чаще всего страдают медиальный тибиофеморальный и пателлофеморальный участки, а в тазобедренном суставе — верхний отдел. При расспросе больной может обращать внимание врача на один (или два сустава), но при обследовании можно обнаружить поражение и других суставов.

Самая частая жалоба больных ОА — боли. Боль обычно появляется при движении, а после прекращения нагрузки постепенно утихает. Боли при вставании, приседании и ходьбе — в коленном и тазобедренном суставах; при выполнении ручной работы — в суставах кистей. Боль обычно наблюдается (или преобладает) в одном суставе (колено или бедро), постепенно усиливается и возникает даже при незначительных нагрузках, при изменении положения тела в постели. Со временем боль в суставе может стать постоянной и даже мучительной.

Очень часто поутру (или после вынужденной обездвиженности — поездки в транспорте, посещение зрелищных мероприятий) больные отмечают скованность в суставе, которая обычно непродолжительна — в течение 20—30 мин (в отличие от продолжительной утренней скованности у больных с ревмато-идным артритом). Однако при развитии фиброза капсулы сустава скованность может стать постоянной.

Боли, деформации пальцев рук при ОА межфаланговых суставов кистей и запястно-пястного сустава большого пальца могут резко ограничивать воз-

можность профессиональной и домашней деятельности пациента.

При обследовании больного можно наблюдать изменение походки: прихрамывание в случае ОА тазобедренного или коленного суставов, болезненность, припухание сустава; наличие узелков в области дистальных межфаланговых суставов кисти (узелки Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов (узелки Бушара).

При ОА могут наблюдаться признаки локального воспаления: припухание, краснота сустава, повышение местной температуры, накопление экссудата. Иногда наблюдают припухание и болезненность в передне-медиальной

части большеберцовой кости сразу ниже колена, что может свидетельствовать о бурсите сумки гусиной лапки (обычно сопровождается болями). Возможна атрофия околосуставных мышц — вследствие тугоподвижности сустава или ограничения подвижности из-за болей.

Подвижность сустава при исследовании ограничена, часто отмечается хруст при движении, пальпаторно при движении находят крепитацию —

вследствие трения поврежденных поверхностей суставов.

ОА шейных и поясничных позвонков вызывает боли. Шейная радикулопатия сопровождается болями в плече, руке, верхней части спины. Поясничный ОА может вызвать сужение позвоночного канала с явлениями неврогенной перемежающейся хромоты (псевдоперемежающаяся хромота). Боли в ноге и спине появляются при ходьбе в течение нескольких минут или при длительном стоянии и уменьшаются в положении сидя или лежа. Этот синдром связывают со сдавлением не только нервных структур, но и спинномозговых артерий.

### 85. Как протекает остеоартроз? Каковы его осложнения?

ОА в типичной форме является медленно прогрессирующим заболеванием. Симптоматика, поначалу слабо выраженная, постепенно нарастает в течение нескольких лет. Способность к передвижению сохраняется долгие годы. Однако на поздних стадиях болезни могут возникать деформации суставов, их подвывихи, утрата двигательной функции. Происходит сгибательная или варусная деформация в коленном суставе.

Гораздо реже отмечается быстропрогрессирующий ОА тазобедренного или коленного сустава с выраженным воспалением и потерей функции сустава.

У женщин наблюдается форма ОА, которая проявляется в период менопаузы и характеризуется воспалением и болями в области межфаланговых суставов кисти. Со временем воспалительный процесс стихает, но возникают деформации суставов с нарушением их функции, а при ренгенографии могут обнаруживаться костные эрозии, обычно не наблюдающиеся при ОА. Эта форма поражения суставов продолжает изучаться.

При ОА возможно растяжение суставной капсулы экссудатом, что может привести к образованию кисты, чаще в подколенной ямке (киста Бейкера).

Фрагменты хряща и костные ткани могут перемещаться в суставе («суставная мышь»), вызывая периодически острую боль при движении и ограничение подвижности сустава («блокада сустава»).

Спондилолистез наблюдают при тяжелом течении ОА поясничных позвонков (обычно L4—5). Это — смещение вышележащего позвонка кпереди (редко — кзади) относительно нижележащего позвонка, что может сопровождаться сдавлением спинного мозга и неврологическими нарушениями.

ОА иногда может наблюдаться в необычных местах — акромиоклавикулярное сочленение, плечо, локоть, запястье, лодыжка. Однако это чаще всего связано с предшествующими травмами или наличием врожденных аномалий, то есть относится ко вторичному ОА.

# 86. С какими факторами связывают появление болей при остеоартрозе?

Суставной хрящ лишен нервных окончаний, и патологические изменения в нем не сопровождаются болями. Полагают, что боли обусловлены рядом других нарушений в процессе развития ОА. Они включают изменения в синовии (синовит), связках и капсуле сустава (их растяжение), мышцах (перенапряжение) и в субхондральной костной ткани (микропереломы костей, повышение давления в костном мозге). Причиной боли может быть также растяжение надкостницы остеофитами.

Большая часть изменений в этих структурах не визуализируется на рентгенограммах, и поэтому между тяжестью изменений в суставе при рентгенографии и выраженностью болевого синдрома параллелизма нет.

### 87. Что представляют собой рентгенологические признаки остеоартроза?

- Асимметричное сужение суставной щели
- Склероз субхондрально расположенной костной ткани (под участками утраты хряща)
  - Кисты в субхондральных участках кости
  - Остеофиты костной ткани
  - Ремоделирование костной ткани.

# 88. Каковы данные лабораторных исследований при остеоартрозе?

При ОА не происходит повышение СОЭ и отсутствуют другие маркеры воспаления. В синовиальной жидкости воспалительных изменений также не наблюдается.

## 89. Каковы подходы к лечению остеоартроза?

Цель лечения — устранение (или уменьшение интенсивности) болей с сохранением функции сустава.

Основа лечения — немедикаментозные методы. Они включают следующее: уменьшение нагрузки на сустав, снижение массы тела, лечебная гимнастика, направленная на укрепление околосуставных мышц, ношение корсета при поясничном лордозе, использование трости (опора со здоровой стороны), короткий отдых в течение дня, тепловые процедуры, гидротерапия. Для больных с ОА различной локализации разработаны программы реабилитации, включающие все перечисленные направления.

Медикаментозное лечение направлено главным образом на уменьшение болей.

# 90. Каковы направления медикаментозного лечения остеоартроза?

- А. Разработка модифицирующих течение ОА препаратов.
- Б. Использование анальгетиков (в первую очередь парацетамола) и НПВС.

- В. Применение местных обезболивающих препаратов.
  - Г. Внутрисуставное введение лекарств.

# 91. Существуют ли препараты, модифицирующие течение остеоартроза?

Ведутся поиски лекарств, которые могли бы модифицировать течение ОА, то есть замедлять процесс деградации суставного хряща или даже способ-

ствовать его регенерации.

В качестве пищевой добавки предложено было использовать глюкозамин, который является одним из нескольких аминосахаров, представленных в организме. Аминосахара служат «строительными блоками» при образовании мукополисахаридов, мукопротеинов и муколипидов. Данные, полученные in vitro, дают основание полагать, что глюкозамин может стимулировать синтез гликозаминогликанов и протеогликанов хондроцитами.

Все перечисленное привело к использованию глюкозамина в терапии ОА. Обычно его назначают в сочетании с хондроитином, который, как полагают,

ингибирует энзимы, разрушающие хрящ.

Препарат глюкозамин и хондроитин сульфат натрия выпускается в капсулах, содержащих 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина (сульфат натрия). Применяют по 1 капсуле 3 раза в день длительно — в течение 3–6 мес.

В ряде наблюдений при использовании глюкозамина в течение трех лет отмечалось замедление прогрессирования ОА коленного сустава (по сравнению с плацебо). Однако результаты использования глюкозамина при ОА неоднозначны. Тем не менее, глюкозамин и хондроитин часто используется пациентами с ОА, обычно в комплексе с НПВС.

Ввиду доказанной роли провоспалительных цитокинов в прогрессировании ОА в настоящее время проводятся работы по оценке эффективности антицитокиновых препаратов при ОА. Эти работы имеют предварительный характер и находятся в стадии клинического исследования.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют лекарства, которые можно было бы рассматривать как средства, способные модифицировать тече-

ние ОА.

### 92. Как используют парацетамол при остеоартрозе?

Наиболее рекомендуемым препаратом в лечении ОА является ацетаминофен (парацетамол), который оказывает умеренное анальгезирующее действие с минимальным числом побочных эффектов — не влияет на аггрегацию пластинок, не обладает повреждающим действием на слизистую желудка и на почки. Помимо обезболивающего парацетамол обладает жаропонижающим действием. Доза составляет 0,5 г обычно 4 раза в день. Максимальная доза — 1,0 г 4 раза в день.

Парацетамол, наряду с метамизолом (анальгином), относят к группе жаропонижающих анальгетиков. Механизм их действия до конца не выяснен.

# 93. Каковы механизмы действия нестероидных противовоспалитель-

НПВС более эффективны, чем парацетамол в плане уменьшения интенсивности боли, но обладают рядом побочных эффектов; наиболее серьезными из них являются язвообразование в желудке, кровотечение из различных отделов ЖКТ; возможно также поражение почек, повышение АД.

НПВС угнетают циклооксигеназу (ЦОГ) — фермент, который превращает арахидоновую кислоту в простагландины. НПВС (за исключением аспирина)

обратимо ингибируют ЦОГ.

ЦОГ имеет два изомера: ЦОГ-1, которая присутствует в активном состоянии во многих органах и тканях и ответственна за гомеостатический эффект простагландинов (поддержание целостности слизистой желудка и кишечника, влияние на аггрегацию тромбоцитов, регуляция сосудистого тонуса, кровотока в почках). Продукция ЦОГ-2 индуцируется цитокинами при воспалительных процессах, что приводит к синтезу простагландинов, способствующих дальнейшему развитию воспаления. Однако в некоторых органах ЦОГ-2 экспрессируется постоянно. Это — почки, эндотелий сосудов матки, ЦНС.

Большинство НПВС ингибируют оба изомера ЦОГ. Однако разработаны препараты, которые селективно ингибируют ЦОГ-2. Это — нимесулид, мелок-

сикам, целекоксиб.

При использовании селективных НПВС такие побочные эффекты, как язвообразование в желудке, перфорация и желудочно-кишечное кровотечение, встречаются значительно реже. Однако выяснилось, что длительное использование селективных НПВС связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт). Это объясняют тем, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают продукцию эндотелием простагландина  $I_2$  (простациклина), который способствует вазодилатации и предотвращает аггрегацию тромбоцитов. Таким образом, в основе повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии при длительном использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 лежит нарушение баланса в гомеостатических механизмах, которые осуществляются с участием простагландинов.

# 94. Какие препараты из группы НПВС используют при остеоартрозе? Каковы особенности их применения? Каковы побочные эффекты?

Выпускается большое количество НПВС с различными коммерческими названиями. Международные наименования наиболее употребляемых НПВС следующие:

- Неселективные:
  - Ибупрофен
  - Напроксен
  - Диклофенак
    - Индометацин

- Селективные (ЦОГ-2):
  - Нимесулид
    - Мелоксикам
- Целекоксиб.

Побочные эффекты НПВС включают:

- Гастрит, язва желудка, желудочно-кишечное кровотечение (риск ниже при использовании селективных НПВС)
- Нефропатия (интерстициальный нефрит): снижение экскреции натрия и воды, отеки, повышение АД, гиперкалиемия
  - Снижение эффекта антигипертензивных препаратов и мочегонных
  - Дыхательная система: бронхоспазм
- Сердечно-сосудистая система: повышение риска инфаркта миокарда и инсульта (селективные НПВС)
- Печень: гепатит.

Выбор препарата определяется клинической ситуацией (например, язва желудка, кровотечение в анамнезе, наличие артериальной гипертензии, ХБП и др.)

НПВС должны применяться после еды в минимально эффективной дозе с ограничением по возможности числа ежедневных, еженедельных и ежемесячных приемов. Повреждающее действие НПВС на слизистую желудка может быть уменьшено путем одновременного приема больными препаратов-ингибиторов протонной помпы, например омепразола.

### 95. На чем основано внутрисуставное введение лекарств при остеоартрозе?

Поскольку воспаление синовия рассматривают как важный фактор в развитии боли при ОА, предложено внутрисуставное введение глюкокортикоидов при ОА коленного и тазобедренного суставов. Используют триамцинолон в дозе 20—40 мг на инъекцию, что можно повторять до 4 раз в год. Подобное введение часто снижает интенсивность боли и позволяет уменьшить потребность в анальгетиках.

Внутрисуставное введение гиалуроната натрия при ОА коленного сустава играет роль «смазки» и также позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома.

# 96. Что включает местная медикаментозная терапия при остеоартрозе?

Используется крем, содержащий действующее вещество плодов стручкового перца — капсаицин (именно он обуславливает раздражающее действие и острый вкус перца). Лечебный эффект связан с действием на соматосенсорные нервные окончания, связывающие капсаицин. В препарате финалгон представлен синтетический аналог капсаицина — нонивамид в сочетании с никобоксилом, оказывающим прямое сосудорасширяющее действие. Используется 2–3 раза в день при ОА суставов кисти, длительно. Обладает выраженным раздражающим действием, которое может уменьшаться при регулярном применении.

Часто используются кремы с НПВС (диклофенак, мелоксикам, кетопрофен) 3—4 раза в день при ОА коленных суставов и суставов кисти. Эти лекарственные формы имеют значительно меньше побочных эффектов по сравнению с НПВС, используемых перорально. Так, указывается, что при нанесении геля диклофенака (1 или 5 %) на кожу абсорбируется не более 6 % препарата.

### 97. Каковы возможности хирургического лечения при остеоартрозе?

У больных с тяжелыми нарушениями функции коленного или тазобедренного сустава, с постоянными болями, не уступающими действию лекарств, производят эндопротезирование сустава, дающее, при учете всех показаний и противопоказаний к операции, хороший результат. Однако у лиц молодого возраста операцию стараются отсрочить, имея в виду возможные сроки работы протеза и вероятные осложнения при повторном эндопротезировании.

# Подагра

### 98. Как можно охарактеризовать подагру?

Подагра — заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена и накоплением мочевой кислоты в организме. Подагра проявляется одним или несколькими из следующих синдромов на фоне гиперурикемии:

- Приступами острого артрита (обычно моноартрита)
- Образованием подагрических тофусов в околосуставных и других тканях
- Кристаллизацией солей мочевой кислоты (уратов) в интерстициальной ткани почек
- Мочекаменной болезнью.

# 99. Что известно об эпидемиологии подагры?

Частота заболеваемости подагрой в популяции составляет 0,3 %. Среди всей суставной патологии на долю подагры приходится около 5 %. Примерно 90 % пациентов с первичной подагрой — мужчины, обычно старше 30 лет. У женщин заболевание начинается, как правило, в постменопаузе. В возрасте старше 50 лет подагра развивается примерно с одинаковой частотой и у мужчин, и у женщин. Распространенность заболевания повышается с возрастом, достигая уровня 9 % у мужчин и 6 % у женщин старше 80 лет.

### 100. Какие виды подагры выделяют в зависимости от этиологии?

**Первичная подагра** связана с «эссенциальной» гиперурикемией, в основе которой лежит совокупность генетических влияний (полигенность). Поскольку на уровень МК в крови влияют не только генетические, но и средовые и фенотипические факторы, причина развития подагры обычно остается неизвестной

(идиопатическая подагра). Считается, что развитие первичной подагры включает несколько процессов:

а) избыточная продукция пуринов в организме. Около 25 % больных с первичной подагрой имеют повышенный уровень фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазы — ключевого фермента в синтезе пуринов;

б) снижение экскреции МК почками — почти у 80 % больных первичной подагрой снижена канальцевая секреция МК;

в) избыточное введение пуринов с продуктами питания;

г) очень редко — наследственно обусловленные дефекты энзимов, участвующих в метаболизме пуринов. Один из них — дефект гипоксантингуанин фосфорибозилтрансферазы, что уже в раннем детстве приводит не только к гиперурикемии, но и тяжелым проявлениям со стороны нервной системы, поражению мышц, почек (синдром Леша — Нихане).

В основе вторичной подагры лежат приобретенные причины гиперурикемии — такие как использование лекарственных препаратов (особенно диуретиков, низких доз аспирина, циклоспорина и никотиновой кислоты), миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, гемоглобинопатии, хроническая болезнь почек, гипотиреоидизм, псориаз, саркоидоз и отравление свинцом. Употребление алкоголя способствует гиперурикемии, повышая продукцию уратов и снижая почечную экскрецию мочевой кислоты.

## 101. Как происходит обмен мочевой кислоты в организме?

Мочевая кислота — слабая двухосновная кислота, является конечным продуктом распада пуринов у человека. В плазме, внеклеточной и синовиальной жидкости она содержится главным образом в виде солей (уратов). МК практически не связывается с белками плазмы.

Синтез и распад пуринов происходит во всех тканях, но прежде всего в печени и тонкой кишке. Скорость образования МК зависит от количества пуринов в рационе и скорости синтеза, регенерации и распада пуринов. В норме 66—75 % МК выводится с мочой, а оставшаяся часть — с калом. Приблизительно 98—100 % МК из клубочкового фильтрата реабсорбируется в проксимальных канальцах, но половина этого количества вновь секретируется, а затем около 40 % снова подвергается реабсорбции. В результате в мочу попадает лишь 8—12 % отфильтровавшейся МК.

Концентрация МК в сыворотке зависит от пола и возраста, у взрослых — от роста и веса, АД, функции почек и употребления алкоголя. У большинства детей она составляет 180—240 мкмоль/л. По мере полового созревания у мужчин концентрация увеличивается, а у женщин не нарастает до наступления менопа-узы. Половые различия в уровнях МК могут объясняться действием эстрогенов на выведение МК почками, то есть эстрогены могут способствовать большей эффективности почечного выведения уратов. В постменопаузе концентрация МК в сыворотке у женщин увеличивается и приближается к концентрации, характерной для мужчин.

### 102. Как охарактеризовать гиперурикемию?

Гиперурикемия — это концентрация МК в сыворотке больше 416 мкмоль/л. у 95 % здоровых людей концентрация МК в сыворотке не превышает указанного уровня. Риск подагры и мочекаменной болезни зависит от концентрации МК и резко возрастает, когда она превышает указанные значения. Превышение этого порога создает предпосылку для кристаллизации уратов.

### 103. Каковы причины гиперурикемии?

Гиперурикемия может быть обусловлена повышенным образованием МК, пониженным ее выведением или и тем, и другим. В связи с этим выделяют

метаболическую, почечную и смешанную гиперурикемию.

Метаболическая гиперурикемия. Концентрация МК в сыворотке зависит от содержания пуринов в рационе, а также от образования пуринов из эндогенных источников, что в значительной степени определяется генетическими факторами. Причиной гиперурикемии может быть повышение катаболизма пуриновых нуклеотидов при усиленной пролиферации, массовой гибели и распаде клеток, например, при бластном кризе, химиотерапии злокачественных новообразований (синдром распада опухоли), гемолизе, рабдомиолизе. Усиленный распад мышечного АТФ при тяжелой физической нагрузке, эпилептическом статусе, гликогенозах тоже может привести к гиперурикемии.

**Почечная гиперурикемия.** Экскреция МК может уменьшаться в результате снижения СКФ, уменьшения секреции или повышения реабсорбции. Хронические заболевания почек всегда сопровождаются гиперурикемией.

Снижение секреции МК в проксимальных канальцах может привести к гиперурикемии и при нормальной скорости образования МК. Этим объясняется вторичная гиперурикемия при ацидозе. Диабетический кетоацидоз, голодание, лактацидоз, отравление этанолом или салицилатами приводят к накоплению органических кислот (β-оксимасляной, ацетоуксусной, молочной, салициловой), которые конкурируют с МК за транспортные системы, обеспечивающие секрецию.

Усиление реабсорбции в дистальных отделах проксимальных канальцев также может привести к гиперурикемии и подагре и наблюдается при снижении объема внеклеточной жидкости, например, при несахарном диабете и при

приеме диуретиков.

Экскреция МК нарушена у 98 % больных с первичной гиперурикемией. Об этом свидетельствует более низкое, чем в норме, отношение клиренса МК к СКФ. В результате при любой концентрации МК в сыворотке ее экскреция

при подагре на 40 % меньше, чем у здорового человека.

Смешанная гиперурикемия. При гликогенозе типа I уже в грудном возрасте появляется гиперурикемия и рано развивается подагра. Повышение МК в тканях в этом случае связано с распадом АТФ во время голодания или гипогликемии. Также часто при этом возрастает концентрация мочевой кислоты в крови, а это сопровождается угнетением канальцевой секреции МК.

Злоупотребление алкоголем также вызывает смешанную гиперурикемию путем: 1) стимуляции распада АТФ и усиления образования МК в печени и 2) нарушения секреции МК в почках за счет ацидоза.

### 104. Как происходит обмен пуринов в организме?

Образование пуринов из эндогенных источников также влияет на концентрацию МК. Синтез пуринового кольца из предшественников проиходит в 11 этапов и завершается образованием инозинмонофосфата. На первом этапе амидофосфорибозилтрансфераза катализирует взаимодействие фосфорибозилпирофосфата с глутамином. Эта реакция в значительной мере определяет скорость синтеза пуринов и образования МК. Активность амидофосфорибозилтрансферазы возрастает в присутствии фосфорибозилпирофосфата, но ингибируется инозинмонофосфатом и другими рибонуклеотидами. Кроме того, существует регулируемый путь регенерации пуриновых нуклеотидов: гипоксантинфосфорибозилтрансфераза катализирует взаимодействие гипоксантина или гуанина с фосфорибозилпирофосфатом с образованием соответствующих рибонуклеотидов — инозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата. Ускорение регенерации истощает запасы фосфорибозилпирофосфата и увеличивает концентрацию рибонуклеотидов, что приводит к подавлению активности амидофосфорибозилтрансферазы и синтеза пуринов из предшественников.

# 105. Какие генетические факторы участвуют в развитии подагры?

Наследственная предрасположенность к подагре чаще всего проявляется в виде различных ферментопатий. Большинство ферментов, отвечающих за метаболизм пуриновых оснований и мочевой кислоты, располагаются на X-хромосоме. Этим объясняется повышенная частота подагры у мужчин. В свою очередь, женщины с X-сцепленной ферментопатией являются носительницами дефектного гена, и подагра с высокой степенью вероятности разовьется у их сыновей. Отмечается также, что ферментопатии, ведущие к развитию подагры, часто являются одним из проявлений наследственного метаболического синдрома. Помимо нарушения обмена пуриновых оснований, в него входят ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертония. Обнаружение таких нарушений при подагре часто указывает на наследственные причины заболевания.

Наиболее значимую роль играют дефекты следующих ферментов:

• Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT);

• Аденин-фосфорибозилпирофосфат-синтетаза;

• 5-фосфорибозил-1-синтетаза.

# 106. Какие генетические заболевания приводят к развитию подагры?

X-сцепленная недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы характеризуется угнетением регенерации пуриновых нуклеотидов. В результате также накапливается фосфорибозилпирофосфат, а кроме того,

снижаются концентрации ингибиторов амидофосфорибозилтрансферазы — инозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата. Это ускоряет синтез пуринов и образование МК, что проявляется гиперурикемией, повышением концентрации МК в моче, мочекаменной болезнью и артритом. Полное отсутствие этого фермента носит название синдрома Леша — Найхана и сопровождается психическими и неврологическими расстройствами — агрессивным поведением со склонностью к самоповреждению, хореоатетозом. Частичная недостаточность фермента — синдром Келли — Зигмиллера — проявляется подагрическим артритом и мочекаменной болезнью.

Ферментопатия, сцепленная с X-хромосомой и характеризующаяся избыточной активностью аденозин-фосфорибозилпирофосфат-синтетазы, приводит к накоплению фосфорибозилпирофосфата. В результате ускоряется синтез пуриновых оснований. При этом наблюдается гиперурикемия, повышенная экскреция МК с мочой, развитие подагры и мочекаменной болезни

в возрасте до 20 лет.

Перечисленные моногенные формы подагры встречаются редко.

### 107. Каковы патоморфологические изменения при подагре?

Характерным признаком острой подагрической атаки является нейтрофильный синовит. Он характеризуется диффузной поверхностной и периваскулярной инфильтрацией синовиальной оболочки полиморфноядерными лейкоцитами, а также накоплением экссудата, содержащего полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты и фибрин, прикрепляющийся к поверхности синовиальной оболочки. Во время острого приступа подагрического синовита также наблюдается пролиферация синовиальных клеток и инфильтрация синовия лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками.

Характерный признак хронической подагры — тофусы — выявляются в синовиальной оболочке, а также в других тканях. Гистологически в области тофуса на фоне дистрофически и некротически измененной местной ткани выявляются кристаллы урата натрия, имеющие форму прямых, кривых и S-образных тонких игл длиной до 0,06 мм. На границе участка, занятого уратами и некротической тканью, выявляется картина перифокальной воспалительной реакции: ближе к центру располагаются гистиоциты и гигантские клетки; дальше — молодые фибробласты, моно- и полинуклеарные лейкоциты, лимфоциты и плазмоциты. К другим компонентам тофусов относят липиды, мукополисахариды и плазменные белки.

### 108. Каковы диагностические критерии подагры?

## Диагностические критерии подагры (ВОЗ, 2000)

- 1. Наличие характерных кристаллических уратов в суставной жидкости и/или
- 2. Наличие тофусов (доказанных), содержащих кристаллические ураты, подтвержденное химически или поляризационной микроскопией и/или

- 3. Наличие 6 из 12 представленных ниже признаков:
  - более чем одна острая атака артрита в анамнезе;
  - максимум воспаления сустава в первые сутки;
  - моноартикулярный характер артрита;
  - гиперемия кожи над пораженным суставом;
  - припухание или боль в І плюснефаланговом суставе;
  - одностороннее поражение суставов свода стопы;
  - узелки, напоминающие тофусы;
  - гиперурикемия;
  - одностороннее поражение І плюснефалангового сустава;
  - асимметричное припухание пораженного сустава;
  - субкортикальные кисты без эрозий на рентгенограммах;
  - отсутствие флоры в суставной жидкости.

### 109. Что представляют собой классификационные критерии диагностики подагры?

Таблица 5

# Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR, 2015)

Критерии	Категории	Баллы
<b>Шаг 1.</b> Критерии включения	Наличие хотя бы одного эпизода отечности, болезненности или повышенной чувствительности в периферическом суставе	ABARTA BIODO
Шаг 2. Достоверные критерии (при их наличии диагноз заболевания устанавливается без использования нижеприведенных критериев)	Обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости либо в тофусе	Haffins Boy bo Rate H
<b>Шаг 3.</b> Прочие критерии (используются в случае отсутствия достоверных критериев)	он дектот в ческой завыко выявля он респутыть учето выпрости править и плазмоциты. К другим и плазмоциты. К другим и	MB189 Latterin MOTIBLE
- Ганом англия-гумыний жи	инические	IM, MY
Вовлечение суставов во время типич- ного острого приступа подагры	<ul> <li>Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава)</li> </ul>	.8( <b>1</b>
у-симония жологиния жилония подполний жологиний жилоний	<ul> <li>первый плюснефаланговый сустав (моно- или олигоартрит)</li> </ul>	2

# Таблица 5 (продолжение)

Критерии	Категории	Баллы
Особенности типичного острого приступа подагры:	Low with somewhat which will be only only	1 -
<ul> <li>– эритема, поразившая сустав во время типичного острого приступа подагры (сообщается пациентом либо фиксируется врачом);</li> <li>– невозможность прикосновения либо надавливания на область пораженного сустава во время типичного острого приступа;</li> <li>– значительные трудности при ходьбе или неспособность производить движения в пораженном суставе во время типичного острого приступа</li> </ul>	<ul> <li>Наличие одного критерия;</li> <li>наличие двух критериев;</li> <li>наличие трех критериев</li> </ul>	1 2 3
Динамика типичного острого приступа	The second of the second of the second	
Наличие ≥ 2 признаков независимо от противовоспалительной терапии:  — продолжительность болевого приступа < 24 ч;  — разрешение симптомов в течение  ≤ 14 дней;  — полная регрессия симптоматики (до исходного уровня) в межприступный период	<ul> <li>Один типичный приступ;</li> <li>рецидивирующие типичные приступы</li> </ul>	1 2
Клинические признаки тофуса	почетия и напажни годон так 014	000
Дренированный, либо гипсообразный подкожный узелок, часто васкуляризированный, с типичной локализацией: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия	Представлены	4
Лаб	ораторные	CHILIP
Уровень мочевой кислоты (определяется в тот промежуток времени, когда пациент не получает препараты, снижающие уровень мочевой кислоты)		-4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости— выявление кристаллов моноурата натрия	– отрицательный результат	-2

Таблица 5 (окончание)

Критерии	Категории	Баллы		
Методы диагностической визуализации				
Признаки депонирования уратов: ультразвуковой феномен «двойного контура» или признаки депонирова- ния уратов при использовании метода КТ с двумя источниками излучения	flate little off anymost orregan of	4		
Признаки связанного с подагрой по- ражения сустава: обнаружение по меньшей мере 1 эрозии во время про- ведения рентгенографии кистей и/или стоп	Представлены	4		

Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 и более.

# 110. Какие выделяют классические стадии подагры?

Для типичного развития болезни характерны три стадии: бессимптомная гиперурикемия, интермиттирующая подагра с периодически возникающими приступами острого артрита и хроническая подагра, для которой характерно появление тофусов. Мочекаменная болезнь может развиваться как до, так и после первого приступа подагрического артрита. Скорость прогрессирования от бессимптомной гиперурикемии до хронической подагры значительно варьирует у разных людей. Течение подагры зависит от продолжительности и тяжести гиперурикемии. Первый приступ подагры чаще всего возникает через 20—40 лет после появления гиперурикемии.

# 111. Как можно охарактеризовать подагрический артрит при интермиттирующей стадии?

Самое яркое проявление подагры — острый моноартрит. Первый приступ обычно наблюдается в возрасте 40—60 лет, начинается внезапно и сопровождается сильной болью и признаками воспаления: кожа над суставом красная, горячая, отечная, пальпация сустава резко болезненна; иногда наблюдается лихорадка. Боль при подагре в соответствии с классическим описанием Sydenham выглядит так: «Боль как будто скручивает, то разрывает связки, то кусает и грызет кости точно собака, иногда же напоминает ощущение сдавления или тугой шнуровки. Болезненная часть тела становится настолько чувствительной, что кажется невыносимой тяжесть покрывающего одеяла; мучительны даже не совсем осторожные шаги находящегося в комнате

человека». Температура выше 38 °C наблюдается у 30 % больных подагрой в ранней стадии развития острого приступа. У некоторых больных приступу предшествуют продолжающиеся несколько часов эпизоды менее интейсивной боли. В отсутствие лечения симптомы нарастают в течение 24—48 ч, а затем начинают ослабевать и проходят через 7—10 сут. После приступа над пораженным суставом возможно шелушение кожи. Первый приступ обычно поражает один сустав, и у половины больных воспаляется первый плюснефаланговый сустав. Поражение этого сустава, которое наблюдается у 90 % больных подагрой, известно как собственно «подагра» (от греч. podos — нога, адга — захват, приступ). К другим суставам, которые часто поражаются в этой стадии, относятся суставы стоп, голеностопный сустав, пятки, коленный сустав и реже лучезапястные суставы, суставы кистей и локтевые суставы.

#### 112. Что может послужить причиной приступа?

Причиной приступа может выступать любой фактор, вызывающий резкие колебания концентрации мочевой кислоты в сыворотке, в основном — ее уменьшение. Полагают что это: стресс, травмы, инфекции, хирургические вмешательства, пребывание в больнице, голодание, похудание, переедание, употребление спиртных напитков и прием лекарственных средств. Причинами острого артрита при нахождении в стационаре могут быть тяжелые сопутствующие заболевания, назначение новых лекарств, водно-электролитные нарушения и общая анестезия. Приступ подагры может развиваться при лечении тиазидными диуретиками, вызывающими гиперурикемию, и в начале лечения — аллопуринолом и другими гипоурикемическими средствами.

#### 113. Что известно о хронической подагре?

Хроническая подагра (иногда называемая хронической тофусной подагрой) обычно развивается через 10 лет или более от начала острой интермиттирующей подагры. Переход от острой интермиттирующей к хронической тофусной подагре происходит, когда межприступные периоды больше не протекают безболезненно. Пораженные суставы постоянно вызывают дискомфорт и остаются припухшими, хотя интенсивность этих симптомов намного меньше, чем во время острого воспаления. На этом болезненном фоне продолжаются подагрические приступы, и без лечения они могут рецидивировать каждые несколько недель. Если не начать лечение, интенсивность фоновой боли также со временем устойчиво увеличивается. Обычно между первым приступом подагры и появлением тофусов проходит около 10 лет. В это время наблюдается постепенная деструкция хрящевой и костной тканей, признаки которой можно обнаружить при рентгенологическом исследовании.

#### 114. Что такое тофус? Где обнаруживают тофусы?

Тофусы — это скопления кристаллов моногидрата мононатриевой соли мочевой кислоты, окруженные гигантскими клетками; картина напоминает

гранулему инородного тела. Подкожный тофус — самый характерный признак хронической подагры. Тофусы выявляются на любом участке тела, но обычно — на пальцах рук, запястьях, ушах, коленных суставах, локтевой сумке и участках, подвергающихся давлению (локтевой поверхности предплечья и ахилловом сухожилии). Тофусы варьируют в размерах от нескольких миллиметров до 2 см. Разрушая костную, хрящевую и мягкие ткани, они вызывают деформацию и вторичные дегенеративные изменения суставов. Тофусы также могут возникнуть в соединительной ткани на других участках, например, в почечных пирамидках, сердечных клапанах и склере.

#### 115. В чем заключается поражение почек при подагре?

Поражение почек при подагре может проявляться как мочекаменная бо-

лезнь, уратная нефропатия или острая мочекислая нефропатия.

Следует отметить, что хроническая почечная недостаточность любого генеза всегда сопровождается гиперурикемией, но подагрический артрит наблюдается только у 1 % больных с ХПН. Первый приступ подагры возникает после многих лет стойкой гиперурикемии, поэтому у большинства больных с ХПН просто не успевает накопиться достаточное количество мочевой кислоты для развития подагры. По неясным причинам исключение составляет поликистоз почек, который сопровождается подагрой в 24—36 % случаев.

#### 116. Каковы особенности мочекаменной болезни при подагре?

Почечные камни (ураты) возникают у 10—25 % пациентов с подагрой. В 40 % случаев образование мочевых камней предшествует появлению артрита. Риск мочекаменной болезни при подагре зависит от концентрации МК в сыворотке и моче. При подагре образуются не только уратные мочевые камни, состоящие из МК и ее солей. Примерно у 15 % больных обнаруживают оксалатные, фосфатные или смешанные мочевые камни. МК может составлять ядро, на котором осаждается оксалат кальция. Почечные камни, содержащие кальций, образуются у больных подагрой в 10 раз чаще, чем в популяции. Более того, уратные камни могут обнаруживаться и в отсутствие других проявлений подагры.

#### 117. Что известно об уратной нефропатии?

Это — позднее проявление тяжелой подагры, приводящее к развитию XПН. При гистологическом исследовании в интерстициальной ткани и почечных пирамидах обнаруживают скопления кристаллов мононатриевой соли МК в окружении гигантских клеток. Эта форма поражения почек встречается редко, и в отсутствие подагрического артрита диагностика ее невозможна. Она может протекать бессимптомно или проявляется артериальной гипертонией, протеинурией и почечной недостаточностью.

#### 118. Как охарактеризовать острую мочекислую нефропатию?

Заболевание обусловлено кристаллизацией МК в почечных канальцах и собирательных трубочках, что приводит к нарушению уродинамики и обратимой ОПН. Причины острой мочекислой нефропатии — это внезапное усиление образования МК и резкое повышение ее концентрации в моче, что может быть при подагре. Обезвоживание и ацидоз способствуют кристаллизации МК.

Острая мочекислая нефропатия наблюдается при бластном кризе, лечении цитостатиками (синдром распада опухоли), после эпилептических припадков, при интенсивной физической нагрузке и при перегревании. При острой мочекислой нефропатии на аутопсии обнаруживают отложения МК в канальцах и неизмененные клубочки. Считается, что развитие патологического процесса начинается с обструкции дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Своевременное лечение (гемодиализ) позволяет снизить смертность при острой мочекислой нефропатии с 50 % практически до нуля. При диагностике нельзя ориентироваться на концентрацию МК в сыворотке, которая может колебаться от 720 до 4800 мкмоль/л. Основной диагностический признак — это концентрация МК в моче. В большинстве случаев ОПН другой этиологии эта концентрация нормальная или сниженная, а отношение концентрации МК и креатинина меньше единицы. При острой мочекислой нефропатии это отношение в любой пробе мочи или в суточной моче всегда больше единицы.

#### 119. Требует ли лечения бессимптомная гиперурикемия?

Несмотря на высокий риск подагрического артрита при гиперурикемии, профилактически гипоурикемические средства не применяют, так как в большинстве случаев гиперурикемии подагра не развивается. Более того, структурные изменения в почках и тофусы никогда не выявляются до первого приступа подагры. Единственное исключение составляет профилактика острой мочекислой нефропатии у больных со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков.

Массовые обследования для выявления бессимптомной гиперурикемии также не проводятся. Однако, если гиперурикемия выявлена, следует установить и по возможности устранить ее причину. Кроме того, необходимо лечить сопутствующие болезни — такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и ожирение, которые могут способствовать повышению уровня мочевой кислоты.

### 120. Каковы основные группы препаратов, используемых для лечения острого приступа подагры?

Лечение острого приступа направлено на устранение воспаления, а не на снижение уровня мочевой кислоты. Резкое снижение мочевой кислоты в сыворотке крови часто ускоряет последующие приступы подагрического артрита.

• Нестероидные противовоспалительные средства — оральные НПВС в полной дозе (например, напроксен 500 мг дважды в день или индометацин 25—50 мг каждые 8 ч) эффективны в лечении острой подагры, и их прием должен продолжаться до разрешения симптомов (обычно в течение 5—10 дней). Противопоказания к приему НПВС включают обострение язвенной болезни, нарушение функции почек и аллергические реакции в анамнезе на НПВС.

• Колхицин. В состав препарата входит алкалоид, получаемый из клубне-

луковиц и семян безвременника осеннего (Colchicum autumnale).

Молекула основного действующего вещества содержит 3 гексамерных кольца, одно из которых обладает способностью связываться внутри клеток с тубулином и блокировать его дальнейшую трансформацию в микротубулы. Эти трубчатые образования являются основой цитоскелета и необходимы также для передвижения клеток. Воздействуя на микротубулы, колхицин подавляет способность нейтрофилов мигрировать к очагу повреждения или воспаления, нейтрализуя один из механизмов воспалительного процесса.

Также колхицин стабилизирует мембраны лейкоцитов, что препятствует их воспалительной активности; ограничивает кристаллизацию мочевой кислоты; нарушает передачу болевого нервного импульса от воспаленного суста-

ва, уменьшая выраженность боли.

Применяется перорально при продолжительности приступа менее 36 ч. При острой подагре колхицин следует применять внутрь следующим образом: нагрузочная доза 1,2 мг с последующим приемом 0,6 мг через 1 ч и затем в профилактической дозе (0,6 мг один раз или дважды в день) через 12 ч. Пациенты, которые уже принимают профилактическую дозу колхицина и имеют острые приступы подагры, могут принимать полную нагрузочную дозу (1,2 мг), затем 0,6 мг часом позже (перед продолжающимися обычными 0,6 мг один раз или дважды в день). При отсутствии эффекта следует применять НПВС или кортикостероиды.

• Кортикостероиды часто дают резкое уменьшение симптомов при острых приступах подагры и будут контролировать большинство атак. Они наиболее полезны для пациентов с противопоказаниями к применению НПВС. Кортикостероиды могут применяться внутривенно (например, метилпреднизолон 40 мг/сут) или перорально (например, преднизолон 40–60 мг/сут). Данные препараты используются в рекомендуемой дозе в течение 5–10 дней и затем сразу отменяются или применяются в тех же дозировках в течение 2–5 дней, а затем доза постепенно снижается в течение 7–10 дней. Если у пациента подагра моноартикулярная или олигоартикулярная, очень эффективным является внутрисуставное введение кортикостероидов (например, триамцинолон в дозе 10–40 мг в зависимости от размера сустава). Поскольку подагрический и септический артриты могут сосуществовать, хотя и редко, при внутрисуставном введении кортикостероидов следует выполнять аспирацию суставной жидкости и при обнаружении микрофлоры — окраску по Граму.

• Ингибиторы интерлейкина-1. Анакинра (рецепторный антагонист интерлейкина-1), канакинумаб (моноклональные антитела к интерлейкину-1β)

и рилонацепт (химера состоит из IgG постоянных доменов и внеклеточных компонентов рецептора интерлейкина-1). Изучается их эффективность для лечения острой подагры.

#### 121. На что направлено лечение между приступами?

Лечение во время бессимптомного периода направлено на минимизацию отложения уратов в тканях, которое и вызывает хронический тофусный артрит, а также на снижение частоты и тяжести рецидивов. Потенциально обратимыми причинами гиперурикемии являются: диета с высоким содержанием пуринов, ожирение, употребление алкоголя и прием некоторых лекарственных препаратов (диуретики, низкие дозы аспирина, циклоспорин и никотиновая кислота).

Пациенты с однократным эпизодом подагры, которые готовы похудеть и прекратить употреблять алкоголь, имеют низкий риск следующего приступа и не требуют длительного медикаментозного лечения. Чем выше уровень мочевой кислоты и чем чаще приступы, тем больше вероятность, что длительная медикаментозная терапия будет положительна. Всем пациентам с хронической тофусной подагрой следует принимать гипоурикемические препараты.

#### 122. Как осуществляется лечение в межприступный период?

- Диета. Среди основных принципов питания можно выделить следующие:
- Рыбу и мясо можно есть не чаще двух-трех раз в неделю строго в отварном или парном виде.
- При тепловой обработке мяса, рыбы и грибов следует помнить о том, что большая часть входящих в их состав пуринов переходит в бульон. По этой причине не разрешается потребление любых супов, кроме овощных.
- Каждый день следует выпивать около 2 л воды. Можно пить овощные и фруктовые соки, минеральную воду, молоко, травяные чаи, кисломолочные напитки. От крепкого чая или кофе следует отказаться.
- Противопоказано чрезмерное потребление соли. Ее избыток приводит к выпадению уратов в осадок и отложению их в тканях организма. Соль нужно сократить до 6 г в день. В идеале пища должна быть слабосоленой или полностью пресной.
- Рекомендуется обогащать рацион продуктами, включающими витамины С и В,.
- Благотворно влияют на организм разгрузочные дни на молочных продуктах, овощах и фруктах. Голодать противопоказано, так как распад белка приводит к повышению уровня мочевой кислоты.
- Нельзя переедать. Лучше придерживать дробного питания небольшими порциями (до пяти-шести раз в день).
- Запрещается одновременно употреблять пуриносодержащие продукты и алкоголь.

#### Продукты питания

Запрещаются	Ограничиваются	Разрешаются
• субпродукты • жирное мясо • все бульоны, кроме овощных	• соль • сваренное мясо и рыба (предпочтение отдать нежирной птице, лососю, форели, семге)	• овощные супы • кролик (в небольших количествах) • курица, индейка (в небольших количествах)
• бульонные кубики, супы быстрого приготовления • копченая пища • жирная рыба • консервы • икра • острые и соленые сыры • бобовые • щавель • малина • виноград • приправы и пряности (кроме лаврового листа) • крепкий кофе и чай • шоколад • алкогольные напитки	колбасные изделия (иногда можно есть молочные сосиски и докторскую колбасу)     цветная капуста     шпинат     томаты     редис     грибы     сливочное масло	• нежирная рыба (до трех раз в неделю) • морепродукты (креветки, кальмары) • кисломолочная продукция (кефир, творог, натуральный йогурт, сметана) • яйца • крупы • макароны • хлеб • овощи (огурцы, капуста, морковь, картошка) • репчатый лук, чеснок • укроп • фрукты (груши, яблоки, цитрусовые) • арбуз • ягоды (вишня, черешня, клубника) • сухофрукты (за исключением изюма) • сладкое (мед, мармелад, зефир, пастила) • семечки, кедровые орешки, миндаль, фундук • натуральные соки, компоты, морсы, квас • чай из шиповника • растительные масла

■ Исключить (по возможности ограничить) гиперурикемические лекарства. Тиазидные и петлевые диуретики подавляют почечную экскрецию мочевой кислоты и, если возможно, их следует избегать у пациентов с подагрой. Аналогичным образом ниацин может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, и его прием должен быть прекращен, если есть терапевтические альтернативы. Аспирин в низких дозах также усугубляет гиперурикемию,

но, как правило, его применение необходимо продолжать из-за важной роли

в профилактике сердечно-сосудистой патологии.

■ Профилактика с помощью колхицина. Есть два показания для ежедневного приема колхицина. Первое, колхицин может быть использован для предотвращения будущих приступов у людей с умеренной гиперурикемией и только с редкими приступами подагрического артрита. Второе, колхицин может быть использован, когда начата гипоурикемическая терапия — для подавления атак, вызванных резкими изменениями в уровне мочевой кислоты в сыворотке крови. Для обоих показаний обычная доза составляет 0,6 мг один или два раза в день. Колхицин выводится почками. Пациенты, которые имеют сопутствующую умеренную хроническую болезнь почек, должны принимать колхицин только один раз в день или раз в два дня для того, чтобы избежать появления периферической нейромиопатии и других токсических эффектов терапии колхицином.

#### 123. Какие гипоурикемические препараты используют в лечении подагры?

Показания для гипоурикемической терапии у лиц с подагрой включают частые острые артриты (2 или больше эпизода в год), наличие тофусных отложений или хроническую болезнь почек (2-я стадия или больше). В этих случаях целью гипоурикемической терапии является поддержание сывороточного уровня мочевой кислоты на уровне или ниже 6 мг/дл или 357 мкмоль/л, то есть ниже уровня, при котором сыворотка перенасыщена мочевой кислотой; в некоторых случаях для контроля урикемии может потребоваться снижение мочевой кислоты в сыворотке крови до уровня менее 5 мг/дл или 297,4 мкмоль/л. Однако снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не дает эффекта при лечении приступа острой подагры.

Для снижения уровня МК могут быть использованы три класса веществ:

— Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол или фебуксостат) предпочтительны в качестве первой линии препаратов, снижающих ураты.

— Урикозурические вещества. Пробенецид является приемлемой альтернативой ингибиторам ксантиноксидазы при условии клиренса креатинина в сыворотке крови больше чем 50 мл/мин и при отсутствии нефролитиаза в анамнезе.

 Уриказа (пеглотиказа) требует внутривенного введения и показана только пациентам с хронической подагрой, устойчивой к другим методам лечения.

А. Ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол и фебуксостат — снижают уровень мочевой кислоты в плазме путем блокирования последнего ферментативного шага в продукции мочевой кислоты. Аллопуринол и фебуксостат не следует использовать вместе, но их можно попытаться дать последовательно, если начальный препарат потерпел неудачу в снижении концентрации мочевой кислоты в крови до целевого уровня или при его непереносимости. Наиболее частый нежелательный эффект каждого из них — возникновение острого подагрического приступа; таким образом, пациенты, как правило, должны получать профилактические дозы колхицина.

Гиперчувствительность к аллопуринолу возникает в 2 % случаев, обычно в течение первых нескольких месяцев терапии, и это может быть опасно для жизни. Самый распространенный признак гиперчувствительности — зудящие высыпания, которые могут прогрессировать до токсического эпидермального некролиза, особенно, если продолжать принимать аллопуринол; другие проявления — это васкулиты и гепатит. Пациенты должны быть предупреждены о немедленном прекращении приема аллопуринола в случае развития сыпи. Хроническая болезнь почек и сопутствующая терапия тиазидами являются факторами риска. В некоторых этнических группах существует тесная связь между НLA-В\*5801 и гиперчувствительностью к аллопуринолу.

Начальная суточная доза аллопуринола — 100 мг/сут перорально (50 мг/сут для тех, у кого 4-я или 5-я стадия ХБП); дозу аллопуринола следует увеличивать каждые 2–5 недель для достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови  $\leq 6.0$  мг/дл (357 мкмоль/л) или  $\leq 5.0$  мг/дл (297,4 мкмоль/л). Успешное лечение обычно требует дозы по крайней мере 300 мг аллопурино-

ла в сутки. Максимальная суточная доза — 800 мг.

Аллопуринол взаимодействует с другими лекарствами. При совместном использовании аллопуринола и ампициллина у 20 % больных возникает лекарственная сыпь. Аллопуринол может увеличивать период полураспада пробенецида, в то время как пробенецид увеличивает выведение аллопуринола. Таким образом, пациенту, принимающему оба препарата, придется использовать большие дозы аллопуринола и меньшие дозы пробенецида.

Фебуксостат не вызывает реакций гиперчувствительности, наблюдаемых при приеме аллопуринола, и может быть использован без изменения дозы пациентам с легкой или умеренной хронической болезнью почек. Однако у 2–3 % пациентов, принимающих фебуксостат, может наблюдаться повышение уровня ферментов печени. Начальная доза фебуксостата — 40 мг/сут перорально. Если целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови не достигнут, доза фебуксостата может быть повышена до 80 мг/сут и затем до максимальной дозы 120 мг/сут.

В. Урикозурические препараты снижают уровень МК через блокирование канальцевой реабсорбции фильтрованной МК, тем самым повышая выделение мочевой кислоты почками. Пробенецид (0,5 г/сут перорально) — допустимая альтернатива, когда ингибиторы ксантиноксидазы не могут быть использованы; он также может быть добавлен, когда монотерапией ингибиторами ксантиноксидазы не удается достигнуть целевого уровня МК сыворотки крови. Пробенецид не следует использовать у пациентов с клиренсом креатинина меньше чем 50 мл/мин из-за ограниченной эффективности. Противопоказания включают нефролитиаз или повышение уровня МК до 800 мг в суточной моче. Для уменьшения риска развития уратных камней (которые возникают в 11 % случаев) пациентам следует: а) повысить потребление жидкости; б) использовать подщелачивающие вещества (например, цитрат калия 30–80 мэкв/сут перорально).

С. Уриказа (пеглотиказа) — рекомбинантная уриказа, которую надо вводить внутривенно (8 мг каждые 2 нед.), предназначена для пациентов с устойчивой к терапии хронической тофусной подагрой. Рекомендуется применять препарат только в медицинских учреждениях, так как возможны анафилактические и другие серьезные инфузионные реакции.

#### Тестовый контроль

- 1. В основе поражения суставов при РА лежат следующие факторы:
  - а) инфекционный процесс
  - б) гиперурикемия
  - в) аутоиммунный процесс
  - г) повышенная нагрузка на суставы
- 2. Для РА наиболее характерно:
  - а) поражение крупных суставов
  - б) поражение суставов позвоночника
  - в) поражение мелких суставов
  - г) сакроилеит
- 3. Наиболее значимы для подтверждения диагноза РА:
  - а) определение СРБ
  - б) определение РФ
  - в) определение антител к ССР
  - г) определение СОЭ
- 4. Характерными рентгенологическими признаками РА служат:
  - а) наличие переломов
  - б) эрозии костей
  - в) расширение суставной щели
  - г) оссификация сухожилий
- 5. К препаратам, модифицирующим течение РА, относятся:
  - а) лефлуномид
  - б) антитела к TNF
  - в) метотрексат
  - г) все перечисленное
- 6. Повышение титра ревматоидного фактора наблюдают:
  - а) при ревматоидном артрите
  - б) при склеродермии
  - в) при синдроме Шегрена
  - г) при всех перечисленных заболеваниях

- 7. Для больных РА характерно:
  - а) появление болей при увеличении нагрузки на сустав
  - б) продолжительная утренняя скованность
  - в) внезапное появление резкой боли и покраснение в стопе
  - г) положительный эффект при использовании колхицина
- 8. При РА наблюдают:
  - а) появление тофусов
  - б) формирование остеофитов
  - в) появление подкожных узелков в области суставных сумок и сухожильных влагалищах
  - г) развитие мочекаменной болезни
- 9. Асимметричное сужение суставной щели на рентгенограмме бывает:
  - а) при РА
  - б) при подагре
  - в) при остеоартрозе
  - г) при реактивном артрите
- 10. Для РА характерно:
  - а) ульнарная девиация пальцев кисти
  - б) деформация пальцев кисти в виде «шеи лебедя»
  - в) деформация пальцев кисти в виде «бутоньерки»
  - г) все перечисленное
- 11. Среди внесуставных поражений при РА могут наблюдаться:
  - а) перикардит
  - б) аортит
  - в) разрывы аорты
  - г) все перечисленное
- 12. Разрушение суставного хряща при РА обусловлено:
  - а) избыточной нагрузкой на сустав
  - б) формированием паннуса
  - в) нарушением метаболизма хряща
  - г) нредшествующей травмой
- Для синдрома Felty характерно:
  - а) спленомегалия
  - б) нейтропения
  - в) антитела к ANA и ANCA
  - г) все перечисленное
- 14. К селективным ингибиторам ЦОГ (ЦОГ-2) относят:
  - а) аспирин
  - б) ибупрофен
  - в) мелоксикам
  - г) напроксен

15. Побочные эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 включают: а) увеличение риска развития инфаркта миокарда б) увеличение риска развития инсульта в) ухудшение течения артериальной гипертензии г) все перечисленное 16. Побочные эффекты метотрексата могут быть уменьшены с помощью приема: а) аскорбиновой кислоты б) мочегонных в) фолиевой кислоты г) препаратов железа 17. Узелки Гебердена и узелки Бушара бывают при: а) ревматоидном артрите б) подагре в) остеоартрозе г) реактивном артрите 18. К группе спондилоартропатий относят: а) артрит при воспалительных заболеваниях кишечника б) анкилозирующий спондилит в) реактивный артрит г) все перечисленное 19. Общим для больных спондилоартропатиями является: а) наличие ревматоидного фактора б) носительство аллеля НLA-В27 в) наличие антинуклеарных антител г) ассоциация со стрептококковой инфекцией 20. Наличие энтезопатий наиболее характерно для: а) остеоартроза б) реактивного артрита в) подагры г) ревматоидного артрита 21. Боли в области ахилловых сухожилий и при нагрузке на пятку характерны для: а) подагры б) ревматоидного артрита в) реактивного артрита 22. Подагра развивается на фоне гиперурикемии и может проявляться: а) приступами острого артрита

б) образованием подагрических тофусов в околосуставных и других тканях

в) мочекаменной болезнью г) всем перечисленным

- 23. Подагра чаще встречается:
  - а) у мужчин
  - б) у женщин
  - в) с одинаковой частотой у мужчин и женщин
  - г) в детском возрасте
- 24. Для подагрического артрита характерно поражение:
  - а) коленного сустава
  - б) первого плюснефалангового сустава
  - в) лучезапястного сустава
  - г) плечевого сустава
- 25. Причиной приступа подагры может быть:
  - а) начало лечения гипоурикемическими препаратами
  - б) употребление спиртных напитков
  - в) применение диуретиков
  - г) все перечисленное
- 26. Гиперурикемия это повышение уровня мочевой кислоты более:
  - а) 180 мкмоль/л
  - б) 240 мколь/л
  - в) 416 мкмоль/л
  - г) 720 мкмоль/л
- 27. Характерным признаком хронической подагры являются:
  - а) остеофиты
  - б) тофусы
  - в) подкожные узелки
  - г) все перечисленное
- 28. При подагре может наблюдаться поражение почек в виде:
  - а) уратной нефропатии
  - б) мочекаменной болезни
  - в) острой мочекислой нефропатии
  - г) всего перечисленного
- 29. При бессимптомной гиперурикемии:
  - а) показано назначение аллопуринола
  - б) показано применение колхицина
  - в) рекомендован прием НПВС или глюкокортикоидов
    - г) профилактически гипоурикемические средства не применяют
- 30. Для лечения острого приступа подагры применяют:
  - а) колхицин
- б) НПВС
  - в) глюкокортикоиды
- г) все перечисленное

- 83 31. Бленоррейная кератодермия может наблюдаться при: а) ревматоидном артрите б) остеоартрозе в) подагре г) реактивном артрите 32. Носительство HLA-B27 является фактором риска развития: а) ревматоидного артрита

  - б) подагрического артрита
  - в) анкилозирующего спондилита
  - г) остеоартроза
- 33. Воспалительные изменения в энтезисах (энтезит) наблюдаются при:
  - а) псориатическом артрите
  - б) реактивном артрите
  - в) анкилозирующем спондилите
  - г) всех перечисленных заболеваниях
- 34. Проведение теста Шобера целесообразно у больных со следующим заболеванием:
  - а) остеоартроз
  - б) анкилозирующий спондилит
  - в) ревматоидный артрит
  - г) подагрический артрит
  - 35. Формирование спондилофитов характерно для больных с:
    - а) подагрой
    - б) ревматоидным артритом
    - в) остеорартрозом
    - г) анкилозирующим спондилитом
  - 36. При ведении больных с анкилозирующим спондилитом основную роль играет:
    - а) использование биологических препаратов (антитела к TNF-α и др.)
    - б) назначение НПВС
    - в) лечебная физкультура
    - г) назначение цитостатиков и глюкокортикоидов
- 37. Преимущественное поражения осевых (тазобедренных и плечевых) суставов характерно для:
  - а) анкилозирующего спондилита
  - б) ревматоидного артрита
  - в) подагры
  - г) реактивного артрита

- 38. Энтезит в области соединения ахиллова сухожилия с пяточной костью наблюдается при:
  - а) реактивном артрите
  - б) псориатическом артрите
  - в) анкилозирующем спондилите
  - г) всех перечисленных заболеваниях
- У больных анкилозирующим спондилитом с постоянно высокой активностью воспалительного процесса целесообразно применять:
  - а) глюкокортикоиды
  - б) ингибиторы TNF-а
  - в) метотрексат
  - г) циклоспорин
- Сульфасалазин при анкилозирующем спондилите назначают в следующих случаях:
  - а) высокая активность воспалительного процесса
  - б) наличие висцеральных проявлений
  - в) преобладание в клинической картине периферического артрита
  - г) при неэффективности НПВС
  - 41. К побочным эффектам ингибиторов TNF-α относят следующие:
    - а) активация очагов инфекции
    - б) гематологические нарушения
    - в) развитие демиелинизирующих процессов
    - г) все перечисленное
  - 42. Возникновение дактилита наиболее характерно для:
    - а) анкилозирующего спондилоартрита
    - б) ревматоидного артрита
    - в) подагры
    - г) псориатического артрита
  - 43. Глубокий феномен Кёбнера при псориатическом артрите это:
    - а) вовлечение в процесс суставов одного и того же пальца
    - б) возникновение артрита после травмы сустава
    - в) наличие псориатических высыпаний над пораженным суставом
    - г) одностороннее асимметричное поражение суставов
  - 44. Термин «осевое поражение» при псориатическом артрите включает:
    - а) артрит, сочетающийся с энтезитом, тендосиновитом и дерматозом в области пораженного сустава
    - б) поражение межпозвоночных суставов по всему длиннику позвоночника вдоль вертикальной оси
    - в) поражение как дистальных, так и проксимальных суставов одной конечности или пальца
    - г) артрит крестцово-подвздошных соединений с их анкилозом и ограничением подвижности вокруг горизонтальной оси

- 45. Специфичным маркером псориатического артрита является:
  - а) выявление локуса HLA-B57
  - б) повышенный уровень антистрептолизина-О
  - в) титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду
  - г) специфичных маркеров псориатического артрита не существует

#### Правильные ответы:

$$\begin{array}{c} 1-\text{B},2-\text{B},3-\text{B},4-\text{G},5-\text{F},6-\text{F},7-\text{G},8-\text{B},9-\text{B},10-\text{F},11-\text{F},\\ 12-\text{G},13-\text{F},14-\text{B},15-\text{F},16-\text{B},17-\text{B},18-\text{F},19-\text{G},20-\text{G},21-\text{B},\\ 22-\text{F},23-\text{a},24-\text{G},25-\text{F},26-\text{B},27-\text{G},28-\text{F},29-\text{F},30-\text{F},31-\text{F},\\ 32-\text{B},33-\text{F},34-\text{G},35-\text{F},36-\text{B},37-\text{a},38-\text{F},39-\text{G},40-\text{B},41-\text{F},\\ 42-\text{F},43-\text{G},44-\text{B},45-\text{F}. \end{array}$$

#### Литература

- 1. Внутренние болезни в вопросах и ответах : учебное пособие для медицинских вузов / под ред. проф. Ю. Р. Ковалева. СПб. : Фолиант, 2004. 656 с.
- 2. Ревматические заболевания: в 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство / под ред. Дж. Х. Клиппела, Дж. Х. Стоуна, Л. Дж. Кроффорд, П. Х. Уайт: пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 520 с.: ил.
- 3. *Струков А. И., Серов В. В.* Патологическая анатомия: учебник. 4-е изд., стереотип. М.: Медицина, 1995. 688 с.
  - 4. *Пихлак* Э. Г. Подагра. М. : Медицина, 1970. 311 с.
- 5. Current Medical Diagnosis and Treatment. Fifty-Eight Edition. A LANGE medical book, 2019. 1884 p.
- 6. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition / eds A. S. Fauci [et al.] McGraw-Hill Medical. 2270 p.
  - 7. Textbook of Rheumatology / William N. Kelly et al. Fifth Ed. 1997. V. 1–2.
- 8. Tietz textbook chemistry and molecular diagnostics / ed. by Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. 5th ed. 2012. 2238 p.

#### БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

#### Вопросы для самоконтроля

#### Вволная часть

- 1. Каковы основные представления о функции почек?
- 2. Какие этапы включает процесс образования мочи?
- 3. Что понимают под скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)? Каково клиническое значение этого понятия?
- 4. Как рассчитать скорость клубочковой фильтрации?
- 5. Как осуществляется регуляция СКФ?
- 6. Каковы основные представления о процессах канальцевой реабсорбции и секреции?
- 7. Каков состав белков мочи в норме?
- 8. Что имеют в виду под термином «протеинурия»? Какие виды протеинурии выделяют?
- 9. Что понимают под терминами «гематурия», «цилиндрурия»?

### Гломерулярные болезни: патофизиологические механизмы. Нефритический и нефротический синдромы

- 10. Какие патофизиологические процессы лежат в основе гломерулярных болезней?
- 11. Какие факторы предрасполагают к поражению клубочков? Какие группы гломерулярных болезней выделяют?
- 12. На какие клинико-патогенетические варианты подразделяются гломерулярные болезни? Чем характеризуются нефритический и нефротический синдромы?
- 13. Какие иммунологические механизмы лежат в основе развития гломерулонефрита?
- 14. Какие факторы лежат в основе протеинурии, наблюдающейся при нефротическом синдроме?
- 15. Какие поражения клубочков протекают с нефритическим синдромом?
- 16. Какие поражения клубочков протекают с нефротическим синдромом?
- 17. Каковы особенности клинического обследования больного в случаях предположения о повреждении клубочков?
- 18. Нефритический синдром ведущий. Какие клинико-лабораторные исследования необходимы?
- 19. Нефротический синдром ведущий. Каков минимум лабораторных исследований?
- 20. Для чего проводится биопсия почки?

#### Поражения клубочков, протекающие с нефритическим синдромом

- 21. Каковы современные представления о постстрептококковом гломеру- понефрите?
- 21.1. Как охарактеризовать роль стрептококковой инфекции в развитии острого гломерулонефрита?
  - 21.2. Что известно о роли возраста и о распространенности постстрептококкового гломерулонефрита?
  - 21.3. Каковы патогенез и патоморфология постстрептококкового гломерулонефрита?
  - 21.4. Чем характеризуются клинические проявления постстрептококкового гломерулонефрита?
- 21.5. Какие осложнения дает острый гломерулонефрит?
- 22. Каковы особенности других форм острого постинфекционного гломерулонефрита?
  - 23. Каковы принципы лечения больных с острым гломерулонефритом?
- 24. Каковы принципы лечения осложнений острого гломерулонефрита?
  - 25. Чем характеризуется быстропрогрессирующий гломерулонефрит?
  - 26. Какие факторы лежат в основе персистенции гломерулонефрита? Что имеют в виду под понятием «хронический гломерулонефрит»?
  - 27. Что известно о роли системы комплемента при гломерулярных болезнях?
  - 28. Что представляет собой ІдА-нефропатия?
  - 29. Как можно охарактеризовать нефропатию при системной красной волчанке?
  - 30. Каковы представления об анти-ГБМ-гломерулонефрите и синдроме Гудпасчера?
  - 31. Каковы особенности гломерулонефрита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)?
  - 32. Каковы представления о мезангиокапиллярном гломерулонефрите?

#### Поражения клубочков, протекающие с нефротическим синдромом

- 33. Каковы основные представления о нефротическом синдроме?
- 34. Что представляет собой болезнь минимальных изменений?
- 35. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Что известно об этом заболевании?
- 36. Мембранозная нефропатия. Чем характеризуется эта форма поражения почек?
- 37. Каковы причины и клинические аспекты амилоидоза почек?
- 38. Как можно определить понятие «диабетическая нефропатия» и каково ее влияние на течение сахарного диабета?
  - 38.1. Какова распространенность диабетической нефропатии при СД 1-го и 2-го типа?
  - 38.2. Что можно сказать о патогенетических факторах развития диабетической нефропатии?
  - 38.3. Как участвуют гемодинамические факторы в развитии диабетической нефропатии?

- 38.4. Как влияет гипергликемия на структуру и функции подоцитов при СД? 38.5. Как изменяются клетки канальцев при диабетической нефропатии?
- 38.6. Как изменяются свойства гемоглобина при гликировании и какое клиническое значение имеет уровень гликированного гемоглобина крови?
  - 38.7. Как сопоставляются морфологические и клинические аспекты в развитии диабетической нефропатии?
  - 38.8. Как классифицируется диабетическая нефропатия?
  - 38.9. Какая классификация диабетической нефропатии предложена в 8 выпуске отечественных клинических рекомендаций по СД в 2017 г.?
- 38.10. Какие особенности клинического течения необходимо знать для диагностики диабетической нефропатии?
- 38.11. Каковы принципы профилактики и лечения диабетической нефропа-
- 38.12. Какие рекомендации можно дать больному при обнаружении признаков диабетической нефропатии?
- 38.13. Как выбирается терапия диабетической нефропатии в зависимости от стадии ХБП и альбуминурии?
- 38.14. Каковы показания к началу заместительной почечной терапии у больных диабетической нефропатией?

#### Синдромы основной мембраны

39. Что включает в себя понятие «синдромы базальной мембраны капилляров клубочков»?

Тубулоинтерстициальный нефрит 40. Каковы существующие представления о тубулоинтерстициальном не-

#### Пиелонефрит

- 41. Как определить понятия «пиелонефрит» и «хронический пиелонефрит»?
  - 41.1. Что известно об эпидемиологии пиелонефрита?
  - 41.2. Каковы этиологические факторы пиелонефрита?
  - 41.3. Что известно о патогенезе пиелонефрита?
  - 41.4. Какие существуют факторы риска развития пиелонефрита?
- 41.5. Каковы патоморфологические изменения при пиелонефрите?
  - 41.6. Какие клинические проявления характерны для пиелонефрита?
  - 41.7. Какие есть особенности в течении заболевания?
- 41.8. Как изменяются лабораторные показатели при пиелонефрите?
- 41.9. Какие инструментальные методы обследования применяют в диагностике пиелонефрита?
  - 41.10. Каковы диагностические критерии пиелонефрита?
- 41.11. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
- 41.12. Каковы общие принципы лечения больных с пиелонефритом?
  - 41.13. Как используют препараты для лечения пиелонефрита?

- 41.14. В чем заключаются особенности режима и диеты пациентов с пиелонефритом?
- 41.15. Каков прогноз при хроническом пиелонефрите?
- 41.16. В чем заключается профилактика пиелонефрита?

#### Кистозные болезни почек

42. Какие группы кистозных болезней почек выделяют? Что представляет собой аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек?

#### Острое почечное повреждение (острая почечная недостаточность)

- 43. Как определить понятие «острое почечное повреждение» (ОПП)? Каковы представления об этом патологическом процессе?
  - 43.1. Чем характеризуются клинико-лабораторные данные при остром почечном повреждении?
  - 43.2. Что представляют собой преренальные причины острого почечного повреждения? Что такое «преренальная азотемия»?
  - 43.3. Что входит в понятие «постренальное острое почечное повреждение»?
  - 43.4. Каковы представления об остром канальцевом некрозе?

#### Хроническая болезнь почек

- 44. Как охарактеризовать концепцию хронической болезни почек? Каковы основные представления о клинических аспектах этого патологического процесса? Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек. Как соотносятся между собой эти понятия?
  - 44.1. Что необходимо для постановки диагноза «хроническая болезнь почек»? Какова классификация хронической болезни почек?
  - 44.2. Какова эпидемиология хронической болезни почек?
  - 44.3. Как рассматривают патогенез хронической болезни почек?
  - 44.4. Какие клинические проявления характерны для больных с хронической болезнью почек?
  - 44.5. Какие лабораторные и инструментальные методы обследования позволяют выявить хроническую болезнь почек?
  - 44.6. Какие осложнения могут наблюдаться при хронической болезни почек?
  - 44.7. Каковы основные принципы лечения хронической болезни почек?
  - 44.8. В чем заключаются особенности лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек?
  - 44.9. Каков прогноз при терминальной стадии хронической болезни почек?

#### Вводная часть

#### 1. Каковы основные представления о функции почек?

Почки участвуют в регуляции водного, электролитного и кислотно-щелочного равновесия; способствуют поддержанию ионного состава, онкотического давления и рН внутренней среды. Важнейшая функция почек — избирательное удаление из организма различных веществ с целью поддержания химического состава плазмы и внеклеточной жидкости.

Почки осуществляют выведение конечных продуктов обмена веществ — мочевины, мочевой кислоты, креатинина и других компонентов, концентрируют их в моче, а также очищают плазму от ряда экзогенных соединений — лекарств и продуктов их метаболизма, и токсинов.

Почки участвуют путем секреции ренина в регуляции сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови. Они продуцируют вазоактивные пептиды (эндотелины), а также простагландины —  $PGI_2$  (простациклин) и  $PGE_2$ , принимающие участие в регуляции почечного кровотока.

В почках продуцируется эритропоэтин, необходимый для осуществления

нормального эритропоэза.

Почки также продуцируют метаболически активную форму витамина D.

Столь многообразные функции почек осуществляются при участии множества других механизмов, поддерживающих постоянство внутренней среды организма, а именно — при участии печени, желез внутренней секреции, нейрогенных влияний, механизмов ауторегуляции и ряда других.

#### 2. Какие этапы включает процесс образования мочи?

В образовании мочи участвуют все отделы нефрона. При прохождении плазмы через клубочки путем клубочковой фильтрации образуется первичная моча, которая поступает в почечные канальцы и затем — в собирательные трубочки. Состав фильтрата при прохождении через канальцы значительно изменяется — в результате чрезканальцевого транспорта воды и растворенных веществ. В зависимости от направления этого транспорта он подразделяется на канальцевую реабсорбцию и канальцевую секрецию.

В клубочках происходит ультрафильтрация, и фильтрат практически не содержит макромолекул. Средний радиус пор клубочкового фильтра — 3,5—4,0 нм. Концентрация низкомолекулярных веществ в плазме крови и фильтрате почти одинаковы. С увеличением же молекулярной массы увеличивается и размер молекул, и те из них, которые в небольших количествах попадают в фильтрат (например, альбумин), обычно полностью реабсорбируются.

Происходящие в канальцах процессы реабсорбции и секреции ряда компо-

нентов рассматриваются в вопросе 6.

### 3. Что понимают под скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)? Каково клиническое значение этого понятия?

СКФ — это объем плазмы, профильтровавшийся в клубочках в единицу времени. Данный показатель характеризует функцию гломерулярного аппарата почек и лучше всего коррелирует с объемом функционирующей почечной ткани. В норме СКФ составляет 100–120 мл/мин/1,73 м² поверхности тела. Повторные определения СКФ позволяют судить о динамике заболеваний почек. Так, определение величины СКФ у больных с хронической болезнью почек лежит в основе выделения стадии заболевания и соответственно дифференцированного подхода к лечению больного.

Величина СКФ служит ориентиром при определении дозы ряда лекарств у больных с заболеваниями почек, так как в результате снижения фильтрации в клубочках концентрация многих из них в плазме повышается, что увеличи-

вает вероятность побочных токсических эффектов.

#### 4. Как рассчитать скорость клубочковой фильтрации?

СКФ невозможно измерить прямым путем, но о ней можно судить с помощью оценки клиренса веществ, содержащихся в плазме (почечный клиренс отражает скорость очищения плазмы от того или иного вещества). Клиренс какого-либо вещества количественно равен объему плазмы, полностью очищающемуся от этого вещества почками за 1 мин, однако такие вещества должны отвечать следующим условиям: а) они не должны связываться с белками плазмы; б) должны свободно фильтроваться в клубочках; в) они не секретируются, не реабсорбируются и не претерпевают метаболических превращений в канальцах. Этим условием соответствуют немногие приемлимые для использования в клинике вещества: полисахарид фруктозы — инулин и 125 І-иоталамат. Клиренс этих веществ соответствует СКФ, поскольку количество их, фильтрующееся в единицу времени, равно их количеству, экскретируемому с мочой.

Однако применение этих препаратов для оценки СКФ трудоемко, затратно, требует их внутривенной инфузии и находит место преимущественно в на-

учных исследованиях.

В клинической практике для определения СКФ используется клиренс эндогенного вещества, постоянно находящегося в плазме — креатинина.

Креатинин является конечным продуктом метаболизма креатинфосфата в скелетных мышцах. Часть свободного креатина в мышцах (~1-2 % в день) спонтанно и необратимо превращается в его ангидрид — креатинин. Количество креатинина, продуцируемого ежедневно — постоянно, и коррелирует с мышечной массой. Это — один из конечных продуктов азотистого обмена в организме. Уровень его в сыворотке выше у молодых по сравнению со старыми людьми, выше у мужчин, чем у женщин, а также выше у африканцев по сравнению с белыми. Избыток мясной пищи приводит к увеличению уровня креатинина сыворотки крови.

Содержание креатинина сыворотки в норме у мужчин 53-105 мкмоль/л, у женщин 44-97 мкмоль/л. Как было упомянуто, количество креатинина,

образующегося в мышцах, является достаточно постоянным. Соответственно, экскреция его равна продукции, то есть количество креатинина, фильтруемого почками, примерно соответствует его количеству, выделяемого почками, что позволяет использовать клиренс креатинина (*Ccr*) в качестве маркера СКФ.

$$Ccr = CK\Phi = \frac{Cr \text{ мочи, мг/дл} \times V}{Cr \text{ сыв., мг/дл} \times \text{мин}}$$

*Примечание*. Содержание креатинина выражают в мг/дл или в мкмоль/л. V — объем мочи за сутки, мл.

Результат нормируют на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Клиренс креатинина у здоровых молодых людей составляет: женщины приблизительно 100, муж-

чины — приблизительно 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Однако на самом деле показатели клиренса креатинина и СКФ не являются полностью идентичными, так как креатинин не только фильтруется клубочками, но и секретируется проксимальными канальцами, и поэтому СКФ, определяемая по клиренсу креатинина (КК), оказывается завышенной на 5–10 %. Эта цифра увеличивается при поражении канальцев. Несмотря на эти и некоторые другие соображения, КК остается общепризнанным методом определения функции почек.

Для более точного использования величины клиренса креатинина в качестве показателя СКФ необходимо учитывать зависимость мышечной массы человека от пола и возраста. Предложены формулы для расчета КК, учитывающие эти параметры. Наиболее распространена формула Кокрофта — Голда.

$$KK = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{вес, кг}}{72 \times Pcr}$$

*Примечание. Рст* — концентрация креатинина плазмы в мг/дл. Для женщин полученный результат умножают на 0,85.

Выпускают специальные линейки, позволяющие быстро получить значение КК (СКФ) на основе формулы Кокрофта — Голда.

Предложены и другие формулы, позволяющие рассчитать СКФ на основе КК, сведения о которых приводятся в специальных руководствах.

#### 5. Как осуществляется регуляция СКФ?

Поддержание СКФ — основное условие сохранения водно-электролитного, щелочно-кислотного равновесия и процессов выведения конечных продуктов метаболизма и токсинов из организма.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что СКФ практически не меняется даже при значительных колебаниях в потреблении воды и соли

и физиологических вариациях уровня АД.

Сохранение постоянства СКФ обуславливается несколькими механизмами, которые включают процессы: а) ауторегуляции, б) тубуло-интерстициального взаимодействия и в) нейрогуморальные факторы.

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

А. В норме почечный кровоток, а соответственно и СКФ, сохраняются в пределах нормальных величин при колебаниях уровня АД от 80 до 180 мм рт. ст. Увеличение АД приводит к сужению приносящих артерий клубочков, что предупреждает нарастание давления в капиллярах клубочков и соответственно уменьшает скорость фильтрации. Уменьшение же АД сопровождается расширением приносящих и сужением выносящих артериол, при этом СКФ увеличивается. В итоге почечный кровоток и СКФ поддерживаются практически на постоянном уровне при изменениях уровня АД в приведенных выше границах.

Изменения АД выше или ниже уровня, при котором осуществляется ауто-

регуляция, приводят к выраженным изменениям СКФ.

Описанные миогенные реакции на изменения градиента трансмурального давления (нагрузка давлением на сосудистую стенку) наблюдаются и при выключении сосудодвигательной иннервации.

В основе ауторегуляции могут лежать как метаболические факторы, так и свойства гладких мышц. В первом случае речь идет о том, что при повышенном АД наблюдается поступление в ткани избытка кислорода и метаболитов, что приводит к сужению артериол и восстановлению кровотока до исходного уровня. Согласно миогенной теории, в основе ауторегуляторного ответа лежат свойства гладких мышц сосудов, и в его реализации не участвуют нервные и гуморальные факторы. Механизм миогенной ауторегуляции почечного кровотока (и соответственно СКФ) может быть связан с изменениями проницаемости ионных каналов при увеличении внутрисосудистого давления.

Подобный механизм стабилизации кровотока существует во многих органах и тканях, но наиболее ярко он выражен в почках, по-видимому, в силу тесной сопряженности его с процессом тубулогломерулярного взаимодействия.

Б. Процессы фильтрации и реабсорбции тесно ассоциированы, и взаимодействие между ними осуществляется по принципу обратной связи. Эта взаимосвязь обеспечивается юкстагломерулярным комплексом, который состоит из клеток плотного пятна (macula densa), расположенных в начальном отделе дистального канальца, и юкстагломерулярных клеток приносящих и выносящих артериол. Полагают, что они могут выделять вещество, действующее на артериолы. Так, снижение АД и падение СКФ приводят к уменьшению объема жидкости, поступающей к петле Генле, и вызывает увеличение реабсорбции ионов Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> в ее восходящем отделе. В итоге уменьшается содержание NaCl в области плотного пятна, что приводит к расширению приносящих артериол, повышенному выделению ренина и соответственно ангиотензина II, вазоконстрикторный эффект которого проявляется преимущественно в отношении выносящих артериол. В результате гидростатическое давление в капиллярах клубочков увеличивается, и СКФ возвращается к исходной. Это чрезвычайно тонко скоординированное взаимодействие позволяет сохранить в первую очередь водный и электролитный баланс — при том огромном количестве фильтрата, которое образуется за сутки (120-180 л) и 99 % которого реабсорбируется.

Таковы вкратце представления о тубулогломерулярном механизме обратной связи, который играет важную роль в поддержании постоянства СКФ.

В. Нейрогуморальные факторы, включающие симпатическую иннервацию почки (и влияние циркулирующего норадреналина), ангиотензин II, эндотелин, простагландины, оксид азота и ряд других, также находятся в тесном взаимодействии, оказывая модулирующий эффект на почечный кровоток и СКФ как в норме, так и при заболеваниях почек.

#### 6. Каковы основные представления о процессах канальцевой реабсорбиии и секреции?

В канальцах происходит как реабсорбция ряда веществ из фильтрата (это уменьшает их выделение из организма), так и секреция некоторых веществ (при этом выведение их из организма увеличивается). И реабсорбция, и секреция могут осуществляться как активно, так и пассивно.

Ряд компонентов реабсорбируется и затем секретируется. Например, калий почти полностью реабсорбируется из фильтрата в проксимальных канальцах, а затем еще секретируется в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Ураты не реабсорбируются, но секретируются в проксимальных

Активно реабсобируются — с участием ряда транспортных систем — глюкоза и аминокислоты. Они беспрепятственно проходят через клубочковый фильтр и практически не обнаруживаются в моче. Однако при увеличении уровня глюкозы в крови (около 10 ммоль/л и выше) наблюдается выделение глюкозы с мочой (гликозурия).

В противоположность этому, реабсорбция мочевины происходит путем пассивного транспорта. Будучи низкомолекулярным соединением, она беспрепятственно фильтруется в клубочках. В проксимальных канальцах — вследствие реабсорбции воды, мочевина концентрируется, образуя градиент, и происходит ее диффузия в кровь. Однако скорость диффузии недостаточна для уравновешивания ее концентрации в канальцах с концентрацией в плазме. Кроме того, при увеличении скорости тока фильтрата время диффузии мочевины в канальцах уменьшается и увеличивается ее выведение с мочой. Следовательно, при возрастании диуреза клиренс мочевины значительно повышается.

Из клубочкового фильтрата реабсорбируется 99 % воды. 60-80 % отфильтрованной воды и натрия реабсорбируются в проксимальных канальцах вместе с практически всем количеством калия, бикарбоната, глюкозы и аминокислот. Остаточное количество воды и натрия реабсорбируются дистальнее. Сбалансированное поступление и выведение воды и соли в дистальных канальцах и собирательных трубочках контролируется альдостероном и антидиуретическим гормоном (вазопрессином).

Реабсорбция фосфатов, кальция и магния происходит преимущественно

в проксимальных канальцах.

Секретируются в проксимальном сегменте нефрона ионы водорода, органические кислоты и основания, ионы калия, креатинин, лекарства (пенициллин и др.), рентгеноконтрастные препараты.

Активная реабсорбция и секреция наблюдается главным образом в проксимальных канальцах. В дистальных отделах нефрона происходит более тонкая **БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

регуляция уровня электролитов, воды и ионов водорода, способствующая сохранению их гомеостаза.

Реабсорбция белка. Клубочковая мембрана практически непроницаема для высокомолекулярных веществ, при этом в клубочковом фильтрате все же обнаруживается незначительное количество белка. Так, он может содержать от 10 до 100 мг альбумина в одном литре. При огромном количестве образующегося за сутки фильтрата это могло бы без механизма реабсорбции привести к выделению с мочей значительных количеств белка. Но в конечной моче белок практически не содержится. Здоровые взрослые выделяют с мочой до 150 мг белка за сутки, из них < 30 мг альбумина.

Реабсорбция белка происходит путем эндоцитоза — преимущественно в проксимальных канальцах, особенностью которых является наличие большого количества микроворсинок, обращенных в просвет канальцев (щеточный эпителий). Белок прикрепляется к щеточной каемке путем связывания с гликопротеинами — мегалином и кубулином, которые функционируют в эндоцитах как рецепторы макромолекул, включая альбумин. Мембрана после прикрепления молекулы белка инвагинируется в клетку до смыкания краев с образованием пузырька, внутри него белок при участии ферментов лизосом гидролизуется до аминокислот, которые возвращаются в кровоток.

#### 7. Каков состав белков мочи в норме?

Приблизительно 50 % белков мочи в норме — плазменного происхождения, остальная половина представляет собой белок, секретируемый канальцами, и в незначительном количестве — клетками мочевыводящих путей.

Основную долю белков плазмы, экскретируемых с мочой, составляет альбумин, выделение его за сутки колеблется от 5 до 25 мг. Остальные белки находятся в значительно меньших количествах, это IgG,  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -микроглобулины, апопротеины, энзимы, пептидные гормоны и легкие цепи иммуноглобулинов.

Белки неплазменного происхождения представлены в моче белком Тамма — Хорсфолла, он составляет практически половину общего белка мочи. Это — мукопротеин, секретируемый клетками восходящей части петли Генле. При понижении рН этот белок концентрируется, образуя гель; полагают также, что он играет роль в защите почки и мочевых путей от бактериальных инфекций. Белок Тамма — Хорсфолла служит материалом для образующихся в канальцах и попадающих в мочу цилиндров. Наличие гиалиновых цилиндров обычно не свидетельствует о патологии почки. Однако гиалиновый матрикс может фиксировать клетки крови и мочевых путей, что наблюдается при различных нефропатиях.

Среди других белков, секретируемых канальцами, обнаруживают незначительное количество IgA и урокиназы.

#### 8. Что имеют в виду под термином «протеинурия»? Какие виды протеинурии выделяют?

Под термином «протеинурия» имеют в виду повышенное выделение белка с мочой. Экскреция белка с мочой обычно составляет от 40 до 80 мг за сутки;

за верхнюю границу нормы принимают 150 мг/сут. Альбумин составляет 20-60 % общего количества белка, выделяемого с мочой у здоровых лиц.

Для определения суточной потери белка необходимо собирать мочу в течение 24 ч, что нередко связано с трудностями, особенно у тяжелых больных. Метод определения соотношения содержания белка (в мг) к содержанию креатинина (в мг) в отдельной (лучше утренней) порции мочи упрощает оценку протеинурии за сутки. В норме это соотношение меньше 0,2. Показатель свыше 3 свидетельствует о нефротическом типе протеинурии.

По патогенезу выделяют следующие группы протеинурий.

Клубочковая протеинурия связана с повышенной проницаемостью клубочкового фильтра при гломерулярных болезнях. В мочу выделяется в первую очередь альбумин (селективная протеинурия), хотя при некоторых нефропатиях в моче, наряду с альбуминами, оказываются белки с большей молекулярной массой, в частности глобулины — неселективная протеинурия.

**Канальцевая протенурия** наблюдается при острых и хронических поражениях тубулоинтерстициальной области. Потеря белка обычно составляет менее 2 г в сутки. Механизмы протеинурии при этом могут быть следующими.

а) Поврежденные канальцы не способны полностью реабсорбировать белки с небольшой молекулярной массой — например,  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -микроглобулины,

амилаза и др. (в норме они полностью реабсорбируются).

б) Клетки канальцев выделяют в мочу большее, чем в норме, количество белка Тамма — Хорсфолла. При повреждении канальцев в мочу могут выделяться также компоненты щеточной каемки и некоторые ферменты, например, п-ацетилглюкозамин и лизоцим.

Секреторная протеинурия (протеинурия переполнения) обусловлена фильтрацией такого большого количества белков с низкой молекулярной массой, которое превышает возможности их реабсорбции. Подобные ситуации бывают при моноклональных гаммапатиях (множественная миелома), при амилоидозе — с продукцией легких цепей иммуноглобулинов, которые свободно фильтруются в канальцах

Этот тип протеинурии наблюдается также при внутрисосудистом гемоли-

зе (гемоглобинурия), при рабдомиолизе (миоглобинурия).

Другие варианты протеинурии

Доброкачественная ортостатическая протеинурия встречается у высоких подростков, характерно появление белка в моче в положении стоя, но в моче, собранной сразу после ночного сна, белка нет или количество его минимально (не превышает 50 мг). Потеря белка — до 1 г в день, патологические изменения в осадке мочи отсутствуют. Прогноз благоприятный, в большинстве случаев протеинурия в различные сроки (годы) исчезает. При персистенции протеинурии такие лица должны быть обследованы для исключения заболеваний почек.

**Транзиторная протеинурия** наблюдается в течение короткого времени и может быть обусловлена острым заболеванием, лихорадкой, судорожным приступом, тяжелой физической нагрузкой.

**Тканевая протеинурия.** У больного с острым заболеванием мочевыводящих путей в мочу поступают тканевые белки и иммуноглобулины, при этом содержание белка в моче увеличивается незначительно.

Протеинурия может наблюдаться также при опухолях мочевыводящих

путей, особенно в случае распада опухоли.

При оценке выраженности протеинурии особое значение придается содержанию альбумина в моче. Выделяют микроальбуминурию (30–300 мг/сут), макроальбуминурию (300–3500 мг/сут) и нефротический тип альбуминурии (> 3500 мг/сут).

Количество альбумина менее 300 мг/сут не обнаруживается обычными методами (сульфосалициловая кислота, тест-полоски), необходимо использова-

ние более чувствительных методов, в частности иммунохимических.

Выяснилось, что микроальбуминурия имеет большое клиническое значение. Экскреция альбумина даже в столь незначительных количествах достоверно ассоциирована с повышенным риском развития нефропатии и сердечно-сосудистых поражений.

### 9. Что понимают под терминами «гематурия», «цилиндрурия»?

Критерии гематурии следующие:

• Наличие более 3 эритроцитов при микроскопии (×40) нецентрифугированной мочи по крайней мере в двух полях зрения.

• Более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи (проба Нечипоренко).

• Более 1 млн эритроцитов в моче, собранной за 24 ч (проба Аддиса).

Число эритроцитов у больных с гематурией может достигать при микроскопии десятков, сотен и более. Если эритроциты окрашивают мочу в крас-

ный цвет, говорят о макрогематурии.

Гематурия может наблюдаться при ряде заболеваний мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, опухоли и др.) — в этих случаях в моче выявляются неизмененные эритроциты. Но при поражении клубочков обнаруживаются дисморфные (деформированные) эритроциты, прошедшие через поврежденную клубочковую мембрану. Они лучше обнаруживаются при фазово-контрастной микроскопии.

Большое количество дисморфных (гломерулярных) эритроцитов (более 10<sup>6</sup> в 1 мл мочи) может свидетельствовать о быстропрогрессирующем нефрите

с наличием полулуний в клубочках.

**Цилиндры.** По форме представляют собой слепок канальцев и образуются из белка Тамма — Хорсфолла, который в присутствии кислой мочи подверга-

ется преципитации.

Гиалиновые цилиндры прозрачны, бесцветны, гомогенны по структуре и хорошо обнаруживаются при фазово-контрастной микроскопии. Наличие их не свидетельствует о патологии. Они могут образовываться в концентрированной моче, при лихорадке, при назначении диуретиков, после физического перенапряжения.

При появлении в просвете канальцев клеток крови, жировых телец они оказываются в составе цилиндров. Принято выделять следующие разновид-

ности цилиндров.

Эритроцитарные — наблюдаются при остром гломерулонерфите.

Лейкоцитарные — при остром пиелонефрите, интерстициальном нефрите.

Эпителиальные — включают слущенные клетки канальцевого эпителия — при остром интерстициальном нефрите и особенно при остром тубулярном некрозе.

Гемоглобиновые и миоглобиновые цилиндры появляются соответственно при гемоглобинурии или миоглобинурии.

Цилиндры могут иметь гранулы, что обусловлено разрушением клеток

внутри гиалинового матрикса.

Жировые цилиндры — содержат вкрапления жира (овальные жировые тельца) и наблюдаются у больных с нефротическим синдромом и с гиперлипидемией. Полагают, что овальные жировые тельца — это слущенные клетки канальцевого эпителия, наполненные жировыми капельками, реабсорбированными из клубочкового фильтрата. Они выглядят как гроздья винограда при световой микроскопии и в виде «Мальтийского креста» в поляризованном свете.

Широкие (восковидные) цилиндры гиалинового типа формируются в расширенных канальцах гипертрофированных нефронов, что бывает при ХПН.

#### Гломерулярные болезни: патофизиологические механизмы. Нефритический и нефротический синдромы

10. Какие патофизиологические процессы лежат в основе гломерулярных болезней?

Нарушение функции клубочков может быть связано с повреждением следующих структур:

• Висцеральный эпителий (подоциты)

• Базальная мембрана капилляров клубочка

• Эндотелий капилляров

• Мезангий, то есть соединительнотканные структуры, расположенные между капиллярами клубочка.

Возникающие у больных клинические и биохимические изменения обусловлены рядом патофизиологических процессов:

• Изменение проницаемости капиллярной стенки с потерей ее селективности, что приводит к попаданию аномального количества белка в боуменово пространство и соответственно в мочу — протеинурия.

• Уменьшение общей площади фильтрующей поверхности, гидравлической проводимости капилляров и гибель части нефронов приводят к сниже-

нию СКФ.

- Нарушение регуляции выведения NaCl и воды может вызвать появление отеков и  $A\Gamma$ .
- Вследствие нарушенной проницаемости стенки капилляров возникают условия для миграции клеточных элементов крови в просвет нефрона с поступлением их в мочу, что проявляется эритроцитурией, лейкоцитурией, цилиндрурией.

Различные сочетания и различная выраженность протеинурии, сниженной СКФ, отеков, АГ и изменений мочевого осадка и различная продолжительность этих изменений формируют основные клинические синдромы гломерупярных болезней:

• Острый гломерулонефрит

• Быстропрогрессирующий ГН

• Хронический ГН

• Нефротический синдром

Бессимптомная гематурия и/или протеинурия.

#### 11. Какие факторы предрасполагают к поражению клубочков? Какие группы гломерулярных болезней выделяют?

Причинами патологических изменений в клубочках могут быть генетические факторы, иммунное воспаление, метаболические нарушения, избыточная нагрузка на нефроны у больных с хроническими заболеваниями почек. Значительную роль в развитии гломерулопатий играют бактериальные и вирусные инфекции.

Патологические процессы в клубочках подразделяют на первичные, при которых поражаются почки, и вторичные, развивающиеся на фоне системных

заболеваний.

Поражения клубочков, в основе которых лежат иммунные механизмы, имеют большое клиническое значение. Иммунные основы многих из них были установлены благодаря внедрению иммунофлюоресцентной микроскопии, которая позволяет обнаруживать иммуноглобулины и компоненты комплемента в клубочках при изучении биоптатов почек (субэпителиальные, субэндотелиальные или мезангиальные иммунные депозиты).

Однако не все иммуноопосредованные поражения клубочков сопровождаются отложением иммунных депозитов в структурах клубочков. Наиболее демонстративные из них — ГН при системных васкулитах, которые характеризуются наличием антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА); эти формы обозначают как мало- или олигоиммунные гломерулонефриты. Обычно они протекают с образованием полулуний в клубочках и являются одной из при-

чин развития быстропрогрессирующего ГН.

Часть гломерулярных болезней включают в группу иммуноопосредованных, основываясь на косвенных признаках: наличие предшествующей аллергии или вирусных инфекций (с увеличением продукции цитокинов) и особенно — высокой частоты ремиссий при использовании глюкокортикоидов. В качестве примера может служить болезнь минимальных изменений — основная

причина нефротического синдрома у детей.

Воспаление капилляров клубочков обозначают термином гломерулонефрит. В основе развития этого патологического процесса лежит иммунное воспаление, механизмы которого могут существенно различаться (см. вопрос 13). Патоморфологически ГН характеризуется пролиферацией клеток клубочка — эндотелия капилляров (эндокапиллярный пролиферативный), эпителия боуменовой капсулы (экстракапиллярный пролиферативный) или клеток мезангия (мезангиальный пролиферативный). Клинически у таких больных наблюдается нефритический синдром.

Однако иммунные поражения клубочков могут и не сопровождаться клеточной пролиферацией, как это наблюдается, например, при мембранозной нефропатии, при которой происходит иммунное поражение подоцитов и нарушение проницаемости клубочкового фильтра. В этих случаях у больных развивается нефротический синдром.

Несмотря на многочисленные исследования, большая часть антигенов, инициирующих иммунное поражение клубочков, остается неизвестной. Такие антигены могут попадать в организм с инфекцией или другим путем, или иметь сходство с антигенами клубочка (мимикрия), вызывая образование антител с формированием далее иммунных комплексов, циркулирующих в крови и оседающих в структурах клубочка. Возможна также фиксация антигена в этих структурах и образование иммунных комплексов in situ.

Под воздействием антигена на поверхности клеток клубочка могут экспрессироваться эпитопы, воспринимаемые иммунной системой как чужеродные — с выработкой к ним аутоантител.

Наконец, антиген может вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов, которые вырабатывают широкий спектр аутоантител, в том числе и к структурам клубочка.

В настоящее время расшифрована природа аутоантител при ГН с антигенами против базальной мембраны (анти-ГБМ-гломерулонефрит). Они нацелены на домен NC1α3-цепи коллагена IV типа, который является компонентом базальной мембраны капилляров клубочка. Организм человека не толерантен к эпитопам, которые могут возникать на четвертичной структуре 345NC1 гексамера. Процессу образования и секвестрации подобных эпитопов могут способствовать такие факторы, как курение, оксиданты, инфекция и др.

Среди неиммунных форм поражений клубочков следует назвать диабетическую нефропатию, амилоидоз, поражение клубочков при парапротеинемиях, генетически обусловленные нарушения структуры базальной мембраны капилляров — синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран.

# 12. На какие клинико-патогенетические варианты подразделяются гломерулярные болезни? Чем характеризуются нефритический и нефротический синдромы?

Когда у пациента с протеинурией и/или гематурией предполагается поражение клубочков, в диагностическом поиске надо опираться на следующие основные клинические проявления: нефритический или нефротический синдром.

Нефритический синдром — классическое клиническое проявление острого ГН. Он характеризуется гематурией, наличием измененных эритроцитов и эритроцитарных цилиндров в моче, умеренной протеинурией (1–3 г/сут), наличием отеков и АГ.

Однако, с одной стороны, гломерулярные болезни, которые обычно протекают с нефритическим синдромом, могут иногда проявляться только в виде бессимптомной гематурии и/или протеинурии. С другой стороны, поражение

клубочков, обычно протекающее в виде нефритического синдрома, может иногда в короткие сроки приводить к гибели значительного числа нефронов и катастрофическому снижению СКФ, что бывает при развитии быстропрогрессирующего ГН. Гистологически у таких больных наблюдается экстракапиллярный нефрит с полулуниями. Эти различия в клинических проявлениях могут быть связаны с различной степенью выраженности воспалительного процесса в клубочках.

Нефротический синдром характеризуется выраженной протеинурией (> 3,5 г/сут) с наличием гипоальбуминемии, отеков, гиперлипидемии и появлением у части больных овальных жировых телец в моче. Однако заболевания клубочков, обычно протекающие с нефротическим синдромом, могут проявляться (преимущественно на ранних стадиях развития) только в виде бессимптомной протеинурии, варьирующей в широких пределах — от 300 мг/день по 10 г/день при отсутствии изменений в мочевом осадке.

#### Какие иммунологические механизмы лежат в основе развития гломерулонефрита?

ГН — иммунообусловленное поражение клубочков. В его развитии имеют значение различные иммунологические механизмы.

1. Образование иммунных комплексов — циркулирующих или образующихся in situ, с поражением клубочков — иммунокомплексный ГН. Подобный механизм наблюдается в следующих случаях:

• Постинфекционный ГН (антитела к антигенам возбудителя)

• IgA нефропатия (иммунные комплексы с включением IgA)

• Криоглобулинемический ГН (иммунные комплексы с включением криоглобулинов)

• СКВ (антинуклеарные антитела)

• При мезангиокапиллярном ГН формирование иммунных комплексов происходит на фоне нарушений регуляции в системе комплемента.

 Образование антител по отношению к базальной мембране капилляров клубочка (анти-БМК-антитела):

• ГН, связанный с антителами к БМК

• Синдром Гудпасчера.

3. Образование антител по отношению к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В структурах клубочков не обнаруживают отложений иммуноглобулинов или комплемента, отсюда название «олигоиммунный» (то есть малоиммунный) ГН, который развивается на фоне системных васкулитов.

## 14. Какие факторы лежат в основе протеинурии, наблюдающейся при нефротическом синдроме?

Протеинурия при НС обусловлена нарушением селективности клубочкового фильтра. Избирательная проницаемость клубочков определяется структурно-функциональными свойствами капиллярной мембраны, позволяющими ограничивать прохождение белков через стенку капилляров.

В основе такой избирательности лежат следующие факторы.

а) Размер пор фильтра. Мембрана клубочковых капилляров состоит из трех слоев: слоя эндотелия капилляра, основной мембраны и внутреннего слоя боуменовой капсулы, представленной подоцитами, которые покрывают основную мембрану переплетающимися отростками, между которыми имеются щели (щелевая мембрана). Эндотелий капилляров принадлежит к фенестрированному типу, а базальная мембрана представляет собой очень плотное эктоплазматическое образование. Считается, что проницаемость клубочкового фильтра в значительной степени определяется ее средним слоем, то есть базальной мембраной. По мере увеличения молекулярной массы веществ их проходимость через клубочковый фильтр все более затрудняется. Так, фильтруемость альбумина плазмы (молекулярная масса 69 000) составляет около 1 %, а профильтровавшееся его количество практически полностью реабсорбируется в канальцах.

б) Зарядселективный барьер, предупреждающий прохождение низкомолекулярных белков (с молекулярной массой 70 000–150 000), несущих отрицательный заряд при физиологических значениях рН, — сюда входят альбумин и другие белки плазмы. Молекулы компонентов базальной мембраны и поверхности подоцитов заряжены отрицательно и отталкивают отрицательно заряженные молекулы белка, которые в силу этого не попадают в клубочко-

вый ультрафильтрат.

Таким образом, клубочковая протеинурия может возникать при поражении базальной мембраны и/или фильтрационных щелей между ножками подоцитов с утратой ими электронегативности (электростатического барьера).

В основе развития НС могут лежать как иммунные, так и неиммунные факторы, нарушающие структуру и электрические свойства клубочкового фильтра.

Этиология и патогенез ряда гломерулопатий, протекающих с НС, остаются недостаточно изученными. Сведения же об установленных (или предполагаемых) механизмах поражения клубочков при основных клинических формах, проявляющихся в виде НС, приведены в соответствующих разделах данного пособия.

#### 15. Какие поражения клубочков протекают с нефритическим синдромом?

- Первичные заболевания клубочков:
- IgA-нефропатия
- Мезангиопролиферативный ГН
- Мезангиокапиллярный ГН (при нем может также наблюдаться нефротический синдром)
- II. Инфекции и системные заболевания, вызывающие повреждение клубочков и сопровождающиеся нефритическим синдромом:
  - Бактериальные и паразитарные инфекции:
  - Постстрептококковый ГН
    - ГН при подостром инфекционном эндокардите
    - ГН при сифилисе
    - ГН при стафилококковой бактериемии

- ГН при менингококкемии
- ГН при пневмококковой пневмонии
  - ГН при брюшном тифе
- ГН при малярии
  - ГН при проказе
- ГН при проказе ГН при шистосомозе
  - Вирусные заболевания:
    - ВИЧ
    - Гепатит B и C
    - Вирус Эпштейна Барр
    - Вирус ветряной оспы
- Вирусы Коксаки
  - ГН при системных заболеваниях:
    - CKB
    - Пурпура Шенлейна-Геноха
    - Криоглобулинемия
    - Васкулиты с АНЦА.
      - а) гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
      - б) микроскопический полиангиит
      - в) синдром Чарджа Стросса
    - Гломерулонефрит с антителами к БМК Синдром Гулдасиера
    - Синдром Гудпасчера.

Могут проявляться как быстропрогрессирующий ГН (нефрит с полулуниями):

- Постстрептококковый ГН
- ГН при подостром инфекционном эндокардите headers are common and contained
  - IgA-нефропатия
  - ГН с антителами к базальной мембране
  - ГН на фоне васкулитов с АНЦА
  - ГН у больных с пурпурой Шенлейна Геноха
- Гломерулонефрит при СКВ
- ГН при криоглобулинемии
  - Мезангиокапиллярный ГН.

#### 16. Какие поражения клубочков протекают с нефротическим синдромом?

Первичный нефротический синдром:

- Болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз)
- Мембранозная нефропатия
- Очаговый сегментарный гломерулосклероз
- Мезангиокапиллярный ГН (обычно с нефритическим синдромом, но у части больных с признаками нефротического синдрома) Вторичный нефротический синдром:
  • Диабетическая нефропатия
  • Амилоидоз

На долю перечисленных первичных и двух вторичных причин приходится около 90 % всех случаев нефротического синдрома. Диабетическая нефропатия составляет почти половину всех случаев HC.

Другие причины вторичного НС:

- ВИЧ-инфекция
- Злокачественные новообразования (миелома, аденокарциномы, лимфомы)
- Аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит)
- Лекарства (НПВС, пеницилламин, каптоприл, препараты золота и др.)
- Воздействие металлов (ртуть, висмут, литий и др.).

### 17. Каковы особенности клинического обследования больного в случаях предположения о повреждении клубочков?

Жалобы на отеки, которые появляются на лодыжках и стопах и в областях с низким тканевым гидростатическим давлением — периорбитальные и в области гениталий. Однако при нефротическом синдроме могут быть и тяжелые отеки (анасарка).

Возможны жалобы на головные боли, тошноту, уменьшение или увеличение количества мочи, эпизоды появления красной мочи. Больной может сообщить об изменениях, обнаруженных при диспансеризации или представить результаты исследования мочи (гематурия, протеинурия, цилиндрурия) и крови (анемия, увеличение уровня креатинина).

Важны анамнестические сведения об АГ, о заболеваниях почек в детстве или в молодости после фарингитов или других инфекций, результаты предшествующих заключений о размерах почек (УЗИ), поскольку при хроническом ГН часто находят маленькие сморщенные почки в исходе заболевания. Наличие хронических очагов инфекции (остеомиелит, бронхоэктазы, туберкулез и др.) может навести на мысль об амилоидозе.

Чрезвычайно важны сведения о ВИЧ-инфицированности, гепатите В и С, системных заболеваниях (СКВ, васкулиты), злокачественных новообразованиях, диабете. Выясняются сведения о препаратах, используемых пациентом (НПВС, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТП, ампициллин, препараты лития и др.).

Все перечисленное — в сочетании с оценкой клинико-лабораторных данных, позволяет врачу сформулировать предварительный диагноз и начать лечение. Однако во многих случаях окончательная диагностика и выработка тактики лечения возможна только на основании данных биопсии почки.

### 18. Нефритический синдром — ведущий. Какие клинико-лабораторные исследования необходимы?

#### Первый этап

- Общий анализ крови
- Определение электролитов плазмы
- Определение белка в суточной моче

- Клиренс креатинина
- Печеночные пробы.

Дальнейшее обследование — в зависимости от предыдущих клинических данных.

- Антистрептолизин-О
- Антинуклеарные антитела
- Криоглобулины
- Уровень комплемента сыворотки
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- Анти-БМК-антитела.

### 19. Нефротический синдром — ведущий. Каков минимум лабораторных исследований?

Первый этап — см. вопрос 18. Дополнительно — липидный профиль плазмы. Дальнейшее обследование

- Серология на гепатиты, ВИЧ
- Обследование на сифилис
- Антинуклеарные антитела
- Электрофорез белков сыворотки и мочи.

Приведенный в вопросах 18 и 19 перечень исходит из представления (вопросы 15 и 16) о возможных причинах развития нефритического или нефротического синдромов. Однако спектр планируемых лабораторных исследований определяется в первую очередь клиническими данными и на практике может оказаться весьма ограниченным. Например, у больного с тяжелой протеинурией и многолетним сахарным диабетом речь скорее всего идет о диабетической нефропатии, а у ребенка, заболевшего ангиной с развитием через две недели макрогематурии и отеков, — об остром гломерулонефрите.

#### 20. Для чего проводится биопсия почки?

Биопсию почки следует проводить во всех случаях с неустановленной этиологией, а также для определения стадии заболевания почек, выбора тактики ведения больного и оценки прогноза.

Первичные поражения клубочков делят на 7 гистологических групп:

- 1. Гломерулонефрит с минимальными изменениями
- 2. Мезангиопролиферативный ГН
- 3. Фокальный и сегментарный гломерулосклероз
- 4. IgA нефропатия
- 5. Мембранозная нефропатия
- 6. Мезангиокапиллярный ГН
- 7. Быстропрогрессирующий ГН.

Выявление одного из вариантов первичного поражения клубочков может служить важным ориентиром при назначении терапии.

При иммунофлюоресцентном окрашивании выделяют три основных типа отложений иммуноглобулинов:

а) гранулярное — характерное для иммунокомплексного ГН;

б) линейное, характерное для ГН с антителами к ГБМ;

в) отсутствие отложений — при малоиммунном ГН (с АНЦА).

Иммунные комплексы (ИК) могут располагаться субэндотелиально (что бывает в случаях циркулирующих ИК) или по наружной стороне базальной мембраны (субэпителиально), что наблюдают в случаях формирования ИК *in situ*. Может иметь место также мезангиальное расположение ИК.

Показания к проведению биопсии почек определяются после тщательного рассмотрения всех данных о больном и полного обследования в отношении системных заболеваний, при которых может наблюдаться поражение клубочков (васкулиты, опухоли, инфекции и др.).

Полученные при биопсии образцы исследуются с помощью световой микроскопии, иммунофлюоресцентного окрашивания на иммуноглобулины, а также посредством электронной микроскопии, с помощью которой определяют характер и расположение иммунных комплексов.

Между клиническими признаками, наблюдаемыми при поражении клубочков, и обнаруживаемыми при биопсии гистологическими изменениями соответствия может не быть. Следует иметь в виду, что гистологическая картина, типичная для той или иной группы первичных гломерулярных болезней, может наблюдаться при целом ряде вторичных поражений клубочков (табл. 6).

Таблица 6 Клинические синдромы и гистологическая картина при иммунообусловленных первичных и вторичных поражениях клубочков

Первичные поражения клубочков: клинические синдромы и гистологическая картина	Вторичные поражения клубочков с соответствующими клиническими синдромами и гистологической картиной
Нефритичес	ский синдром
Диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Постстрептококковый гломерулонефрит, СКВ
Очаговый или мезангиопролиферативный гломерулонефрит	IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна — Геноха, подострый инфекционный эндокардит, СКВ
Гломерулонефрит с полулуниями (БПГН)	См. сноску*
Нефротичес	ский синдром
Болезнь минимальных накоплений	Лимфогранулематоз, НПВС
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Вирус-ассоциированные нефропатии (ВИЧ, гепатит В, парвовирус); потеря нефронов по любой причине
Мембранозная нефропатия	СКВ, гепатит В, рак, различные лекарства

Таблица 6 (окончание)

Первичные поражения клубочков: клинические синдромы и гистологическая картина	Вторичные поражения клубочков с соответствующими клиническими синдромами и гистологической картиной
Нефритический + не	фротический синдром
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит: тип I	Подострый ИЭ, СКВ, гепатит С, смешанная криоглобулинемия, гепатит В, рак (легких, молочных желез, яичников)
тип II (болезнь плотных депозитов)	С3 нефритический фактор — ассоциированный ГН, парциальная липодистрофия
III пит	То же, что при типе I. Дефицит рецептора комплемента

- \*Гломерулонефриты, которые могут протекать как БПГН:
- ГН при подостром инфекционном эндокардите
- Постстрептококковый гломерулонефрит
- Гломерулонефрит с антителами к базальной мембране
- IgA-нефропатия
- ГН при васкулитах с АНЦА
- ГН у больных с пурпурой Шенлейна Геноха
- Гломерулонефрит при СКВ
- Гломерулонефрит при криоглобулинемии
- Мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

Среди показаний к биопсии почек следует выделить следующие:

- Персистирующая гематурия (особенно при наличии эритроцитарных цилиндров).
  - Персистирующая протеинурия (особенно превышающая 3 г/сут).
  - ОПП или ХБП, причины которых неясны.
  - Подозрение на отторжение трансплантата (с целью дифференциации от

других причин ОПП).

Имеется ряд противопоказаний к биопсии почек, из них основными являются возможность неконтролируемого кровотечения, тяжелая плохо контролируемая АГ, инфекции почек, опухоли почек, гидронефроз, несогласие пациента на биопсию.

## Поражения клубочков, протекающие с нефритическим синдромом

Нефритический синдром характеризуется развитием гематурии (микро-, реже — макрогематурии) с измененными (дисморфными) эритроцитами, появлением умеренной протеинурии (0,3–3,0 г/сут), цилиндрурии (эритроцитарные цилиндры), реже — лейкоцитурии. Наблюдается уменьшение СКФ с задержкой соли и воды и развитием отеков и АГ. Поражения клубочков,

проявляющиеся в виде нефритического синдрома, могут быть обусловлены многими причинами (см. вопрос 15). Среди них существенную роль играют инфекции — бактериальные и вирусные, что позволяет выделить группу постинфекционного ГН. Классическим представителем этой группы является постстрептококковый ГН.

- 21. Каковы современные представления о постстрептококковом гломерулонефрите?
  - 21.1. Как охарактеризовать роль стрептококковой инфекции в развитии острого гломерулонефрита?

## Постстрептококковый гломерулонефрит

Постстрептококковый ГН развивается в результате инфицирования глотки (фарингит, тонзиллит) или кожи (импетиго) β-гемолитическим стрептококком группы А, при этом наблюдаются серотипы, отличающиеся от серотипов, связанных с развитием ревматической лихорадки. К нефритогенным М-серотипам относят 1, 2, 3, 25, 49-й и 12-й при фарингите и 47, 43, 55, 2, 60, 57-й — при импетиго.

Между начальными проявлениями инфекции и возникновением симптомов нефрита имеется латентный период. При фарингите он составляет 1–3 нед., при импетиго — 2–6 нед. Если же признаки поражения почек появляются одновременно с началом стрептококкового фарингита или импетиго, это скорее всего свидетельствует об обострении хронического нефрита.

До начала антимикробной терапии в очагах инфицирования (глотка, кожа) можно выделить β-гемолитический стрептококк группы A, в крови повышается титр антистрептолизина-O, анти-ДНК-азы, антигиалуронидазы.

#### 21.2. Что известно о роли возраста и о распространенности постстрентококкового гломерулонефрита?

Постстрептококковый ГН наблюдается преимущественно у детей в возрасте от 2 до 14 лет, иногда в виде вспышек вследствие распространения стрептококковой инфекции в детских коллективах. В развитых странах частота его за последние десятилетия значительно уменьшилась (так же, как и ревматизма), что связывают с улучшением условий жизни и соответственно с уменьшением распространенности перекрестной стрептококковой инфекции, а также со своевременным лечением стрептококковых поражений глотки и кожи антибиотиками. Однако в регионах и странах с низким экономическим развитием, при проживании в условиях скученности и отсутствии медицинской помощи постстрептококковый ГН по-прежнему встречается часто (так же, как и ревматизм), при этом частота внутрисемейных случаев может достигать 40 %.

Это заболевание почти в два раза чаще встречается у мальчиков по сравнению с девочками. Риск развития нефрита после стрептококковой инфекции варьирует и в среднем составляет 15 %. Это может свидетельствовать о роли предрасположенности к развитию заболевания, характер которой, однако, остается невыясненным.

Постстрептококковый ГН может встречаться и у взрослых людей, около 10 % заболевших — лица старше 40 лет, причем отмечается увеличение частоты этого заболевания в развитых странах у лиц пожилого и старческого возраста.

# 21.3. Каковы патогенез и патоморфология постстрептококкового гломерулонефрита?

Постстрептококковый ГН — иммунообусловленное поражение клубочков с участием антигенов стрептококка, формированием иммунных комплексов и активацией комплемента с повреждением клубочков.

Антигены стрептококка тропны к структурам клубочка, они находятся в составе иммунных комплексов или могут быть «имплантированы» в клубочковые структуры и связывают иммуноглобулины, что приводит к образованию иммунных комплексов *in situ*.

Изучение природы нефритогенных антигенов стрептококка продолжается многие годы. В настоящее время в качестве кандидатных антигенов рассматриваются следующие:

а) катион цистеиновая протеиназа, известная как стрептококковый пирогенный экзотоксин В (SPEB). Этот антиген был обнаружен при биопсии почки в структуре субэпителиальных «горбов»;

б) нефрит-ассоциированный рецептор плазмина (NAPr).

Предполагается, что при фиксации этих и возможно других антигенов стрептокока в почечной ткани антитела, направленные против стрептококкового антигена, в результате молекулярной мимикрии взаимодействуют со структурами клубочка. Показано, что антитела к NAPr и SPEB обнаруживаются при постстрептококковом ГН как в острый период болезни, так и после наступления ремиссии.

Уровень комплемента сыворотки понижен, и в клубочках обнаруживаются депозиты C3 и других компонентов комплемента.

Патоморфологически постстрептококковый ГН — это острый эндокапиллярный пролиферативный ГН с пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток. В первые дни вслед за гиперемией клубочков возникает инфильтрация мезангия и капиллярных петель нейтрофилами с присутствием также моноцитов и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Наблюдаются гранулярные субэндотелиальные депозиты IgG, IgM, C3, C4 и C5—9 и субэпителиальные депозиты, которые выглядят при электронной микроскопии как «горбы».

Макроскопически почки при остром ГН несколько увеличены, пирамиды темно-коричневые, кора серовато-коричневого цвета с красными или сероватыми точками на поверхности — «пестрая почка».

# 21.4. Чем характеризуются клинические проявления постстрепто-коккового гломерулонефрита?

Постстрептококковый ГН относится к группе заболеваний (вопрос 15), течение которых характеризуется развитием острого нефритического синдрома.

Появляются отеки лица, конечностей, туловища (иногда асцит, плевральный выпот), АГ, брадикардия. Возможны жалобы на общее недомогание, сонливость, потерю аппетита, тошноту, головные боли, повышение температуры тела, редко — боли в боку, пояснице (вследствие растяжения почечной капсулы) или животе. Изменения мочевого осадка — в виде гематурии с измененными (зазубренными) эритроцитами, цилиндрурии (характерны эритроцитарные цилиндры), возможна лейкоцитурия. У некоторых больных наблюдается макрогематурия, при этом моча приобретает окраску чая или кока-колы (иногда при щелочной реакции — цвета «мясных помоев»). Протеинурия умеренная — 0,3—3 г/сут, но у 20 % взрослых может быть протеинурия нефротического типа (более 3,5 г/сут). Наблюдается олигурия, относительная плотность мочи нормальная или даже повышена, в процессе схождения отеков и восстановления диуреза она понижается. В основе развития отеков и АГ лежит задержка в организме натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови.

СКФ снижается и возможно преходящее повышение уровня креатинина и мочевины в крови. Однако в некоторых случаях олигурия персистирует, что может свидетельствовать о развитии быстропрогрессирующего ГН (см. вопрос 25).

В течение первой недели болезни в сыворотке снижен уровень С3 в результате активации комплемента по альтернативному пути; при активации классического пути снижается содержание как С3, так и С4. Активация любого из этих путей приводит к привлечению воспалительных клеток и прямому повреждению сосудов клубочка.

Почти у трети больных с постстрептококковым ГН обнаруживается положительный тест на ревматоидный фактор.

В результате ограничения жидкости и соли внепочечные проявления заболевания (отеки,  $A\Gamma$ ) к концу второй недели обычно исчезают, увеличивается диурез, нормализуется уровень креатинина сыворотки. Для нормализации мочевого осадка требуется более длительное время — нередко несколько месяцев.

Острый нефрит у детей обычно заканчивается выздоровлением через 4-6 нед. после начала заболевания, но наблюдаться они должны не менее полугода, так как у 8-10 % детей отмечается персистирующая микрогематурия, небольшая протеинурия и гораздо реже —  $A\Gamma$ ; в 1-2 % случаев гломерулонефрит у детей переходит в хроническую форму. Смерть в остром периоде у детей с острым  $\Gamma H$  — большая редкость.

У взрослых пациентов прогноз менее благоприятный; на фоне внепочечных проявлений (отеки, АГ) возможны смертельные исходы, обусловленные ухудшением коронарного или церебрального кровообращения (инфаркт миокарда, инсульт). У значительного числа взрослых с постинфекционным ГН (по некоторым данным — до 50 %) наблюдается постепенное ухудшение

функции почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, реже заболевание у этих пациентов может приобретать характер быстропрогрес-

сирующего ГН.

Следует особо подчеркнуть, что субклиническое течение постстрептокок-кового ГН встречается почти в 4 раза чаще, чем клинически выраженный нефритический синдром. В этих случаях обычно наблюдается бессимптомная микрогематурия и снижение уровня сывороточного комплемента.

#### 21.5. Какие осложнения дает острый гломерулонефрит?

• Острая левожелудочковая недостаточность — сердечная астма, отек легких — как результат перегрузки левого желудочка сердца на фоне быстро развивающейся гиперволемии и АГ.

• Гипертензивная энцефалопатия (почечная эклампсия): сильные головные боли, сонливость, рвота, судороги, отек соска зрительного нерва, геморрагии

в сетчатку глаза с резким понижением зрения.

• Острая почечная недостаточность — олигурия (или анурия) с нарастанием азотемии, электролитными нарушениями (гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперфосфатемия), метаболический ацидоз.

Каждое из перечисленных осложнений может угрожать жизни больного

и требует проведения неотложной терапии.

# 22. Каковы особенности других форм острого постинфекционного гломерулонефрита?

Развитие ГН может быть обусловлено не только β-гемолитическим стрептококком группы А, но и другими возбудителями («непостстрептококковый гломерулонефрит»). Среди них — бактериальные инфекции (инфекционный эндокардит, стафилококковая бактериемия, пневмококковая пневмония, менингококковая инфекция, брюшной тиф), вирусные инфекции (цитомегаловирус, ветряная оспа, корь, вирус Эпштейна — Барр, гепатита В, вирусы Коксаки), а также протозойные и паразитарные заболевания (малярия, шистосомоз, токсоплазмоз).

ГН представляет собой типичное осложнение *подострого инфекционно-го эндокардита (ИЭ)*, особенно в группах пациентов, длительно нелеченых, с отрицательными посевами крови или имеющих эндокардит правой половины сердца.

При *остром ИЭ* гломерулонефрит — необычное явление, так как формирование иммунных комплексов, с которыми связано поражение клубочков, занимает 10–14 дней; за этот срок больных острым ИЭ активно лечат анти-

бактериальными препаратами и нередко — хирургически.

При ГН, развивающемся у больного *подострым ИЭ*, наблюдают микро- или макрогематурию, умеренную протеинурию, возможна небольшая азотемия. При развитии быстропрогрессирующего ГН с полулуниями в короткие сроки развивается почечная недостаточность. Однако чаще ухудшение функции

почек со снижением СКФ и нарастанием уровня креатинина связано с не статочным эффектом антибактериальной терапии эндокардита.

В патогенезе играет роль формирование иммунных комплексов, включащих антиген возбудителя, с активацией комплемента по классическому пу Уровень комплемента сыворотки понижен. При биопсии наблюдаются учаки клеточной пролиферации вокруг очагов некроза на фоне обилия иммунедепозитов (IgG, IgM и С<sub>3</sub>) в мезангии, субэндотелиально и субэпителиаль

Макроскопически почки увеличены, с мелкими субкапсулярными гем рагиями («блошиные укусы»).

Прогноз определяется эффективностью антибактериальной терапии эн кардита. Успешное лечение (антибиотики в течение 6 нед., в ряде случает хирургическое вмешательство) обычно приводит к разрешению ГН.

При возникновении быстропрогрессирующего ГН проводится соотв

ствующая терапия (см. вопрос 25).

Иммунокомплексный нефрит может развиваться у пациентов с вентри лоатриальными или вентрикулоперитонеальными шунтами, которые ус навливают для лечения гидроцефалии. Возбудитель — Staph. albus, реже Staph. aureus. Наблюдается картина стафилококкового сепсиса, нефропа протекает с микрогематурией, протеинурией, АГ. Лечение состоит в уда нии инфицированного шунта и проведении адекватной антибактериалы терапии.

Гломерулонефрит с иммунными комплексами бывает у больных с абсисами — легких, брюшной полости, малого таза, забрюшинного простр ства, а также при инфицировании сосудистых протезов. Преобладающ возбудителем является стафилококк. Клинические проявления включамикрогематурию, АГ, нередко наблюдается острая почечная недостат ность. Возможно развитие быстропрогрессирующего ГН. Уровень компмента обычно понижен.

Лечение направлено в первую очередь на борьбу с инфекцией.

Гломерулонефриты при *других бактериальных инфекциях*, так же как и протозойных и паразитарных заболеваниях, могут протекать с различи выраженностью нефритического синдрома — от бессимптомной гематур

и протеинурии до быстропрогрессирующего ГН.

В большинстве случаев своевременно назначенная терапия основного болевания приводит к излечению ГН. Однако даже адекватное этиотропи лечение не всегда способствует благоприятному исходу ГН. Так, при марии — заболевании, поражающем до полумиллиона людей в мире и при кором часто поражаются почки с развитием иммунокомплексного нефрита, ход нефропатии зависит от разновидности возбудителя. В случае *P. falcipar* ГН обычно разрешается после излечения от малярии. Однако при наличерения у части больных наблюдается прогрессирование нефропат с развитием хронической почечной недостаточности.

Гломерулонефриты, развивающиеся при перечисленных выше вир ных заболеваниях, в большинстве случаев заканчиваются выздоровлению Однако пациенты с персистирующей гематурией и/или протеинурией тре

ют длительного наблюдения.

00-

аю-

ти.

CT-

НО.

op-

ДО-

ет-

Ky-

та-

\_

КИЛ

ле-

ной

ec-

ан-

ИМ

ЮТ

04-

ле-

ри

ЮИ

ии

3a-

toe

ля-

TO-

ис-

um

ии

ии

усем.

бу-

3 -

## 23. Каковы принципы лечения больных с острым гломерулонефритом?

В случаях острого нефрита, развившегося на фоне бактериальных или паразитарных инфекций, проводится этиотропная терапия. При постстрептококковом ГН назначают 10-дневный курс лечения пенициллином — феноксиметилпенициллин 250 мг 3 раза в день или 500 мг 2 раза в день. При аллергии к пенициллину — эритромицин или азитромицин. Возможно использование амоксициллина в течение 10 дней. При других возбудителях — соответствующие антиинфекционные препараты, исключая нефротоксические лекарства.

При наличии показаний к тонзиллэктомии ее проводят не ранее, чем через полгода после исчезновения клинических проявлений заболевания.

Лечение острого нефритогенного синдрома, вне зависимости от его причин, включает следующее.

Постельный режим: при развернутой картине заболевания — минимум на 3—4 нед. до нормализации АД и азотемии, исчезновения отеков и заметного улучшения мочевого осадка. При замедленной динамике клинико-лабораторных показателей постельный режим может быть продлен до 6—8 недель.

Диета малосолевая: 4–5 г поваренной соли в сутки, ограничивается жидкость. В первые сутки жидкость лучше не употреблять, в последующем — количество вводимой жидкости может превышать диурез за предыдущий день не более чем на 200–400 мл. Белок в течение 3–4 нед. ограничивают до 0,5 г/кг в сутки. Малосолевая диета должна соблюдаться в течение полугода после острого ГН; некоторые клиницисты считают целесообразным и ограничение белка (40 г/сут) на такой же срок.

Важно также в течение этого периода избегать переохлаждения и тяжелых физических нагрузок.

Общая калорийность пищи должна быть нормальной и удовлетворяться в основном за счет углеводов и жиров.

При выраженных отеках применяют петлевые диуретики — лазикс, при тяжелой  $A\Gamma$  — антикальциевые препараты — производные дигидроперидина, например амлодипин. Возможно использование ингибиторов  $A\Pi\Phi$ , но у больных с гиперкалиемией они противопоказаны.

Если в течение двух недель внепочечные проявления не исчезают, назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение месяца с последующим постепенным снижением до наступления ремиссии.

У больных с картиной быстропрогрессирующего ГН проводят биопсию почки, при обнаружении полулуний назначают комплексную терапию (см. вопрос 25).

Рецидив постстрептококкового ГН наблюдается примерно у 10 % больных. Как правило, он возникает в течение года после первого эпизода острого гломерулонефрита. Лечение проводится так же, как и в случае первичного заболевания.

После перенесенного острого ГН больной должен находиться под диспансерным наблюдением в течение двух лет.

## 24. Каковы принципы лечения осложнений острого гломерулонефрита?

При гипертензивной энцефалопатии в связи с отеком мозга применяют большие дозы фуросемида. Для воздействия на судорожный синдром рекомендуется использование диазепама, который, в отличие от других противосудорожных средств, метаболизируется в печени и не выводится почками. При этом следует учитывать, что период полувыведения диазепама составляет 60 ч.

Сердечная астма и отек легких развиваются при остром ГН как следствие острой перегрузки левого желудочка сердца — на фоне остро развившейся АГ и гиперволемии. Лечение отека легких включает в/в введение фуросемида (при необходимости — до 200 мг), а также применение кислорода, наркотических анальгетиков, в/в введение нитроглицерина, при бронхообструкции — эуфиллин в/в.

При развитии острой почечной недостаточности необходим комплекс мер, описанных в разделе «острое почечное повреждение». При нарастании азотемии и гиперкалиемии проводят гемодиализ.

## 25. Чем характеризуется быстропрогрессирующий гломерулонефрит?

## Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) — клинический синдром, характеризующийся быстрой утратой функции почек у больных с тяжелым воспалением клубочков. На фоне диффузного пролиферативного эндокапиллярного ГН у таких больных может происходить утечка фибрина из поврежденных капилляров в пространство Боумена, что приводит к пролиферации клеток париетального эпителия и миграции моноцитов в клубочки из циркулирующей крови, то есть развитию экстракапиллярного гломерулонефрита. В результате в клубочках формируются образования, состоящие из фибрина, пролиферирующих париетальных клеток, макрофагов и матрикса, которые выглядят под микроскопом как полулуния. Большие полулуния сдавливают капилляры клубочка и нарушают клубочковую фильтрацию. Процесс образования полулуний на начальной стадии обратим. Однако в большинстве случаев вскоре наблюдается приток в клубочки фибробластов с развитием фиброза полулуний, а в последующем — и всего клубочка, что приводит к гибели нефрона.

БПГН также характеризуют как злокачественный (старое название -

подострый ГН).

Под нефритом с полулуниями имеют в виду гистологическую картину биоптатов почек, в которых более 50 % клубочков имеют полулуния, что часто свидетельствует о плохом прогнозе. Обычно при этом наблюдаются большие, расположенные по окружности клубочка полулуния. Именно такая картина часто обнаруживается при биопсии почек у больных с БПГН.

Следует отметить, что небольшие и сегментарно расположенные полулуния могут обнаруживаться при заболеваниях почек у больных, не имеющих

клинического синдрома БПГН.

В ряде случаев у пациентов с БПГН в биоптатах почек наряду с полулуниями может наблюдаться некротизирующее повреждение капилляров клубочков, что бывает при васкулитах мелких сосудов, ассоциированных с АНЦА. Это так называемый олигоиммунный ГН, при котором иммунные депозиты в клубочках методом иммунофлюоресцентной микроскопии не определяются. АНЦА обнаруживают у 80–90 % таких больных, при этом у некоторых из них нефропатия может быть основным (или даже единственным) клиническим проявлением васкулита.

Выделяют первичные и вторичные формы БПГН.

#### Первичный БПГН

• I тип: анти-ГБМ-нефрит синдром Гудпасчера

• ІІ тип: иммунокомплексный БПГН

III тип: олигоиммунный БПГН (с АНЦА).

Более половины всех случаев БПГН относится к III типу, частота I и II типов приблизительно одинакова (20–25 %).

Данные о результатах иммунофлюоресцентного исследования биоптатов при каждой из этих форм, а также сведения о вторичных формах БПГН с подобными же находками при иммунофлюоресценции приведены на рис. 2.



*Рис.* 2. Клинико-иммунологическая характеристика быстропрогрессирующего гломерулонефрита (см. также перечень нефропатий, при которых может развиваться БПГН, в табл. 6)

БПГН характеризуется в первую очередь быстрым понижением функции почек, что в короткие сроки приводит к нарастанию уровня сывороточного креатинина и в течение нескольких недель может привести к терминальной почечной недостаточности.

Клинические проявления включают слабость, недомогание, лихорадку, боли и/или болезненность в области поясницы (последнее может вызвать ошибочное предположение о пиелонефрите). Наблюдается олигурия, периферические отеки, умеренная АГ, изменения в моче — гематурия с дисморфными эритроцитами, эритроцитарные и другие формы цилиндров, лейкоцитурия, умеренная протеинурия. Возможна макрогематурия, у ряда больных отмечается тяжелая АГ и выраженные отеки (вплоть до анасарки), что часто бывает при иммунокомплексном БПГН.

Процесс утраты функции почек может быть чрезвычайно быстрым — в течение нескольких недель СКФ может упасть до нуля с необходимостью проведения заместительной почечной терапии, однако иногда он растягивается на месяцы и годы. Результаты повторных биопсий у таких больных свидетельствуют, что число полулуний при своевременно назначенной терапии, а также с течением времени (при небольшом числе полулуний) может уменьшаться. Отмечают, что это зависит и от этиологических факторов, приводящих к развитию нефропатии. При анти-ГБМ-ГН полулуния практически не регрессируют, в то время как при IgA-нефропатии полулуния, обнаруженные у больных с макрогематурией, могут спонтанно регрессировать через месяц или более после ее прекращения.

Предположение о БПГН требует неотложного обследования пациента и в случае подтверждения диагноза — немедленного назначения терапии.

При рассмотрении причин развития БПГН следует иметь в виду постинфекционный ГН (постстрептококковый, при подостром инфекционном эндокардите), ГН при СКВ, IgA-нефропатию, мезангиокапиллярный ГН, васкулиты с АНЦА (грануломатоз Вегенера, микроскопический полиангиит), анти-ГБМ-ГН и синдром Гудпасчера, пурпуру Шенлейна — Геноха, а также влияние лекарств, например, аллопуринола, пеницилламина.

В соответствии с этим, кроме полного клинического и лабораторного обследования пациента, следует определить уровень антител к ДНК, а также наличие анти-ГБМ-антител и АНЦА. Активность комплемента у больных с первичным или связанным с системными заболеваниями БПГН остается нормальной (за исключением пациентов с СКВ, у которых активность СЗ и С4 обычно снижена). Практически во всех случаях должна быть проведена биопсия почки, позволяющая ориентироваться в характере и распространенности поражения, а также помогающая в выборе оптимального метода лечения и в оценке прогноза.

Лечение больных с установленным клиническим диагнозом БПГН начинают немедленно. До получения заключения по биоптату почки назначается пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим приемом преднизолона перорально (1 мг/кг) до наступления ремиссии и затем — с постепенным снижением дозы в течение полугода. Одновременно назначается иммуносупрессивная терапия. Используется циклофосфамид. Имеются наблюдения

болезни почек

об успешном применении ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20). Больным с анти-ГБМ-ГН назначают плазмаферез с целью уменьшения концентрации антител к базальной мембране. О лечении БПГН см. также вопрос 31.

Прогноз БПГН до введения иммуносупрессивной терапии был неблагоприятным — практически у всех больных в короткие сроки (недели — месяцы) развивалась терминальная стадия почечной недостаточности. Комплексная терапия в настоящее время позволяет добиться ремиссии почти у 80 % пациентов. Однако при системных заболеваниях прогноз определяется не только поражением почек, но и других органов. Все же у большинства больных через сравнительно короткое время после начала заболевания (месяцы, реже годы) приходится назначать диализ или начинать подготовку к трансплантации почки.

Указывается, что выживаемость почечного трансплантата у больных БПГН на первом году достигает 90 %.

26. Какие факторы лежат в основе персистенции гломерулонефрита? Что имеют в виду под понятием «хронический гломерулонефрит»?

## Хронический гломерулонефрит

Персистирующий ГН является результатом не только длительно текущего воспаления клубочков, но и возникающих в процессе развития заболевания вторичных структурно-функциональных изменений как самих клубочков, так и тубулоинтерстиция.

Когда число нефронов у пациента с длительно текущим гломерулонефритом уменьшается до критического уровня, наблюдается компенсаторное увеличение почечного плазмотока и нарастание количества фильтрата в каждом из оставшихся нефронов. Это является результатом расширения приносящих артериол в большей степени, чем выносящих, — последние обладают высокой чувствительностью к ангиотензину II и находятся под вазоконстрикторным контролем этого октапептида, продукция которого в этих еще функционирующих нефронах оказывается повышенной. Подобное изменение тонуса артериол вызывает повышение гидростатического давления в капиллярах клубочков с нарастанием СКФ в каждом из сохранившихся нефронов и сопровождается гипертрофией клубочков. Такой адаптивный ответ, направленный на поддержание СКФ при развивающейся почечной недостаточности, в итоге оказывается повреждающим и связан со структурными и функциональными нарушениями почки.

Возможные механизмы повреждающего действия гломерулярной гипертензии на почки включают: а) повреждение клубочкового фильтра с дальнейшим ухудшением его селективности (нарастание протеинурии); б) повышение генерации ангиотензина II, увеличивающего тонус преимущественно выносящих артериол. Избыточная продукция этого пептида способствует структурным и функциональным нарушениям почки, и сама по себе может увеличивать проницаемость клубочкового фильтра, что в свою очередь связано с нарастанием протеинурии. Полагают, что ангиотензин II играет роль (в совокупности с ТФР-β) и в ускорении процесса фиброза клубочков.

Экспериментально показано, что снижение уровня гипертензии в гломерулах уменьшает степень выраженности нарушений в структурах почки.

В связи с перечисленным практически важно, что уменьшить выраженность гломерулярной гипертензии и соответственно степень ее повреждающего воздействия на почки можно с помощью назначения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа.

Персистирующий ГН всегда сопровождается интерстициальным нефритом, фиброзом почки и атрофией канальцев, что способствует дальнейшему ухудшению функции почек с появлением изостенурии и полиурии. В развитии этих изменений решающая роль отводится протеинурии и степени ее выраженности. Как правило, чем выше уровень протеинурии, тем хуже прогноз в отношении функции почек. Установлено, что эпителиальные клетки канальцев при протеинурии вырабатывают большое количество ангиотензина II, который оказывает, как уже было отмечено, профиброгенный эффект. Полагают также, что фильтрат, поступающий из поврежденных клубочков в канальцы, содержит провоспалительные цитокины, что приводит к воспалительным изменениям в стенке канальцев, появлению в интерстициальной ткани инфильтратов, содержащих Т-лимфоциты и макрофаги, и развитию в итоге атрофии канальцев и фиброза почки.

Понятие «хронический гломерулонефрит» относится к широкому спектру гломерулярных болезней, которые характеризуются персистенцией и/или прогрессированием первоначального поражающего клубочки патологического процесса. Синдром хронического ГН включает протеинурию, часто не нефротического типа (менее 3,5 г/1,73м²/сут), различную степень изменений мочевого осадка (цилиндрурия, гематурия), а также характеризуется наличием АГ и снижением СКФ. Сроки, в которые у таких больных развивается ХПН, весьма продолжительны, это годы и десятилетия.

Помимо перечисленных факторов, которые лежат в основе персистенции и прогрессирования ГН, повреждению клубочков способствует вторичная (или сопутствующая) АГ, артериолосклероз (на фоне нарушений внутрипочечной гемодинамики) и возникающие в результате нарушения функции почек метаболические и гормональные нарушения (см. вопрос 44).

Таким образом, понятие «хронический ГН» отражает совокупность клинических, патофизиологических и патоморфологических изменений, которые наблюдаются у больных с хроническим воспалением клубочков почек. При этом, однако, речь идет о группе заболеваний, которые приводят с течением времени к развитию почечной недостаточности и значительно различаются по своим клиническим и морфологическим характеристикам, а также имеют особенности течения.

На практике у больных с предположением о хроническом гломерулонефрите обычно проводится полное клинико-лабораторное и иммунологическое обследование, а при необходимости — биопсия почки, и на основе полученных данных формулируется диагноз конкретного заболевания почек, являющегося причиной развития хронической почечной недостаточности.

#### 27. Что известно о роли системы комплемента при гломерулярных болезнях?

#### Гломерулярные болезни и система комплемента

Помимо защиты от инородных антигенов с помощью антител — иммуноглобулинов, организм располагает системой комплемента, функция которого заключается в инактивации патогенных агентов или их уничтожении. Главные компоненты этой системы представлены 11 белками: С1–С9, В и D. Белки комплемента составляют около 10 % глобулинов сыворотки.

Реакции, происходящие при активации системы комплемента, вызывают освобождение гистамина и других биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов; являются мощным фактором хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов (что вызывает инфильтрацию пораженных тканей этими клетками); способствуют связыванию иммунных комплексов нейтрофилами и моноцитами, а также диссоциации иммунных комплексов с помощью этих клеток. Активация двух последних звеньев — С8 и С9 (мембраноатакующий комплекс С5—С9) приводит к образованию пор в клеточной мембране и гибели клетки. Активация системы комплемента также стимулирует В-клеточный иммунный ответ.

Активация комплемента осуществляется двумя путями. Образование иммунных комплексов запускает каскад реакций, которые получили название классического пути активации. В эти реакции в определенной последовательности вступают компоненты от С1 до С9.

Альтернативный путь активации происходит без участия антител. Активаторами служат сами бактерии, вирусы, грибы, другие корпускулярные антигены, а также агрегаты IgA, и в этих случаях в активации не участвуют компоненты С1, С4, и С2. Альтернативный путь активации осуществляется с участием сывороточного белка пропердина, факторов В (проактиватор С3), D (конвертаза проактиватора С3) и ряда других.

Показано, что при воспалении клубочков с отложением иммунных комплексов субэндотелиально и активацией комплемента наблюдается более выраженный приток лейкоцитов к месту повреждения, чем при отложении иммунных

комплексов в субэпителиальном пространстве.

Активация комплемента при отложении иммунных комплексов субэндотелиально или в результате связывания антител с базальной мембраной — с отложением СЗ на базальной мембране, может сама по себе изменять функциональное состояние мембраны и индуцировать протеинурию. Хемотаксический эффект компонента С5а комплемента приводит к инфильтрации структур клубочка нейтрофилами и моноцитами с освобождением протеаз и окислителей (H,O<sub>2</sub>), которые приводят к повреждению клубочка.

В норме процесс активации комплемента и развитие воспалительного процесса в месте повреждения скоординированы и обеспечивают защиту организма. Существуют механизмы, препятствующие избыточной активации комплемента. Однако при нарушении регуляции иммунного ответа возможно повреж-

дение структур клубочка с развитием нефропатии.

Определение общего уровня комплемента сыворотки и его компонентов — C2, C3, C4 и других, используется для подтверждения диагноза заболеваний,

обусловленных формированием иммунных комплексов — уровень комплемента у таких больных понижен.

При активации комплемента по классическому пути (постинфекционный ГН — кроме постстрептококкового, ГН при СКВ, МКГН тип I, ГН при смешанной криоглобулинемии) снижены компоненты C2, C4 и C3. При активации комплемента по альтернативному пути (постстрептококковый ГН, МКГН тип II) снижен C3, а уровень C2 и C4 не изменен.

Нормальный уровень комплемента наблюдается при анти-ГБМ-ГН, у пациентов с олигоиммунным ГН (ассоциированным с АНЦА), при IgA-нефропатии и при ГН у пациентов с пурпурой Шенлейна — Геноха, при болезни минимальных изменений, при фокально-сегментарном гломерулосклерозе и у больных с мембранозной нефропатией.

## 28. Что представляет собой ІдА-нефропатия?

## IgA-нефропатия (болезнь Берже)

Это заболевание описано в 1969 г. Вегдег и представляет собой одну из самых распространенных форм гломерулонефрита. Наиболее яркое ее проявление — эпизоды макрогематурии, возникающие у пациентов с отложениями IgA в мезангии.

С наибольшей частотой это заболевание встречается во втором и третьем десятилетиях жизни, мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины.

Заболеваемость IgA нефропатией носит преимущественно спорадический характер. Семейные случаи относительно нечасты (~10 %). Однако отмечены различия в частоте заболевания в зависимости от географического положения и этнических факторов. Так, в Азии и на юге Европы частота его выше, чем в Северной Европе и Северной Америке. У лиц черной расы заболевание встречается реже по сравнению с европеоидной популяцией. В основе этих различий могут лежать и генетические факторы («эффект основателя»).

IgA-нефропатия представляет собой одну из наиболее частых форм мезангиопролиферативного ГН, характеризуется различной степенью пролиферации мезангиальных клеток и распространенности мезангиального матрикса. В основе заболевания лежит формирование иммунных комплексов, включающих структурно измененный IgA.

Различают сывороточный и секреторный IgA. В сыворотке крови IgA представлен преимущественно мономерной формой, относящейся большей частью к подклассу IgA1. Секреторный же IgA является полимером, тяжелая цепь которого относится к подклассу IgA2.

Отложения IgA в мезангии при IgA-нефропатии представлены подклассом IgA1 полимерного типа. Обнаружены нарушения О-гликозилирования в шарнирной области IgA1. Полагают, что измененный подобным образом IgA может приобретать антигенные свойства и становиться мишенью для антител класса G с образованием нефритогенных иммунных комплексов.

Таким образом, IgA-нефропатия является иммунокомплексным гломерулонефритом. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата обнаружи**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

вают диффузные отложения IgA в мезангии; наряду с этим могут наблюдаться отложения IgG, IgM и компонентов системы комплемента.

Заболевание чаще всего встречается у детей, подростков и молодых людей. Самое характерное клиническое проявление — эпизоды макрогематурии, которые возникают непосредственно вслед за респираторной инфекцией — в течение 1–2 дней после ее начала и часто сопровождаются протеинурией. Это так называемая синфарингитная макрогематурия — в противоположность макрогематурии, появляющейся после латентного периода у больных с постинфекционным ГН. Эпизоды макрогематурии приблизительно у трети больных сопровождаются болями в пояснице, которые могут быть обусловлены растяжением капсулы почек. Цвет мочи красный или бурый, наличие сгустков крови в моче нехарактерно.

Во время эпизодов макрогематурии может повышаться уровень креатинина сыворотки крови. Макрогематурия чаще встречается у детей, чем у взрослых, ее эпизоды становятся менее частыми с возрастом.

IgA-нефропатия нередко проявляется и в виде бессимптомной микрогематурии, которая может быть постоянной или интермиттирующей. АГ развивается приблизительно у четверти пациентов с IgA-нефропатией. У небольшого числа больных заболевание приобретает характер БПГН.

Уровень сывороточного комплемента у больных IgA-нефропатией нормальный. Почти у половины больных с IgA-нефропатией повышен уровень IgA в сыворотке крови, но диагностического значения это не имеет. Диагноз должен быть подтвержден с помощью биопсии почки, при которой в биоптатах обнаруживаются гранулярные депозиты IgA1 в мезангиальной области клубочков.

Развивающийся у значительной части больных с пурпурой Шенлейна — Геноха гломерулонефрит по патоморфологическим изменениям идентичен IgA-нефропатии. У пациентов с этим васкулитом, наряду с отложениями IgA1 в мезангии, обнаруживают отложения этого подкласса IgA в стенках сосудов.

Отложения IgA в мезангии клубочков могут также обнаруживаться при ряде заболеваний, это — хронические заболевания печени, болезнь Крона, аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена и др. Однако при этом обычно не наблюдается воспалительных изменений в клубочках и нарушения функции почек, и, соответственно, эти изменения не относят к IgA-нефропатии.

ІдА-нефропатия у большинства пациентов протекает доброкачественно — примерно у трети из них наступает самопроизвольная ремиссия, у значительной части пациентов гематурия продолжается, но функция почек остается сохранной. Отмечено, что долговременный прогноз у больных с повторной макрогематурией более благоприятный, чем у пациентов с бессимптомной микрогематурией. У меньшего числа нефропатия медленно прогрессирует, и примерно у четверти пациентов в течение 20–25 лет развивается конечная стадия почечной недостаточности. Этому способствуют наличие АГ, персистирующая протеинурия, мужской пол, отсутствие эпизодов макрогематурии, дебют заболевания в зрелом возрасте.

Лечение больных с IgA-нефропатией разработано недостаточно. У пациентов с протеинурией и/или  $A\Gamma$  используют и $A\Pi\Phi$  или BPA. При уровне протеинурии более 1 г/сут и нарастающей дисфункции почек рекомендуют назначать глюкокортикоиды.

Имеются сообщения о положительных результатах использования рыбьего жира. В отдельных случаях отмечен положительный результат тонзилэктомии — при частых обострениях тонзиллита.

В случаях развития БПГН используют глюкокортикоиды, циклофосфамид и плазмаферез.

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности хороший результат дает трансплантация почки, и хотя почти в 30 % случаев в течение 5–10 лет в пересаженной почке наступает рецидив болезни Берже, утрата функции трансплантата наблюдается редко.

В заключение следует еще раз отметить, что IgA-нефропатия представляет собой самую частую форму мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МПГН). Более редкие формы МПГН связаны с отложениями в мезангии IgM, С3 и С1q. Эти варианты могут проявляться бессимптомной микрогематурией и протеинурией. У части больных наблюдается умеренная АГ, в половине случаев отмечено небольшое повышение уровня креатинина, и уже во время диагноза небольшое число больных имеет тяжелую протеинурию.

Мезангиопролиферативный нефрит может наблюдаться при малярии, СКВ, у больных с разрешающимся постинфекционным ГН. Терапия включает использование иАПФ, БРА при АГ, а также указанных препаратов и глюкокортикоидов при значительной протеинурии.

29. Как можно охарактеризовать нефропатию при системной красной волчанке?

### Нефрит при системной красной волчанке

Волчаночный нефрит (люпус-нефрит) — частое и весьма серьезное осложнение СКВ. От трети до половины больных СКВ имеют признаки нефропатии уже во время установления диагноза, еще у значительного числа больных они появляются в процессе развития болезни. Особо высока частота развития волчаночного нефрита у афроамериканцев с СКВ и среди них наивысшая — у девушек-подростков.

В патогенезе предполагаются нарушения в процессе апоптоза клеток, что приводит к образованию аутоантител против нуклеосом; комплекс антитело/ нуклеосома связывается со структурами клубочка с развитием иммунокомплексного нефрита. Наиболее частыми клиническими признаками поражения почек у таких больных являются протеинурия различной степени, гематурия (как правило, выраженная), наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия. АГ развивается у 60–70 % больных. В 10–15 % случаев наблюдается БПГН, у трети из них — с признаками ДВС-синдрома.

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

# Морфологическая классификация волчаночного нефрита (Международное общество нефрологов и почечных патологов ISN/RPS, 2003)

Класс I. Минимальный мезангиальный нефрит (нормальная гистология с депозитами в мезангии).

Класс II. Мезангиальная гиперклеточность с расширением мезангиального матрикса.

Класс III. Очаговый пролиферативный гломерулонефрит, очаговая эндокапиллярная (возможна и экстракапиллярная) пролиферация, поражены менее 50 % клубочков.

Класс IV. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит, эндокапиллярная (возможна и экстракапиллярная) пролиферация, поражены более 50 % клубочков.

Класс V. Мембранозная нефропатия.

Классы I и II ассоциированы с минимальными изменениями со стороны мочи и сохранной функции почек. Эти больные не нуждаются в терапии по поводу волчаночного нефрита — прогноз в отношении сохранения функции почек хороший — при условии сохранения первоначальных клинико-морфологических характеристик. Однако у больных с нарастанием активности СКВ возможно нарастание и тяжести поражения почек с изменением класса волчаночного нефрита. Поэтому при увеличении степени протеинурии, изменений мочевого осадка и уровня креатинина рекомендуется проводить повторную биопсию почки для оценки динамики изменений в структурах клубочка, которые, однако, происходят медленно, в связи с чем ребиопсия целесообразна не ранее чем через 6 мес. после первичной биопсии.

Классы III и IV являются самыми тяжелыми вариантами волчаночного нефрита. Клинически они характеризуются наличием острого нефритического синдрома, развитием АГ; приблизительно у 15 % таких больных наблюдаются протеинурия нефротического типа и повышение уровня креатинина. У больных с IV морфологическим классом значительно снижена функция почек и чаще отмечается нефротический тип протеинурии.

Лечение больных с III и IV классом волчаночного нефрита проводят иммуносупрессорами. Назначается пульс-терапия метилпреднизолоном с переходом на пероральное введение преднизолона (~1мг/кг) с постепенным снижением до поддерживающих доз, которые сохраняются в течение 6–12 мес. Одновременно назначается циклофосфамид или микофенолат мофетил. По достижении ремиссии (2–6 мес.) продолжается терапия уменьшенными дозами преднизолона и микофенолата. Возможно использование и других иммуносупрессоров — азатиоприна, циклоспорина, ритуксимаба.

Класс V волчаночной нефропатии является гетерогенным: у части больных наблюдаются пролиферативные изменения в клубочках, и они лечатся как пациенты с III и IV морфологическими классами. Более половины этих больных имеют нефритический синдром, и лишь у небольшого числа из них наблюдаются АГ и дисфункция почек. Пациентам с тяжелым нефротическим синдромом, АГ, повышенным уровнем креатинина и прогрессирующим течением нефропатии назначают стероиды в сочетании с другими иммуносупрессорами.

Существуют рекомендации включать в терапию у всех больных с СКВнефропатией — помимо перечисленного и независимо от гистологического класса — гидроксихлорохин (плаквенил).

Приблизительно у 20 % больных волчаночной нефропатией развивается терминальная почечная недостаточность, требующая диализа или трансплантации почки. Активность СКВ у таких больных снижается, что связывают

с иммуносупрессивным действием уремии.

Указывается, что сроки выживаемости трансплантата у больных с волчаночным нефритом не отличается от таковых при пересадке почки у пациентов с другими нефропатиями. В пересаженной почке возможно развитие волчаночного нефрита, однако частота таких случаев невелика.

30. Каковы представления об анти-ГБМ-гломерулонефрите и синдроме Гудпасчера?

## Анти-ГБМ-гломерулонефрит и синдром Гудпасчера

Гломерулонефрит с антителами к базальной мембране клубочков представляет собой пролиферативный нефрит, обычно сопровождающийся образованием полулуний и развивающийся вследствие отложения анти-ГБМ-антител. Эти антитела образуют линейные отложения иммуноглобулинов вдоль базальных мембран и обнаруживаются при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почек.

Характеристика анти-ГБМ-антител была приведена в вопросе 11.

Анти-ГБМ-ГН — нечастое заболевание, составляет 1-2 % всех случаев гломерулонефрита, но вместе с тем — 15-20 % случаев быстропрогрессирующего ГН.

Анти-ГБМ-ГН встречается обычно у лиц старше 50 лет с равной частотой у мужчин и женщин. Лица с носительством аллеля HLA-DRw15 имеют повышенный риск развития этого заболевания.

Синдром Гудпасчера — очень редкое заболевание (1-2 случая на 2 млн популяции в год), характеризуется триадой: легочные кровотечения, наличие

циркулирующих анти-ГБМ-антител и гломерулонефрита.

Базальная мембрана легочных альвеол содержит эпитоп коллагена IV типа, который связывается анти-ГБМ-антителами, и когда он становится доступным для этих антител (циркулирующих в крови), появляются признаки поражения легких, в частности легочные кровотечения. Способствуют отложению анти-ГБМ-антител в легких курение, инфекции, токсины, воздействие органических растворителей, заболевания легких. Указывается также на роль носительства аллелей HLA-DR2 и HLA-B7.

Заболевание встречается в двух возрастных группах: у молодых мужчин, а также в возрасте 60–70 лет с равной частотой у мужчин и женщин. Легочные кровотечения могут варьировать от небольших внутрилегочных геморрагий до тяжелых, угрожающих жизни, кровотечений. В мокроте таких больных могут обнаруживаться гемосидеринсодержащие макрофаги. У больных с продолжительными кровотечениями развивается железодефицитная анемия.

Нефропатия характеризуется развитием БПГН (экстракапиллярный нефрит с полулуниями) с быстрым нарастанием почечной недостаточности.

Лечение анти-ГБМ-ГН должно начинаться как можно раньше и включает стероиды в сочетании с циклофосфамидом. Для удаления анти-ГБМ-антител используют плазмаферез. В ряде случаев комплексное лечение позволяет избежать хронического диализа.

Возможна трансплантация почки, но ввиду риска рецидива в транспланта-

те — не ранее 6 мес. после исчезновения антител из крови.

### 31. Каковы особенности гломерулонефрита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)?

## Гломерулонефрит, ассоциированный с АНЦА

Гломерулонефрит, который развивается у больных с васкулитами мелких сосудов, — гранулематоз с полиангиитом (ранее назывался гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, а также эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее синдром Чарджа — Стросса), отличается рядом особенностей. При иммунофлюоресцентном окрашивании в биоптате почки у этих больных не обнаруживают отложений иммуноглобулинов в структурах клубочка, или если они все же обнаруживаются, то в незначительном количестве в виде IgM и/или С3. Соответственно, эти формы гломерулонефрита получили название «малоиммунный (син. олигоиммунный) гломерулонефрит» (pauci-immune GN).

Для этой формы нефропатии также характерны явления некротизирующего васкулита клубочков, что приводит к разрыву капилляров с попаданием фибрина в боуменово пространство и запускает процесс образования полулуний (см. вопрос 25). В большинстве случаев поражение почек у таких больных протекает в виде БПГН, хотя возможны и более благоприятные варианты

течения заболевания.

Поражение мелких сосудов, включая сосуды почек, при перечисленных формах васкулитов связывают с выработкой антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

Обычно нефропатия представляет собой одно из клинических проявлений системного васкулита. Вместе с тем АНЦА-ассоциированный гломерулонеф-

рит может протекать и в виде изолированного поражения почек.

В Европе и США распространенность АНЦА-ассоциированного ГН составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения. Однако более половины всех случаев первичного БПГН протекают как малоиммунный ГН с АНЦА.

АНЦА-ассоциированный ГН встречается у лиц среднего и пожилого воз-

раста — с небольшим преобладанием у мужчин.

Патогенез поражений связан с представительством на поверхности нейтрофилов цитоплазматических антигенов — протеиназы-3 и миелопероксидазы, с образованием антител по отношению к ним. Рассматривается роль и других антигенов нейтрофилов, например Lamp-2 (Lysosome associated protein membrane-2).

Таким образом, АНЦА представляют собой группу аутоантител, из них наибольшее клиническое значение имеют антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе. Циркулирующие АНЦА связываются с этими антигенами на поверхности нейтрофилов, при этом увеличивается генерация нейтрофильного супероксида, что сопровождается поражением мелких сосудов. Повреждение эндотелия способствует еще большему притоку лейкоцитов и распространению воспаления.

Факторы, инициирующие иммунный ответ, изучены недостаточно. Указывается на роль стафилококковой инфекции, соединений кремния, а также генетические нарушения, например, в виде дефицита аллеля гена α1-антитрипсина.

который является основным ингибитором протеиназы-3.

Клинически васкулит мелких сосудов с АНЦА проявляется общими симптомами — лихорадка, похудание, слабость, они могут быть начальными признаками в течение нескольких месяцев. Другие клинические проявления васкулита включают кожные кровоизлияния, множественные мононевриты (вследствие поражения мелких сосудов). При гранулематозе с полиангичтом поражаются верхние дыхательные пути и легкие с развитием некротизирующего гранулематозного воспаления. В легких обнаруживаются узловые образования, склонные к распаду. Возможны легочные кровотечения. У больных с эозинофильным гранулематозом развернутой клинической картине за много лет предшествует бронхиальная астма. Общая симптоматика системных васкулитов с АНЦА более подробно изложена в специальных руководствах.

ГН, ассоциированный с АНЦА, может проявляться бессимптомной гематурией и протеинурией, потеря белка с мочой обычно умеренная (менее 3 г/сут). В ряде случаев поражение почки протекает в виде острого нефритического

синдрома. У значительного числа пациентов развивается БПГН.

Диагноз АНЦА-ассоциированной нефропатии основывается на совокупности клинико-лабораторных данных — симптоматика васкулита мелких сосудов, обнаружение АНЦА в сыворотке крови, и результатах исследования биоптатов почки, свидетельствующих о наличии некротизирующего васкулита и образовании полулуний. Депозиты при иммунофлюоресцентном окрашивании не определяются. Следует еще раз отметить, что АНЦА-ассоциированный ГН может протекать изолированно — без клинических проявлений системного васкулита.

Прогноз без лечения тяжелый, и больным с АНЦА-ассоциированной нефропатией после установления диагноза безотлагательно должна быть назна-

чена иммуносупрессивная терапия.

С целью индукции ремиссии начинают плазмаферез (для снижения концентрации АНЦА в крови), пульс-терапию метилпреднизолоном с переходом на преднизолон per os (1 мг/кг) с постепенным снижением дозы в течение 6 мес. Одновременно с кортикостероидами назначают циклофосфамид в течение 3—6 мес., а затем — азатиоприн или микофенолат мофетил. Ритуксимаб как менее токсичный препарат может быть использован для индукции ремиссии вместо циклофосфамида, а для ее поддержания — вместо азатиоприна.

Активное лечение позволяет достичь ремиссии почти у  $^{3}/_{4}$  больных, но прогноз в значительной степени определяется поражением почек до начала лечения, а также поражением других органов и систем. Прогноз также хуже при

нефропатии, ассоциированной с антителами к протеиназе-3.

болезни почек

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности приступают к гемодиализу. При пересадке почки возможны рецидивы болезни. Но частота их снижается на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии; чаще рецидивы возникают при пересадке почки от донора-родственника.

### 32. Каковы представления о мезангиокапиллярном гломерулонефрите?

### Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Синоним: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) может быть представлен клинически как в виде нефритического, так и нефротического синдромов. Первичные формы этой нефропатии встречаются редко, вторичные же наблюдаются при целом ряде заболеваний.

Причины вторичного мезангиокапиллярного гломерулонефрита Инфекции:

• Вирусные: гепатиты В, С; ВИЧ

- Бактериальные: подострый инфекционный эндокардит, висцеральные абсцессы, инфицированные вентрикулоатриальные и вентрикулоперитональные шунты
  - Протозойные: малярия, шистосомоз

• Другие: микоплазма, микобактерии.

Аутоиммунные болезни: СКВ, ревматоидный артрит, смешанная криоглобулинемия, трансплантационная нефропатия и др.

Злокачественные заболевания: лимфома, миелома, карциномы (легкие, почки, желудок, кишечник).

Другие заболевания: цирроз печени, саркоидоз.

Морфологически МКГН характеризуется пролиферацией мезангия и утолщением стенки капилляров клубочка, что обнаруживается при световой микроскопии. Стенки капилляров часто имеют двойной контур (феномен «трамвайной линии»). Происходит внедрение отростков мезангиоцитов в субэндотелиальное пространство, где они вместе с клетками эндотелия продуцируют новое основное вещество второй, расположенной кнутри, мембраны. Отмечается инфильтрация клубочков нейтрофилами и моноцитами, которая может быть очаговой, но чаще носит диффузный характер. Приблизительно у 10 % пациентов при исследовании биоптата обнаруживают полулуния более чем в половине клубочков — заболевание в этих случаях протекает как БПГН.

По данным электронной микроскопии выделяют три типа МКГН. Тип I—с субэндотелиальными и мезангиальными депозитами. Тип II—с интрамембранозными электронно-плотными депозитами (болезнь плотных депозитов) и тип III, при котором, помимо субэндотелиальных, наблюдают и субэпителиальные депозиты.

При I и III типах находят депозиты в виде IgG, что указывает на иммунокомплексный характер поражения. Наряду с IgG, при них обнаруживают также отложения C3 фракции комплемента. При II типе — отложения только C3, этот тип обусловлен нарушениями в альтернативном пути активации

комплемента. Все перечисленные типы относят к иммуноглобулин-позитивному МКГН.

Выделяют также иммуноглобулин- и С3-негативный МКГН, который связывают с первичным поражением капилляров клубочков при таких патологических состояниях, как злокачественная АГ, антифосфолипидный синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др. Вслед за повреждением капилляров при этих заболеваниях наступает репаративная фаза с пролиферативными изменениями в клубочках, которые морфологически идентифицируют как МКГН.

I и III типы МКГН редко бывают первичными, чаще всего они имеют вторичный характер и связаны с хронической антигенемией при инфекциях, циркуляцией в крови аутоиммунных комплексов или моноклональных иммуноглобулинов, также развиваются при опухолях и других заболеваниях. Тип II связан с приобретенными или врожденными нарушениями в альтернативном пути активации комплемента. Наконец, в развитии III типа могут участвовать и наследственные факторы, в частности генетический дефект рецептора комплемента.

Клинические проявления всех трех типов МКГН одинаковы и могут быть представлены как нефритическим, так и нефротическим синдромом.

Первичные (идиопатические) формы преобладают у детей и молодых людей, вторичные, которые встречаются значительно чаще, могут наблюдаться в любом возрасте.

Развитию нефропатии может предшествовать респираторная инфекция,

в ряде случаев с картиной синфарингитной макрогематурии.

Приблизительно у четверти больных первым проявлением заболевания бывает острый нефритический синдром (у части из них — с макрогематурией), обнаруживается АГ. Возможно развитие БПГН с быстрым падением СКФ.

У половины больных с МКГН нефропатия дебютирует с нефротического

синдрома.

У ряда пациентов наблюдаются отеки и тяжелая протеинурия в сочетании с гематурией и наличием эритроцитарных цилиндров в мочевом осадке.

АГ отмечается поначалу у трети больных, в последующем развивается у большинства из них. Имеются также наблюдения, что у большей части больных с нефритическим синдромом в дебюте болезни в последующем развивается нефротический синдром.

У половины больных, имеющих клинические проявления нефропатии,

происходит снижение СКФ.

У 20-30 % заболевание проявляется в виде бессимптомной гематурии

и протеинурии.

Лечение больных с МКГН планируется с учетом формы заболевания. При вторичных формах терапия направлена на основной патологический процесс — инфекции, аутоиммунные заболевания, опухоли и т. д.

Терапия первичного МКГН основывается на оценке клинико-лабораторных данных и результатах морфологического исследования почек (биопсия).

У пациентов с изолированным мочевым синдромом и при рецидивирующей макрогематурии используют тактику нефропротекции — иАПФ, БРА, их же назначают для контроля АД у больных с АГ.

При наличии нефротического синдрома и нарастающей почечной недостаточности проводят иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом или микофенолатом мофетилом в сочетании с глюкокортикоидами.

При развитии БПГН назначается комплексная терапия, принципы которой

изложены в вопросе 25.

У больных с нефритическим синдромом с нарастающей почечной недостаточностью применяют глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом, проводятся сеансы плазмафереза.

Данные о лечении иммунонегативных вариантов МКГН приводятся в ру-

ководствах по нефрологии (см. список литературы).

Прогноз при МКГН зависит от тяжести не только нефропатии, но и тех системных заболеваний, на фоне которых возникает поражение почек. Сообщается, что у 30–50 % больных первичным МКГН в течение 10 лет развивается терминальная почечная недостаточность. Ее наступлению способствуют мужской пол пациента, нефротический синдром, макрогематурия, АГ, отсутствие спонтанной или медикаментозно вызванной ремиссии.

Больным с терминальной стадией почечной недостаточности планируют диализ или трансплантацию почки. Риск развития МКГН в трансплантате вы-

сокий.

## Поражения клубочков, протекающие с нефротическим синдромом

33. Каковы основные представления о нефротическом синдроме?

## Нефротический синдром

Нефротический синдром (HC) — это клинико-лабораторный симптомо-комплекс, для которого характерны тяжелая протеинурия (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемия (менее 30 г/л), отеки, гиперлипидемия, возможно наличие овальных жировых телец в моче.

Изменения стенок клубочковых капилляров, обуславливающие чрезмерную фильтрацию белков плазмы, возникают в результате самых разнообразных процессов, включающих иммунные нарушения, токсические воздействия, нарушение метаболизма, дистрофические процессы и утрату заряда базальной мембраной. Следовательно, НС можно рассматривать как результат ряда патологических состояний, приводящих к повышенной проницаемости клубочкового фильтра.

Причины нефротического синдрома

Первичные заболевания клубочков, сопровождающиеся нефротическим синдромом:

А. Нефротический синдром встречается часто:

Болезнь минимальных изменений
 Мембранозная нефропатия

• Очаговый сегментарный гломерулосклероз

• Мезангиокапиллярный ГН

Б. Нефротический синдром встречается реже:

IgA-нефропатия

• Гломерулонефрит с полулуниями

• Мезангиопролиферативный ГН

II. Системные заболевания и воздействия, вызывающие повреждения клубочков и сопровождающиеся нефротическим синдромом:

• Диабетическая нефропатия

- Амилоидоз
- Аутоиммунные болезни (СКВ, ревматоидный артрит и др.)

• ВИЧ-инфекция

- Злокачественные опухоли (лимфомы, аденокарциномы, миелома)
- Токсины и лекарства (НПВП, пеницилламин, золото и др.)

• Металлы (ртуть, висмут, кадмий, литий и др.).

Примечание: см. также вопрос 16.

Вторичный НС составляет не менее половины от частоты этого синдрома в популяции. Чаще всего НС обусловлен диабетической нефропатией.

Возможные механизмы повышенной проницаемости клубочкового филь-

тра рассмотрены в вопросе 14.

Протеинурия при НС может быть обнаружена случайно (бессимптомная протеинурия) при исследовании мочи по разным поводам — диспансеризация, респираторное заболевание и др. Основным клиническим проявлением НС являются отеки, которые могут развиваться как постепенно, так и у некоторых больных — очень быстро. Вначале они заметны в области век, лица, поясничной области и половых органов, а затем распространяется на всю подкожную клетчатку, нередко достигая степени анасарки. На коже могут образовываться striae distensae. Появляется транссудат в серозных полостях: гидроторакс, асцит, гидроцеле, реже гидроперикард. Больные имеют характерный вид: бледные, с одутловатым лицом и опухшими веками. Несмотря на выраженную бледность больных, анемия обычно лишь умеренная или отсутствует. Если у пациента развивается почечная недостаточность, анемия становится отчетливой. При асците появляются диспепсические жалобы; у больных с гидротораксом и гидроперикардом наблюдается выраженная одышка. Со стороны сердца может отмечаться приглушенность тонов, появление систолического шума над верхушкой сердца, изменение конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, экстрасистолия, реже — другие нарушения ритма, что при отсутствии других заболеваний сердца можно трактовать как нефротическую дистрофию миокарда, обусловленную гипопротеинемией, электролитными и метаболическими нарушениями. СОЭ обычно ускорена, нередко до 50-60 мм/ч. Относительная плотность мочи при недавно развившемся НС повышена. Клубочковая фильтрация обычно нормальная или даже увеличена. Осадок мочи скуден, наблюдается небольшое количество гиалиновых, реже жировых цилиндров, иногда овальные жировые тельца, в ряде случаев имеется микрогематурия. Выраженная гематурия может возникать при НС, развившемся на фоне волчаночной нефропатии, мезангиокапиллярного ГН или пурпуры Шенлейна — Геноха.

Протеинурия нефротического типа может достигать 10–20 г/сут — это количество белка, прошедшего через поврежденный клубочковый фильтр и не реабсорбированного в канальцах. Развитие же гипоальбуминемии свидетель ствует, что подобные потери превышают возможности синтетической способности печени.

В патогенезе отеков традиционно придается значение гипоальбуминемии и соответственно снижению внутрисосудистого онкотического давления — с переходом жидкости в интерстициальное пространство и развитием гиповолемии и отеков. Однако выяснилось, что у значительной части больных с нефротическим синдромом ОЦК нормальный или даже повышен. В происхождении отеков ведущую роль играет нарушение экскреции натрия почками, в то время как уменьшение внутрисосудистого онкотического давления способствует развитию отеков.

Полагают, что при нормальной или умеренно сниженной СКФ на фоне гипоальбуминемии развивается гиповолемия, при этом наблюдается активация РАС — вазоконстрикторный тип НС. При значительном снижении СКФ задерживается выведение натрия почками и развивается гиперволемия. АД у таких больных нормальное или даже может быть повышено — гиперволемический

тип НС.

При артериальной гипотензии возможно развитие ортостатического коллапса, снижение диуреза — вплоть до анурии, что требует неотложных мер по

восстановлению ОЦК — введения плазмы, раствора альбумина.

При НС наблюдается повышение свертываемости крови, что приводит к тромботическим осложнениям. Самым частым из них является тромбоз почечных вен, но возможны тромбозы нижней полой вены, тромбоэмболии (ТЭЛА) и др., а также, хотя и реже — артериальные тромбозы. Гиперкоагуляцию связывают с повышенной наклонностью тромбоцитов к аггрегации, потерей с мочой таких антикоагулянтов, как антитромбин III, протеины С и S, и с другими факторами.

Тромбоз почечной вены можно заподозрить, если у пациента появляются боли в боку или пояснице, выраженная гематурия, нарастает уровень креатинина сыворотки. Возможно развитие ТЭЛА. Наблюдается увеличение разме-

ров почки на пораженной стороне.

У больных НС отмечаются выраженные нарушения липидного обмена. Предполагают, что снижение онкотического давления плазмы стимулирует синтез липопротеинов, одновременно происходит снижение их катаболизма. У больных повышается уровень как ЛПНП, так и ЛПОНП, и соответственно повышается уровень холестерина и триглицеридов, что предрасполагает этих пациентов к атеросклеротическим сосудистым поражениям.

Больные НС высокочувствительны к инфекции — с тяжелым течением пневмонии и других инфекционных процессов, особенно вызываемых инкапсулированными микроорганизмами (Streptococcus pneumonia, Haemophylus influenza, E. coli и др.). Подобная наклонность к инфекционным осложнениям

частично объясняется потерей иммуноглобулинов с мочой.

Биопсия почек у больных с НС производится реже, чем у пациентов с гломерулонефритом. При НС у детей (речь чаще всего о болезни минимальных

изменений) биопсию назначают лишь при наличии стероидорезистентности или при атипичной клинической картине. У взрослых биопсия показана в случаях, когда исключен вторичный НС и предполагается первичная нефропатия, которая может потребовать иммуносупрессивной терапии. У больных с сахарным диабетом I и II типа биопсия не проводится, за исключением случаев активного мочевого осадка на фоне протеинурии (гематурия, эритроцитарные цилиндры).

Лечение больных с НС должно включать следующее:

а) терапию основного заболевания (при первичном НС) или системных заболеваний — при вторичном НС (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, опухоли и т. д.);

б) воздействие на протеинурию;

в) лечение осложнений НС.

В настоящее время полагают, что протеинурия, особенно нефротического типа, является нефротоксическим фактором, ускоряющим развитие терминальной почечной недостаточности. Возможные механизмы повреждения по-

чек у больных с протеинурией рассмотрены в вопросе 26.

Ингибиторы АПФ и БРА уменьшают экскрецию белка путем снижения давления в капиллярах клубочков. Лечение начинают с малых доз, постепенно увеличивают их до максимальных — при условии, что исходное САД не ниже 110 мм рт. ст. При повышении уровня калия сыворотки до 5,2—5,5 ммоль/л и/или увеличении уровня креатинина сыворотки крови на 30 % от исходного следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене этих препаратов. Лечение проводят одним из этих лекарств; комбинация иАПФ и БРА не рекомендуется.

Диета — с ограничением соли до 3—5 г/сут, белок практически не ограничивают — 0,8—1,0 г/кг. Высокобелковая диета может усиливать протеинурию. Существует, однако, взгляд, что при уровне протеинурии более 10 г/сут ежедневное введение белка должно возмещать эту потерю.

При снижении диуреза и массивных отеках ограничивают жидкость -

объем вводимой жидкости не должен превышать диурез.

Лечение отеков заключается в ограничении соли (до 3,5—4,0 г/сут) и назначении мочегонных. И петлевые, и тиазидные диуретики связываются с белками уже в проксимальных канальцах (петлевые диуретики активно секретируются в просвет нефрона эпителием проксимальных канальцев), что ограничивает возможность их взаимодействия с рецепторами в дистальных отделах нефрона. Это объясняет ограниченный эффект диуретиков и даже возможную резистентность к ним у больных с тяжелой протеинурией. Недостаточный эффект мочегонных может быть также обусловлен сниженной СКФ и гиповолемией. Обычно приходится использовать увеличенные дозы мочегонных — комбинируя петлевые и тиазидные диуретики — с особой осторожностью у больных с гиповолемией. У пациентов с тяжелыми отеками всасываемость препаратов, назначенных перорально, понижена, и нередко используют внутривенное введение петлевых диуретиков. Для стимуляции диуреза у больных с гипоальбуминемией мочегонные сочетают с внутривенным введением альбумина.

Лечение гиперлипидемии начинают, как обычно, с модификации диеты и воздействия на другие общепринятые факторы риска атеросклероза. Однако во многих случаях необходима также и фармакотерапия, то есть использование статинов и фибратов; возможно назначение ниацина.

Пациенты с НС наклонны к гиперкоагуляции, особенно при уровне альбумина сыворотки ниже 20 г/л. В случаях развития тромбоза любой локализации применяют варфарин в течении 3–6 мес., при тромбозе же почечных вен и при повторных тромбоэмболиях (ТЭЛА) варфарин назначается на неопределенно длительный срок. Больным с иммобилизацией, сердечной недостаточностью и другими предрасполагающими к тромбозам состояниями назначают гепарин — нефракционированный или низкомолекулярные препараты — эноксапарин, дальтепарин. Низкомолекулярные гепарины выделяются только почками — в отличие от нефракционированного гепарина, поэтому у больных со снижением СКФ предпочтительно использование нефракционированного гепарина.

## 34. Что представляет собой болезнь минимальных изменений?

#### Болезнь минимальных изменений

Синонимы: липоидный нефроз; болезнь малых отростков подоцитов.

Болезнь минимальных изменений (БМИ) обнаруживается почти у 80 % детей с HC, у взрослых эта форма составляет 10–15 % всех случаев первичного HC.

Заболевание проявляется уже в раннем детском возрасте, половина детей заболевает в возрасте до трех лет, средний возраст детей с БМИ —  $3\frac{1}{2}$  года. Чаще болеют мальчики (3 : 2); у подростков и взрослых частота этого заболевания у мужчин и женщин одинакова.

Причины развития БМИ в большинстве случаев остаются неизвестными. Существуют указания на связь с предшествующей респираторной инфекцией, аллергией (особенно у детей), но роль этих факторов остается гипотетической. Более редкие случаи вторичной БМИ могут возникать у больных лим-

фогранулематозом, при использовании лекарств (НПВС, литий).

Патогенез БМИ также изучен недостаточно. Предполагается, что циркулирующие цитокины, продуцируемые Т-клетками (Т-клеточный ответ), изменяют заряд капилляров и нарушают структуру клубочкового фильтра. Доказательства цитокин-опосредованного иммунного ответа лишь косвенные, в частности наличие аллергии у ряда пациентов, предшествующей развитию болезни вирусной респираторной инфекции, которая может изменять характер клеточного иммунного ответа, и в особенности — высокая частота ремиссий при использовании глюкокортикоидов.

Гистологическая картина биоптатов почки при световой микроскопии нормальная, при иммунофлюоресценции депозиты отсутствуют или представлены минимальными отложениями IgM в мезангии. При электронной микроскопии находят расширение и сглаживание отростков подоцитов с потерей

щелей между ними — так называемое слияние отростков подоцитов.

Заболевание начинается с отеков, которые постепенно нарастают до массивных. Выражены все клинико-лабораторные признаки НС. Мочевой осадок

ацеллюлярный. У детей обычно отсутствуют АГ, гематурия, нарушение функции почек; протеинурия имеет селективный характер (альбуминурия). Потеря белка достигает 10 г/сут и более, с тяжелой гипоальбуминемией. У взрослых почти в 30 % случаев наблюдают АГ, микрогематурию и повышение уровня креатинина, а также возможно развитие острой почечной недостаточности на фоне тяжелой гипоальбуминемии, что связывают с развитием внутрипочечного интерстициального отека — нефросарка. Это состояние купируют с помощью внутривенного введения мочегонных и альбумина.

Биопсия почки при наличии типичной клинической картины и хорошего ответа на глюкокортикоиды обычно не производится. Однако при резистентности к стероидам, частых рецидивах, а также в случаях АГ, микрогематурии и почечной недостаточности у детей старше 10 лет и у взрослых рекомендуют исследование биоптата. У таких больных может выявляться мезангиопролиферативный ГН или фокально-сегментарный гломерулосклероз — даже если при биопсии в начале заболевания диагноз БМИ не вызывал сомнений.

Лечение состоит в назначении преднизолона в дозе 60 мг/м²/день (но не более 80 мг/день) орально, при этом у лиц, чувствительных к терапии стероидами, ремиссия развивается в течение 4—6 нед. У взрослых достижение ремиссии может занять больше времени — до 10 недель. После наступления ремиссии дозу преднизолона постепенно снижают на протяжении 1—2 мес. с полной его отменой. У значительной части больных возникают рецидивы, требующие повторных курсов стероидов.

У больных с частыми рецидивами и резистентностью к стероидам для индукции ремиссии предложено использовать циклофосфамид или ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин), а также моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов — ритуксимаб. Назначению этих препаратов обычно предшествует биопсия почки.

Рассматривается также возможность использования микофенолата мофетила, который является ингибитором инозинмонофосфат дегидрогеназы — одного из ферментов, обеспечивающих клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Этот препарат дает возможность продолжительной терапии без существенных побочных явлений, что выгодно отличает его от алкилирующих агентов, в частности от циклофосфамида.

Прогноз при хорошем ответе на стероиды благоприятный. В случае резистентности к стероидам и частых рецидивах прогноз менее обнадеживающий — у таких больных при повторной биопсии картина БМИ может трансформироваться в мезангиопролиферативный ГН или в фокально-сегментарный гломерулосклероз, при которых высока вероятность развития почечной недостаточности.

35. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Что известно об этом заболевании?

## Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Частота ФСГС за последние десятилетия нарастает, он составляет около трети всех случаев первичного НС у взрослых европейцев и почти половину случаев

НС у взрослых афроамериканцев. У последних большая частота этого заболевания может объясняться распространенностью мутантного аллеля гена аполипопротенина L1 (APOL1 — минорный липопротеин, входит в состав ЛПВП и всегда ассоциирован с APOA1) среди лиц африканского происхождения.

ФСГС составляет до 20 % НС у детей, заболевание встречается в возрасте

от 1 года до 14 лет.

В основе развития ФСГС лежит поражение подоцитов. Выделяют первичные и вторичные формы заболевания.

Первичный ФСГС

• Наследственные формы — аномалии в любом из белков, входящих в структуру подоцитов (нефрин, подоцин и др.); полиморфизм гена APOL1 у лиц африканского происхождения

• Повышение уровня фактора проницаемости в крови

• Повышение экспрессии CD80 (B7–1) на подоцитах, что сближает ФСГС с болезнью минимальных изменений.

Вторичный ФСГС

А. Уменьшение массы почечной ткани с повышенной нагрузкой на оставшиеся нефроны, с развитием гипертрофии клубочков и гиперфильтрации в них:

• Агенезия почки или нефрэктомия

• Рефлюкс-нефропатия

• Олигомеганефрония\*

• Низкая масса тела при рождении

• Хроническая трансплантационная нефропатия

Поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов

Б. При исходно нормальном числе нефронов:

• Артериальная гипертензия

• Сахарный диабет

• Ожирение\*\*

- Вирус-ассоциированный ФСГС (ВИЧ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна Барр и др.)
  - Прием лекарств (анальгетики, бисфосфонаты)

• Героиновый ФСГС.

\*Олигомеганефрония — врожденное состояние, характеризующееся уменьшением числа нефронов, но размеры их увеличены. Гистологически у таких больных обнаруживается тяжелый ФСГС, клинически — протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность.

\*\*Полагают, что при ожирении развивается состояние относительной олигонефронии (дефицит массы нефронов по отношению к увеличенной массе тела), что приводит к гиперфильтрации в клубочках.

В генезе первичного ФСГС, как видно из приведенного, значительную роль играют наследственные влияния. Существует мнение, что это заболевание у предрасположенных к нему лиц клинически может проявляться и в результате действия средовых факторов; это объясняло бы увеличение частоты ФСГС в последнее время.

Исследование биоптата почки при световой микроскопии обнаруживает склероз части (сегмента) некоторых, но не всех клубочков (очаговое, а не диффузное поражение). В пораженных клубочках отмечается умеренная клеточная пролиферация, гипертрофия и вакуолизация подоцитов, отделение их от базальной мембраны капилляров клубочков. При иммунофлюоресценции в участках склероза наблюдают отложения IgM и С3, хотя существует предположение, что эти иммунные компоненты просто улавливаются склерозированными клубочками и патогенетического значения не имеют. При электронной микроскопии находят сглаживание отростков подоцитов (подобно тому, как это бывает при болезни минимальных изменений), причем это диффузный процесс, то есть включает и те участки, которые при световой микроскопии выглядят неизмененными.

Представление о существовании циркулирующего фактора (или факторов) проницаемости (ЦФП) возникло из наблюдений о частом развитии ФСГС в трансплантированной пациенту с этим заболеванием здоровой почке. Из сыворотки больных с ФСГС были выделены молекулы массой 50—100 кД, которые в эксперименте повышали проницаемость клубочкового фильтра. Более того, удаление этих молекул с помощью плазмафереза или иммуносорбции способствовало наступлению ремиссии.

В качестве кандидатов на роль ЦФП рассматриваются кардиотропиноподобный цитокин 1 (его концентрация в крови у больных ФСГС в 100 раз выше по сравнению со здоровыми), растворимый рецептор к урокиназе и гемопексин (протеаза, вызывающая в эксперименте сглаживание ножек подоцитов).

Таким образом, в патогенезе первичного ФСГС основное значение придается повреждению подоцитов, которое развивается на фоне генетической предрасположенности, действия циркулирующих факторов проницаемости, и возможно, при участии влияний окружающей среды.

В патогенезе вторичных форм ФСГС участвуют различные факторы — в зависимости от характера основного патологического процесса. Полагают, что лекарства и вирусы могут вызывать прямое поражение эпителиальных клеток клубочков. Ожирение и состояния, связанные с уменьшением массы нефронов, приводят к гиперфильтрации в клубочках. Эти процессы развиваются на фоне увеличения продукции ангиотензина II, ТФР-β, ФНО.

Наиболее частым клиническим проявлением ФСГС является протеинурия нефротического типа с гипоальбуминемией; классический НС бывает у 50 % взрослых и у 80 % детей. Остальные пациенты имеют протеинурию менее 3,0 г/сут без гипоальбуминемии. У половины больных обнаруживается микрогематурия. АГ находят у трети пациентов детского возраста и у половины взрослых.

При наличии протеинурии нефротического типа у половины больных через 6—8 лет от начала клинических проявлений развивается терминальная стадия почечной недостаточности.

У пациентов с умеренной протеинурией функция почек сохраняется более 10 лет.

При вторичных формах ФСГС клинические проявления нефропатии также характеризуются развитием НС, но гипоальбуминемия встречается реже.

Лечение больных ФСГС при наличии НС включает использование диуретиков, иАПФ, БРА; у больных с гиперлипидемией, помимо модификации диеты, используют статины, фибраты, ниацин. Пациентам с первичным ФСГС иназначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/день в течение 4–16 нед. с последующим постепенным снижением дозы, однако ремиссию в срок от 4 до 9 мес. удается достичь только у половины больных. При наличии стероидрезистентности предлагается лечение ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) или использование микофенолата мофетила.

Рецидив ФСГС в трансплантированной почке наблюдается в 25–40 % случаев, что почти у половины больных ведет к утрате трансплантата. С целью снижения риска рецидива и отторжения трансплантата рекомендуют перед операцией пересадки почки проведение плазмафереза и назначение ритук-

симаба.

Лечение вторичных форм ФСГС заключается в контроле протеинурии (иАПФ, БРА) и лечении основного заболевания. Преднизолон и другие иммуносупрессоры обычно не используются.

36. Мембранозная нефропатия. Чем характеризуется эта форма поражения почек?

#### Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) — одна из частых причин первичного НС у взрослых, составляющая у них почти 30 % случаев этого синдрома. Большинство заболевших — в возрасте 30–50 лет, среди них преобладают мужчины (2:1). Эта форма нефропатии редко встречается у детей и является самой частой причиной НС у пожилых.

МН — это иммунноопосредованное поражение клубочков, характеризующееся диффузным утолщением базальной мембраны капилляров клубочка вследствие отложения субэпителиально и интрамембранозно иммунных комплексов и матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами, при этом клеточная пролиферация не выявляется.

Различают первичные и вторичные формы МН.

Причины мембранозной нефропатии

А. Первичная форма. Б. Вторичные формы:

• Инфекции: гепатит В и С, сифилис, шистосомоз, лепра

 Опухоли: рак молочных желез, толстой кишки, легких, желудка, пищевода

Лекарства: НПВС, ингибиторы ЦОГ-2, каптоприл, клопидогрел, литий, препараты золота, пеницилламин

 Аутоиммунные болезни: СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, генерализованная миастения, аутоиммунный тиреоидит и др.

Вторичные формы составляют 15–30 % у взрослых и почти 80 % у детей. Среди причин вторичных форм МН у взрослых более 75 % составляют СКВ, гепатит В, шистосомоз, прием лекарств, злокачественные новообразования.

Гистологически при световой микроскопии обнаруживают утолщение стенок капилляров клубочков без явлений клеточной пролиферации. При окраске метенамином серебра выявляются эпителиальные выступы («шипы») вдоль стенок капилляров, представляющие собой новообразованное вещество капиллярной мембраны, окружающее субэпителиальные отложения IgM и С3 вдоль капиллярных петель. При электронной микроскопии — электронноплотные депозиты вдоль субэпителиальной поверхности основной мембраны капилляров.

Патогенез первичной формы МН в настоящее время расшифрован. В крови больных обнаруживаются аутоантитела, направленные на подоцитарный антиген, который представляет собой М-типа рецептор фосфолипазы  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>R). Эти антитела связываются с соответствующими эпитопами в рецепторе подо-

цитов.

Аутоантитела к  $PLA_2R$  находят у 70–80 % больных с первичной формой MH. При лечении ритуксимабом (моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов) уровень антител к  $PLA_2R$  снижается, что предшествует уменьшению или исчезновению протеинурии. Имеются также наблюдения, свидетельствующие, что уровень антител к  $PLA_2R$  коррелирует с тяжестью MH.

Антитела к  $PLA_2R$  представляют собой субкласс  $IgG_4$  и не способны активировать комплемент по классическому пути; предполагаются другие механиз-

мы повреждения подоцитов анти-PLA, R-аутоантителами.

Следует отметить, что факторы, запускающие процесс образования аутоантител по отношению к  $PLA_2R$  подоцитов, изучены недостаточно.

У 20-30 % больных первичным МН природа антигенов, инициирующих

процесс образования иммунных комплексов, остается невыясненной.

Редкий вариант МН описан у новорожденных, матери которых не имеют нейтрофильной эндопептидазы (NEP) — антигена, экспрессируемого подоцитами. В случае, когда плод обладает NEP (полученной от отца), происходит иммунизация матери с выработкой анти-NEP-антител, которые проникают через плацентарный барьер и вызывают развитие мембранозной нефропатии у новорожденных (аллоиммунный вариант МН). Не исключают, что подобный механизм возможен в случаях развития МН в трансплантате у NEP-дефицитных реципиентов.

У пациентов со вторичными формами МН предполагается роль негломерулярных антигенов в развитии болезни. Так, в субэпителиальных депозитах при люпус-нефрите обнаружены нуклеосомы; при гепатите В — внутренний антиген гепатита В (HbeAg), при паранеопластической МН — антигены опу-

холевых маркеров.

Клиническая картина характеризуется развитием нефротического синдрома, который у 70–80 % больных обнаруживается уже во время диагноза. Остальные пациенты имеют бессимптомную протеинурию, обычно неселективную. При тяжелой протеинурии может наблюдаться пенистая моча. Приблизительно у половины больных находят микрогематурию.

Тромботические осложнения свойственны нефротическому синдрому, но у больных мембранозной нефропатией с этим синдромом частота их наибольшая. Так, тромбоз почечных вен находят в среднем у 30 % больных МН, ТЭЛА — у 20 % и тромбоз глубоких вен — у 10 %. Иногда венозные тромбозы

бывают первым проявлением заболевания.

Течение болезни у отдельных групп пациентов существенно различается. Почти у трети больных с первичной МН наблюдаются спонтанные ремиссии — часто даже после многолетней персистенции нефротического синдрема. Треть имеют рецидивирующий НС, но сохраняют нормальную функцию почек. Еще у трети больных развивается почечная недостаточность или они умирают от осложнений нефротического синдрома.

Неблагоприятный прогноз связан со следующими факторами (высокий

риск прогрессирования):

Мужской пол

— Артериальная гипертензия

Пожилой возраст

— Персистирующая протеинурия (особенно более 10 г/сут)

Повышение уровня креатинина

 Сопутствующий тубулоинтерстициальный фиброз (по данным биопсии).

Как уже было отмечено, более чем у половины больных с первичной МН наблюдаются спонтанные ремиссии или очень медленное прогрессирование почечной недостаточности. Ведение их состоит в лечении нефротического синдрома, то есть отеков, протеинурии, дислипидемии (см. вопрос 33). Назначение иАПФ или БРА играет важную роль в плане уменьшения степени протеинурии, а у больных с артериальной гипертензией — и для контроля уровня АД.

Пациентам с высоким риском прогрессирования нефропатии может быть показано использование иммуносупрессоров — глюкокортикоидов в сочетании с циклофосфамидом (возможно сочетание глюкокортикоидов с хлорам-буцилом или микофенолатом мофетилом). Получены положительные резуль-

таты при лечении циклоспорином, а также ритуксимабом.

Прогноз у детей благоприятный, почечная недостаточность у них развивается менее чем в 5 % случаев. У взрослых показатель 15-летней выживаемости почек составляет почти 60 %. Тем не менее, у 10–30 % больных в сроки от 10 до 20 лет заболевание приводит к терминальной почечной недостаточности с необходимостью диализа. Трансплантация почки улучшает прогноз, риск развития МН в пересаженной почке небольшой.

## 37. Каковы причины и клинические аспекты амилоидоза почек?

### Амилоидоз почек

Амилоидоз — заболевание, обусловленное отложением в тканях и органах нерастворимых фибриллярных белков. Эти белки имеют нарушенную пространственную структуру и откладываются межклеточно в виде вещества, которое в 1864 г. было обнаружено Р. Вирховым и названо им амилоидом, так как окрашивалось йодом в присутствии серной кислоты так же, как крахмал (лат. amylum), то есть в синий цвет.

Формирование амилоидных масс может происходить из различных белков. По существующей классификации, каждая разновидность амилоидоза

обозначается буквой А с добавлением буквы (букв), с которой начинается наименование белка-предшественника.

Наиболее распространенными являются следующие формы амилоидоза.

AL-амилоидоз (раньше назывался первичным амилоидозом) связан с отложением в тканях и органах легких цепей моноклональных иммуноглобулинов (А — амилоидный белок, L — light). Таким образом, AL-амилоидный белок образуется из легких цепей иммуноглобулинов, продуцируемых в избытке плазматическими клетками у пациентов с моноклональными гаммапатиями. Около 10 % этих пациентов имеют миеломную болезнь.

АА-амилоидоз (ранее назывался вторичным) связан с хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, хронические заболевания кишечника, хронические инфекции, включая туберкулез, подострый инфекционный эндокардит, периодическая болезнь и др.). В патогенезе играет роль белок — сывороточный амилоид А (SAA), являющийся предшественником фибриллярного амилоидного белка А (отсюда тип АА). SAA представляет собой белок острой фазы воспаления.

Клинические проявления обеих этих форм амилоидоза весьма близки: при каждой из них могут наблюдаться амилоидные инфильтраты печени, желудочно-кишечного тракта, сердца, периферических нервов, запястного канала, глотки и почек, что приводит к гепатомегалии, мальабсорбции и диарее, рестриктивной кардиомиопатии, макроглоссии (последнее — при AL-амилоидозе), вегетативной дисфункции, периферической нейропатии и другим синдромам, а также — к тяжелой протеинурии. Почки при каждой из рассматриваемых форм амилоидоза поражаются часто — у 80—90 % пациентов, причем при AA-амилоидозе поражение почек обычно бывает первым клиническим проявлением болезни.

Размер почек при амилоидозе обычно увеличен (более 10 см), клубочки наполнены аморфными депозитами, которые располагаются вдоль сосудов и в мезангии. Депозиты при окраске конго-рот имеют при световой микроскопии розовый или оранжевый цвет, а в поляризованном свете дают зеленое свечение.

Собственно амилоидоз почек клинически поначалу проявляется изолированной протеинурией, в последующем развивается «полный» нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность. Гематурия и АГ наблюдаются редко.

Y больных, находящихся на гемодиализе, в среднем через 7 лет развивается особая форма амилоидоза, при котором белком-предшественником амилоида является  $\beta_2$ -микроглобулин. Этот белок не фильтруется через большинство современных диализных мембран и поэтому задерживается в организме больного. Эта форма обозначается как диализный амилоидоз ( $A\beta_2M$ ). Для этой формы амилоидоза характерно поражение опорно-двигательного аппарата.

Диагностика амилоидоза включает определение свободных легких цепей иммуноглобулинов, стернальную пункцию (число плазматических клеток), биопсию подкожной жировой клетчатки (как более безопасный метод) или прямой кишки с окраской биоптата на амилоид. Биопсия почек позволяет выявить амилоидоз в 100 % случаев.

Лечение первичного (AL) амилоидоза проводится алкилирующим средством мелфаланом в сочетании с глюкокортикоидами. Однако это позволяет уменьшить протеинурию и улучшить функцию почек лишь у небольшом го числа больных. Проводятся испытания нового препарата — ингибитора протеосом — бортезомиба. Применяется также трансплантация стволовых клеток, которая в сочетании с мелфаланом позволяет замедлить течение болезни примерно у 30 % больных.

При вторичном (АА) амилоидозе усилия врача должны быть направлены

в первую очередь на лечение основного заболевания.

Больным с амилоидозом почек проводится также терапия нефротического

синдрома и профилактика его возможных осложнений (см. вопрос 33).

Прогноз чрезвычайно серьезный — у большинства больных в сравнительно короткие сроки развивается терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной терапии. По некоторым данным, выживаемость больных с амилоидозом на гемодиализе по срокам сопоставима с выживаемостью больных с другими системными заболеваниями и сахарным диабетом.

Трансплантация почки может производиться больным с медленным течением амилоидоза и без поражения сердца и желудочно-кишечного тракта. Приблизительно у трети больных амилоидоз возникает в трансплантирован-

ной почке, но это редко является причиной потери трансплантата.

Лечение диализного амилоидоза заключается в использовании современных методов очищения крови: гемодиафильтрация на синтетических мембранах позволяет улучшить абсорбцию  $\beta_2$ -микроглобулина. Снижение уровня этого полипептида в крови наблюдается и после трансплантации почки.

При периодической болезни развитие амилоидоза может быть предотвращено с помощью колхицина (практически пожизненный прием), однако при

развившемся амилоидозе польза его не доказана.

# 38. Как можно определить понятие «диабетическая нефропатия» и каково ее влияние на течение сахарного диабета?

### Диабетическая нефропатия

Под термином «диабетическая нефропатия» (старое название — диабетический гломерулосклероз) понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, развивающихся при СД 1-го и 2-го типа. Изменения касаются всех структур почечной ткани — клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов. Повреждения клубочков включают утолщение гломерулярной базальной мембраны, увеличение мезангиального матрикса с последующим развитием узелкового и/или диффузного интеркапиллярного гломерулосклероза. Тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения включают дистрофию и атрофию эпителия канальцев, фиброз интерстиция, артериологиалиноз и артериосклероз.

Диабетическая нефропатия (ДН) приводит к выраженному снижению выживаемости больных сахарным диабетом и является одной из наиболее частых

причин развития терминальной почечной недостаточности.

## 38.1. Какова распространенность диабетической нефропатии при СД 1-го и 2-го типа?

Развитие ДН тесно связано с длительностью течения СД.

Распространенность ДН определяется по появлению ее основных клинических симптомов, в частности высокой альбуминурии, стойкой протеинурии, снижению СКФ и развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН).

При СД 1-го типа общая распространенность альбуминурии в пределах 30—299 мг/сут после 15 лет течения СД составляет 20—30 %, а стойкая протеинурия развивается в последующем примерно в половине этих случаев. Снижение СКФ < 60 мл/мин наблюдается у 10 % больных с альбуминурией < 300 мг/сут и в 50—60 % случаев стойкой протеинурии (> 300 мг/сут). При СД 1-го типа терминальная почечная недостаточность развивается более чем в 15 % случаев в течение 30 лет после дебюта СД.

При СД 2-го типа суммарная распространенность клинических проявлений ДН существенно не отличается от таковой при СД 1-го типа. Снижение СКФ < 60 мл/мин наблюдается у 40 % больных с альбуминурией < 300 мг/сут

и в 70-80 % случаев стойкой протеинурии.

# 38.2. Что можно сказать о патогенетических факторах развития диабетической нефропатии?

Развитие ДН является процессом, в патогенезе которого принимают участие множественные метаболические, гемодинамические, а также генетиче-

ские факторы.

Гипергликемия вызывает ряд сложных метаболических и сигнальных нарушений и является одним из основных факторов, способствующих формированию ДН. Хотя гипергликемия рассматривается в качестве важнейшего фактора осложнений СД, но механизмы, посредством которых она вызывает столь разнообразные нарушения структуры и функции многих органов и тканей, остаются недостаточно изученными. Полагают, что гипергликемия может приводить к эпигенетическим изменениям, которые влияют на экспрессию генов в пораженных клетках. Рассматриваются следующие возможные пути развития осложнений СД, включая и диабетическую нефропатию.

А. Активация полиолового пути обмена, когда с участием фермента альдозоредуктазы избыток глюкозы превращается в сорбитол и далее — во фруктозу с помощью сорбитолдегидрогеназы, что способствует возникновению оксидативного стресса путем увеличения соотношения NADH/NAD+. Активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола сопровождается одновременным истощением запасов миоинозитола, который является важным внутриклеточным медиатором, участвует в процессах внутриклеточной передачи сигнала от инсулинового рецептора, в нейрональной

передаче и других внутриклеточных процессах.

Б. Гипергликемия приводит к неэнзиматическому связыванию глюкозы с протеинами, липидами и нуклеиновыми кислотами, что ведет к изменению их структуры и функции. Гликопротеины — это ряд соединений различной структуры, участвующих в многочисленных клеточных функциях, среди

143

них — конформация вновь синтезированных белков, их целенаправленное перемещение внутри клетки, участие в рецепторных и транспортных функпиях клетки; кроме того, гликопротеины являются структурными компонентами клеточной мембраны и межцеллюлярного матрикса. В гликопротеинах протеин и углеводный остаток (гликан) связаны ковалентной связью, причем гликаном может быть моносахарид (галактоза, глюкоза), но чаще имеется несколько углеводных остатков: олигосахариды, полисахариды, аминосахара (N-ацетилглюкозамин) и др. Гликозилирование белков представляет собой нормальный процесс, и ряд гликопротеинов играет в организме важную роль, например, формируя структуру клеточных мембран, при этом углеводная часть в оболочке клетки выполняет и рецепторную функцию для связывания некоторых гормонов, включая и инсулин. Присоединение углеводов к белку может происходить энзиматическим (гликозилирование) и неэнзиматическим путем (гликирование). Гликирование происходит путем присоединения моносахарида, чаще всего глюкозы к аминогруппам белков. При гипергликемии реакция гликирования белков существенно ускоряется. При СД и некоторых других заболеваниях повышенный уровень глюкозы крови может постепенно приводить к гликированию белков тканей и клеток, вызывая нарушение функции рецепторов клетки и экстрацеллюлярного матрикса. Первоначально эти соединения нестойки, но в дальнейшем происходит перестройка их структуры, в результате которой образуются поздние, или конечные продукты гликирования (КПГ). КПГ проявляют многообразную биологическую активность: повышают проницаемость эндотелиальных клеток, соединяются с рецепторами макрофагов, эндотелиальных и мезангиальных клеток, активируют макрофаги, подавляют образование NO и вазодилатацию, усиливают окисление липопротеидов низкой плотности. В условиях гипергликемии происходит накопление КПГ, так как они устойчивы к энзиматическому гидролизу с помощью матриксных металлопротеиназ. Некоторые клетки клубочка почки, например подоциты, имеют высокую плотность рецепторов к КПГ. Экспериментальные данные показывают, что взаимодействие этих рецепторов с КПГ способствует при СД повреждению подоцитов.

Обратимые и необратимые продукты гликирования белков могут накапливаться в базальных мембранах, мезангии клубочков, в почечном интерстиции и в стенках сосудов. Взаимодействие КПГ с их рецепторами, локализованными на биомембранах, приводит к нарушениям внутриклеточной сигнализации, оксидативному стрессу, освобождению провоспалительных и просклеротических цитокинов, свободных радикалов, что, в свою очередь, вызывает нарушение проницаемости почечного фильтра, избыточный синтез фиброгенных факторов роста, торможение катаболизма основных компонентов внеклеточного матрикса (прежде всего коллагена) и в конечном итоге спо-

собствует развитию нефросклероза.

В. Гипергликемия вызывает увеличение транскрипции гена протеинкиназы С (РКС). Активация РКС на фоне гипергликемии сопровождается усилением действия ангиотензина II, нарушением образования оксида азота, эндотелиальной дисфункцией и активацией МАР-киназы (митоген активированной протеинкиназы) и ее изоформ, которая в свою очередь активирует ряд ядерных транскрипционных факторов, включая NF-kB. Этот фактор регулирует экспрессию генов различных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. Увеличенная активность РКС и ее изоформ обнаружена при СД в сетчатке, аорте, сердце, почках и циркулирующих макрофагах. Увеличение РКС-активности ассоциируется с изменениями кровотока, увеличением синтеза коллагена, утолщением базальной мембраны, расширением мезангиального матрикса, увеличением сосудистой проницаемости, нарушением ангиогенеза, избыточным апоптозом, изменением энзиматической активности ряда ферментов, усилением процессов перекисного окисления с формированием оксидативного стресса и цитотоксических эффектов. Увеличение активности NF-kB в моноцитах и в почечных биоптатах коррелирует с тяжестью протеинурии и контролем гликемии.

Г. Активация факторов роста.

Большинство исследователей считает, что многие вовлеченные в прогрессирование ДН медиаторы и сигнальные пути опосредуют свое действие через трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-В1). Гипергликемия вызывает увеличение экспрессии гена ТФР-бета, протеинов ТФР-бета и их рецепторов. В активации ТФР-бета принимают также участие внутриклеточные транспортеры глюкозы (ГЛЮТ-1), ангиотензин и пластиночный ростовой фактор (ПФР). Активированный ТФР-бета 1 способствует утолщению базальной мембраны и гломерулосклерозу путем активации соединительнотканного фактора роста (СТФР), васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР), увеличения синтеза вещества экстрацеллюлярного матрикса, коллагена и фибронектина. Гипергликемия и ТФР-\$1 могут влиять на регуляцию синтеза микроРНК, которая, как известно, участвует в посттранскрипционной регуляции генов путем блокирования синтеза белков или индукции деградации мРНК. На мезангиальных клетках в эксперименте показано, что гипергликемия и ТФР-в1 увеличивают содержание микроРНК-192 в клубочках, что ведет к увеличению продукции отдельных видов коллагена и подавлению ингибиторов этого процесса. Другие факторы роста также могут увеличиваться при гипергликемии (пластиночный фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста).

Д. Воспаление.

При ДН наблюдается накопление и активация иммунных клеток (моноцитов, лимфоцитов) и освобождение провоспалительных цитокинов. Накопление макрофагов в области интерстиция коррелирует с протеинурией, интерстициальным фиброзом и снижением СКФ, однако роль воспаления в развитии ДН остается недостаточно изученной.

# 38.3. Как участвуют гемодинамические факторы в развитии диабетической нефропатии?

Изучение влияния гемодинамических факторов на формирование ДН показывает, что основные сосудистые нарушения сводятся к изменениям кровообращения в клубочке и к повышению клубочковой фильтрации, то есть к гиперфильтрации.

Увеличение клубочковой фильтрации зависит от скорости кровотока в клубочке, скорость же определяется соотношением тонуса приносящей болезни почек 145

и выносящей артериол. Дисбаланс в соотношении тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков при СД приводит к развитию внутриклубочковой гипертензии и повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. Причиной этого дисбаланса является повышение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (PAAC), в частности увеличение продукции ангиотензина II (AT-II), которое провоцируется гипергликемией. Активация почечного AT-II воздействует на AT-рецепторы I типа эфферентных артериол, что приводит к их спазму, а при длительном воздействии — к склерозированию эфферентных артериол.

Повышение внутриклубочкового давления может быть связано не только с локальным увеличением активности РААС и повышением тонуса выносящей артериолы, но и с расширением афферентной артериолы, что также приводит к внутриклубочковой гипертензии и ускорению клубочковой фильтрации. Причиной изменения тонуса афферентной артериолы являются тубулогломерулярные взаимодействия, связанные с увеличением скорости реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных канальцах. Увеличение реабсорбции натрия связано с усилением действия натрий-глюкозного котранспортера-2, синтез которого усиливается в условиях гипергликемии. Поступление уменьшенного количества натрия к macula densa сопровождается расширением приносящей артериолы и повышением внутриклубочкового давления. Роль внутриклубочковой гипертензии в патогенезе ДН полтверждается благоприятным действием селективных ингибиторов натриевоглюкозного котранспортера Т-2 (НГТ-2). Как показано в ряде исследований, эти средства уменьшают гиперфильтрацию, протеинурию, предупреждают нарастание гипертрофии клубочков и дальнейшее расширение мезангия, то есть препятствуют развитию нарушений, характерных для ДН. Эффект ингибиторов НГТ-2 не ограничивается только почками, в частности, при их применении наблюдается снижение массы тела и артериального давления.

Установлено, что чем выше гипергликемия и соответственно уровень HbA<sub>1</sub>c, тем выше гиперфильтрация. Считается, что длительное воздействие внутриклубочковой гипертензии приводит к механическому раздражению гломерулярной стенки и других прилежащих структур клубочка, что сопровождается гиперпродукцией коллагена, накоплением его в области мезангиу-

ма и начальным склеротическим процессом.

# 38.4. Как влияет гипергликемия на структуру и функции подоцитов при *СД*?

Микроальбуминурия — наиболее раннее клинически определяемое нарушение при развитии диабетической нефропатии, ассоциируется с поражением подоцитов при СД — так называемой диабетической подоцитопатией. Известно, что подоциты — это эпителиальные клетки, основной функцией которых является поддержание селективной проницаемости гломерулярного фильтра. Подоциты синтезируют многие из матриксных белков базальной мембраны гломерул; с другой стороны, они секретируют матриксные металлопротеиназы и таким образом поддерживают обмен и структуру базальной

мембраны. При СД в условиях гипергликемии и инсулиновой недостаточности подоциты подвергаются ряду изменений, которые ведут к существенному нарушению их физиологических функций. В условиях гипергликемии и вызванных ею нарушений обмена последовательно наблюдается гипертрофия подоцитов, трансформация части подоцитов с приобретением ими свойств мезенхимальных клеток, уменьшение и сглаживание отростков подоцитов, нарушение их цитоскелета, их адгезивных свойств, что приводит к отсоединению подоцитов от базальной мембраны и уменьшению их числа в связи с усилением апоптоза. Отсоединение отростков подоцитов от базальной мембраны ведет к гибели клеток. Многие структурные и функциональные нарушения подоцитов опосредуются ангиотензином II, локальная концентрация которого стимулируется высоким уровнем глюкозы. Ангиотензин II способствует увеличению выделения васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) из подоцитов, подавляет уровень нефрина и стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста ТФР-\$1, который, в свою очередь, способствует отсоединению подоцитов от базальной мембраны и апоптозу подоцитов. Поскольку подоциты продуцируют компоненты базальной мембраны и секретируют матриксные протеиназы, повреждение подоцитов и нарушение экскреции протеиназ может играть роль в развитии утолщения базальной мембраны капилляров гломерул при ДН.

#### 38.5. Как изменяются клетки канальцев при диабетической нефропатии?

Считается, что в тубулярных клетках при нарастании альбуминурии индуцируется усиленная реабсорбция белка, что может запускать процессы, ведущие к тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу. Возможно, это связано с увеличением фильтрации различных ростовых факторов (ТФР-\$1, инсулиноподобного фактора роста 1), которые также могут изменять функции тубулярных клеток. Более того, ангиотензин II стимулирует захват профильтрованных белков тубулярными клетками и ускоряет продукцию провоспалительных и профибротических цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие тубулоинтерстициального фиброза. При СД обнаружена усиленная миграция моноцитов и макрофагов в тубулоинтерстициальное пространство, накопление фибробластов, что также сопровождается усилением интерстициального фиброза. В проксимальных тубулярных клетках у больных СД обнаружено увеличение нуклеарного фактора каппа В (NFkB) — ключевого звена сигнального пути, ведущего к воспалению и фиброзу. Под влиянием ростовых факторов и ангиотензина II тубулярные клетки могут приобретать свойства мезенхимальных клеток, что способствует дальнейшему усилению фиброза и атрофии канальцевого эпителия.

# 38.6. Как изменяются свойства гемоглобина при гликировании, и какое клиническое значение имеет уровень гликированного гемоглобина крови?

Основную массу гемоглобина взрослых людей составляет гемоглобин А. При помощи электрофореза установлено наличие нескольких фракций гемо-

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

глобина А: гемоглобин А1 (основная фракция, на долю которой приходится 96—98 % всей массы гемоглобина), гемоглобин А2 (2—5 %), гемоглобин А3 (содержание менее 1 %). Содержание гемоглобина F в крови взрослого человека составляет 0,5 %.

Гликированный гемоглобин — это соединение гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. С помощью хроматографии показано, что существует несколько форм гликированных гемоглобинов: HbA, a, HbA, b, HbA, c. Последняя форма количественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности гипергликемии. поэтому считается, что из всех вариантов гликированного гемоглобина клинически значимо лишь определение фракции НвА,с. Скорость и объем гликирования гемоглобина зависят от среднего уровня глюкозы крови на протяжении жизни эритроцита. Гемоглобин соединяется с глюкозой необратимо, этот комплекс длительно циркулирует в крови (120—125 сут), поэтому повышение уровня HbA, с указывает на появление гипергликемии на протяжении примерно 3 последних месяцев. Значения НьА, с выражают в % от общего содержания гемоглобина крови. Уровень НьА,с можно использовать для ранней диагностики сахарного диабета: значения менее 5,6 % свидетельствуют об отсутствии СД, от 5,7 до 6,4 % — указывают на высокий риск развития СД, значения 6,5 % и более подтверждают диагноз сахарного диабета. Для достижения компенсации СД рекомендуются уровни НВА,с менее 7 %.

Многочисленные исследования убедительно доказывают зависимость между степенью контроля гликемии (HbA₁c) и риском развития сосудистых осложнений при диабете. Гликированный гемоглобин (HbA₁c) обладает более высоким сродством к кислороду, что приводит к снижению парциального давления кислорода в крови и нарушению кислородного снабжения тканей. Поэтому повышение уровня HbA₁c сопровождается увеличением риска развития тканевых ишемических осложнений СД. Показано, что каждый процент снижения уровня HbA₁c (например, с 8 до 7 %) сопровождается уменьшением риска микроваскулярных осложнений на 37 %, смерти, связанной с диабетом, на 21 %, инфаркта миокарда — на 14 %. Поэтому диабетологами рекомедуются регулярные исследования и целевые значения гликозилированного гемоглобина для больных СД. Идеальными целевыми значениями HbA₁c для больных СД являются: при СД 1-го типа ≤ 6,5 %, при СД 2-го типа ≤ 6,5—7 %, для беременных с СД ≤ 6,5 %.

# 38.7. Как сопоставляются морфологические и клинические аспекты в развитии диабетической нефропатии?

Развитие ДН заключается в постепенном, многолетнем прогрессировании морфологических изменений почек вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. Клинически это проявляется нарастающей альбуминурией, протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Схематически основные стадии развития ДН представлены в табл. 7.

Таблица 7 Основные стадии эволюции диабетической нефропатии

Стадии	Морфология	АУ мг/сут	Протеин- урия	СКФ	Средние сроки от начала СД
Стадия 1 (начальные структурные изменения, преклини- ческая)	Объем мезангиального матрикса (МезМ) (→ или ↑) Толщина базальной мембраны клубочка (БМК) (↑) Объем клубочка (→) Гломерулосклероз (→)	<10—29	Нет	↑ или →	2-5 лет
Стадия 2 (стадия альбумин- урии)	Объем МезМ ( $\uparrow - \uparrow \uparrow$ ) Толщина БМК ( $\uparrow - \uparrow \uparrow$ ) Объем клубочка ( $\uparrow$ ) Гломерулосклероз ( $\rightarrow$ или $\uparrow$ )	30—299	Нет	→ или ↓	6-13 лет
Стадия 3 (стойкой протеин- урии)	Объем МезМ (↑↑) Толщина базальной мембраны (↑↑) Объем клубочка (↑↑) Гломерулосклероз (↑↑)	300 и более	Да	<b>1</b>	10-20 лет

*Примечание*. АУ — альбуминурия, ↑ – увеличение, → нет изменений, ↓ – снижение.

Для типичного течения ДН характерно постепенное нарастание альбуминурии и снижение СКФ одновременно с прогрессированием морфологических изменений. Для развития начальной преклинической стадии ДН решающее значение имеет качество контроля гликемии. Существуют сведения о том, что фактором, предрасполагающим к развитию и прогрессированию ДН, может быть наличие определенных генетических полиморфизмов, в частности DD генотипа ангиотензин-превращающего фермента. Развитие 2-й стадии морфологических изменений совпадает с появлением альбуминурии и АГ. Появление артериальной гипертензии характерно для 2-й стадии морфологических изменений при СД 1-го типа, но не имеет диагностического значения при СД 2-го типа, так как артериальное давление бывает повышено почти у половины больных СД 2 типа уже в начальном периоде болезни. СД 2-го типа часто развивается уже на фоне имеющихся сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, атеросклероза, возрастных изменений, эндотелиальной дисфункции) и альбуминурии, и в этом случае даже протеинурия может быть отражением сосудистых фибропластических изменений и сосудистого нефросклероза, а не диабетической нефропатии.

В целом, персистирующая альбуминурия и артериальная гипертензия являются предикторами прогрессирования ДН. Помимо повышенного риска прогрессирования почечного поражения, альбуминурия в пределах 30—299 мг/сут у больных СД часто сопряжена с повышенным риском сердечно-сосудистых

заболеваний и увеличением сердечно-сосудистой смертности. Больные СД со стойкой протеинурией (≥ 300 мг/сут) являются группой высокого риска развития терминальной почечной недостаточности. Основными факторами риска прогрессирования ДН считаются недостаточный контроль гликемии, степень выраженности альбуминурии/протеинурии, артериальная гипертензия, а при СД 2-го типа — и ожирение.

#### 38.8. Как классифицируется диабетическая нефропатия?

Существуют морфологические, клинические и клинико-морфологические классификации, последние учитывают не только клинические, но и морфологические данные, полученные при биопсии почек.

Впервые классификация ДН с использованием клинических и инструментальных данных была разработана датским исследователем С. Е. Могенсеном в 1983 г. (Mogensen C. E. [et al.], 1983). Согласно этой классификации, выделяются 5 стадий в развитии ДН.

1-я стадия характеризуется признаками гиперфункции и гипертрофии почек. Альбуминурия в этой стадии выявляется только после физических нагрузок. Эти изменения обнаруживаются рано, уже при постановке диагноза, и они могут быть хотя бы частично обратимы при инсулинотерапии.

Во 2-й стадии возможно обнаружение морфологических изменений при биопсии, а функция почек характеризуется увеличением СКФ. Альбуминурия при адекватном лечении инсулином в покое отсутствует, но выявляется после физической нагрузки. При плохом контроле диабета альбуминурия может присутствовать как в покое, так и после нагрузки. У части пациентов дальнейшего ухудшения в течении ДН не происходит на протяжении ряда лет и даже всей жизни.

Стадия 3, или стадия «зарождающейся» начальной ДН, при которой уровень альбуминурии нарастает, и с помощью радиоиммунологических методов определяется в пределах от 15 до 300 мкг/мин. Основными чертами этой стадии является прогрессирующее течение, особенно при повышении артериального давления. Клубочковая фильтрация в 3-й стадии еще остается выше нормальных значений.

Стадия 4 — это явная диабетическая нефропатия, которая характеризуется персистирующей протеинурией (больше чем 0,5 г/24 ч). При повышенном артериальном давлении скорость клубочковой фильтрации прогрессивно снижается, при адекватном контроле артериального давления этот процесс отчетливо замедляется. Скорость падения клубочковой фильтрации при повышенном АД может составлять до 1 мл/мин/мес.

Стадия 5 — это конечная стадия почечной недостаточности с резким снижением СКФ и уремией, которая требует заместительной почечной терапии. Как видно, ДН разделяется на стадии на основании лабораторно-инструментальных исследований, в частности уровня альбуминурии и СКФ без четкой оценки морфологических изменений.

В связи с использованием биопсии почек для дифференциального диагноза диабетической нефропатии от других видов нефропатий, сопровождающихся

протеинурией, в 2010 г. Т. W. С. Tervaert [et al.] была предложена морфологическая классификация ДН. Согласно этой классификации, используются три основных критерия: утолщение базальной мембраны капилляров, расширение мезангия умеренное или выраженное, появление узлового склероза (повреждений, описанных Киммельстилем и Вильсоном).

**I класс.** Утолщение базальной мембраны гломерул, которое может быть верифицировано только при электронной микроскопии. Патологическим считается утолщение базальной мембраны более 395 нм у женщин и более 430 нм у мужчин в возрасте от 9 лет и старше. Утолщение мембраны встречается при СД 1-го и 2-го типа и увеличивается в соответствии с продолжительностью заболевания.

П класс. Мезангиальная экспансия — слабая (Па) и выраженная (Пб). Класс Па характеризуется наличием «мягкой» (умеренной) мезангиальной экспансии более чем в 25 % исследованных образцов мезангия. Класс Пб характеризуется признаками выраженной мезангиальной экспансии более чем в 25 % обследованных образцов мезангия. Различить мягкую и выраженную мезангиальную экспансию можно при сравнении площади расширенного мезангия и средней площади просвета капилляра, соответственно при мягкой форме — экспансия мезангия меньше, а при выраженной — больше просвета капилляра. В классификации учитывается как клеточное, так и матриксное расширение мезангия. Ранее эта стадия описывалась под названием «диффузный диабетический гломерулосклероз».

III класс. Нодулярный склероз — характеризуется появлением единичных интеркапиллярных узловых образований (Kimmelstiel — Wilson lesion) менее чем в 50 % исследованных гломерул. Эти образования описываются как очаговые круглые или овальные мезангиальные повреждения с ацеллюлярным гиалиново-матриксным ядром, окруженным редкими ядрами мезангиальных клеток, сгруппированными в форме полумесяца. Р. Kimmelstiel & Clifford Wilson в 1936 г. при патологоанатомическом исследовании почек восьми больных с СД 2-го типа первыми описали множественные межкапиллярные узловые отложения гиалина в клубочках, одновременно обнаруживались утолщение базальной мембраны капилляров, уменьшение количества капилляров, расширение межкапиллярной соединительной ткани и гиалинизация артериол. Отложения межкапиллярного гиалина были названы интеркапиллярным гломерулосклерозом. Клинически у этих больных с длительно протекавшим сахарным диабетом выявлялись тяжелые распространенные отеки нефротического типа и массивная альбуминурия.

IV класс. Развитый диабетический гломерулосклероз — характеризуется общим гломерулярным склерозом более чем в 50 % гломерул, при условии, что клинические или гистологические находки указывают на ДН.

Кроме изменений в клубочках, при ДН наблюдается утолщение базальной мембраны канальцев, начиная со II класса ДН, более выраженное в классах III и IV, и определяются признаки тубуло-интерстициального фиброза и атрофии канальцев разной степени выраженности. Также присутствуют признаки интерстициального воспаления с накоплением мононуклеаров в интерстиции. Кроме того, определяется гиалиноз артериол, причем наиболее характерным

для диабетической нефропатии считается гиалиноз выносящей артериолы, что помогает дифференцировать ДН от других видов нефропатий. Имеются признаки артериосклероза более крупных сосудов почек, что можно определить по изменению соотношения интима/медиа пораженных сосудов.

# 38.9. Какая классификация диабетической нефропатии предложена в 8-м выпуске отечественных клинических рекомендаций по СД в 2017 г.?

В современной классификации ДН используется определение степени снижения клубочковой фильтрации (как ХБП) и нарастающей альбуминурии, ко-

торая обозначается по степени увеличения.

В выпуске 8 национальных рекомендаций по сахарному диабету (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2017) приводятся следующие характеристики ДН как хронической болезни почек (ХБП) (табл. 8).

Таблица 8 Стадии хронической болезни почек (ХБП) у больных с ДН

СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Определение	Стадия
> 90	Высокая и оптимальная	1
60—89	Незначительно сниженная	2
45—59	Умеренно сниженная	3a
30-44	Существенно сниженная	36
15—29	Резко сниженная	4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	5

По уровню альбуминурии в этих же рекомендациях предлагается различать следующие стадии, представленные в табл. 9.

Таблица 9 Классификация ХБП при СД по уровню альбуминурии\*

Кате-	(A/ND) MOUN		Суточная экскреция альбумина (СЭА)	Описание		
тория	мг/ммоль мг/г (мг/24 ч)	оль мг/г		A MARKO BANKA SAME SAME SAME SAME		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышена		
A2	3—30	30-300	30—300	Умеренно повышена		
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышена		

<sup>\*</sup> A/Кр — отношение альбумин/креатинин, включая нефротический синдром (экскреция альбумина > 2200 мг/24 ч [A/Кр > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль]).

Диагноз ДН в соответствии с классификацией ХБП. Примеры формулировок.

• ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А2.

• ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А3.

• ДН, ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией).

• ДН, ХБП С3 или С4 (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> независимо от

уровня альбуминурии).

В последнее время применяют и более подробную индексацию альбуминурии в соответствии с национальными рекомендациями по ХБП и необходимостью более раннего начала лечения с целью предотвратить дальнейшее прогрессирование почечного поражения при СД (табл. 10). При этом установлено, что только на этапе микроальбуминурии (преклиническая стадия) возможно предотвращение прогрессирования патологии почек и предупреждение развития терминальной стадии ДН.

Таблица 10

Индексация альбуминурии в соответствии с национальными рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы профилактики, диагностики и скрининга, подходы к лечению»

Скрининг и мониторинг	Оценка экскреции альбумина с мочой		Оценка экскреции белка с мочой		
Диапазон (мг/сут или мг/г креатинина мочи	< 10	10–29	30–299	300-1999*	≥ 2000**
Краткая характеристика	Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефро- тическая
Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	A3	A4

<sup>\*</sup> Соответствует суточной протеинурии ≥ 0,5 г.

# 38.10. Какие особенности клинического течения необходимо знать для диагностики диабетической нефропатии?

В начальных стадиях диабетической нефропатии присутствуют только неспецифические симптомы, что затрудняет раннюю диагностику этого осложнения. Можно ориентироваться на другие проявления диабетической микроангиопатии, в частности на наличие ретинопатии или нейропатии, которые при ДН на стадии микроальбуминурии (А2) присутствуют в 30—50 % случаев, при этом общий анализ мочи остается нормальным. С помощью специальных методов исследования в этой стадии можно определить индекс альбуминурии, увеличение соотношения альбумин/креатинин мочи, повышение СКФ и почечного кровотока. На стадии протеинурии ретинопатия и нейропатия, а также повышение артериального давления встречаются практически у всех больных, отмечаются признаки кардиоваскулярных заболеваний, дислипидемии, анемии. При лабораторном исследовании определяется нормализация или снижение СКФ, раз-

<sup>\*\*</sup> Соответствует суточной протеинурии ≥ 3,5 г.

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

меры почек в пределах нормы, альбуминурия больше 300 мг в сутки. Стадия протеинурии развивается через 10—15 лет течения СД. Даже незначительная протеинурия указывает на существование необратимых структурных изменений в почечной ткани. Если протеинурия возрастает до 3,5 г/сут и более, возможно развитие нефротического синдрома, для которого характерны протеинурия (индекс протеинурии А4), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия и отеки вплоть до анасарки. ДН сопровождается развитием нефротического синдрома только при высокой протеинурии, его частота не превышает 30 % (10-30 %). Нефротический синдром при ДН имеет некоторые особенности: высокая протеинурия сохраняется даже в терминальных стадиях почечной недостаточности, в то время как при других заболеваниях почек обычно снижается; протеинурия при ДН носит изолированный характер, то есть не сопровождается изменениями мочевого осадка; как правило, присутствует артериальная гипертензия, отеки резистентны к действию мочегонных средств. У этих больных патологический процесс в почках уже мало зависит от уровня гликированного гемоглобина и сопровождается тяжелыми микро- и макрососудистыми осложнениями.

# 38.11. Каковы принципы профилактики и лечения диабетической нефропатии?

Профилактика базируется на своевременной оценке и коррекции основных факторов риска развития ДН — гипергликемии, артериальной гипертензии, а также курения, дислипидемии, ожирения, которые, как показано, способствуют развитию диабетической нефропатии

У больных ДН следует рассматривать как целевой уровень HbA<sub>1</sub>c = 6,5—7,0 %. Общим принципом превентивной помощи является как можно более раннее обнаружение почечных осложнений СД и связанных с ними состояний, поскольку эффективность терапевтического вмешательства тем выше, чем раньше назначено лечение. Есть доказательства того, что поражение почек при СД может быть обратимо, если лечение начато на стадии микроальбуминурии.

# 38.12. Какие рекомендации можно дать больному при обнаружении признаков диабетической нефропатии?

**Изменение стиля жизни.** Пациентам с ДН следует рекомендовать изменение стиля жизни, касающиеся ограничения потребления хлорида натрия и белка с пищей, отказ от курения и коррекцию массы тела.

Суточное потребление хлорида натрия следует сократить до 3—5 г/сут. Показано, что ограничение потребления белка до 0,8 г/кг идеальной мас-

Показано, что ограничение потребления белка до 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки может несколько замедлять прогрессирование ДН. Степень ограничения белка в пище может изменяться в зависимости от стадии ХБП при СД (от 1 г/кг идеальной массы тела в сутки до 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки), что подтверждается клиническими рекомендациями МЗ РФ и Российской ассоциации эндокринологов (2017). Калорийность пищи должна составлять около 30—35 ккал/кг/сут. Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку показано, что эта вредная привычка является фактором риска развития ДН и ее прогрессирования. Снижение массы тела необходимо при ИМТ > 27 кг/м².

Контроль гликемии. На любой стадии развития ДН необходимо добиваться индивидуализированного целевого уровня гликированного гемоглобина в пределах 6,5—7,0 %, что является одним из действенных способов профилактики развития и прогрессирования ДН при обоих типах СД. В зависимости от степени снижения функции почек и СКФ ограничивается применение ряда пероральных сахароснижающих препаратов. Так, при СКФ меньше 60 мл/мин не следует использовать метформин, глибенкламид, при СКФ меньше 30 мл/мин требуется подбор и коррекция дозы не только пероральных препаратов, но и инсулина. Рекомендации по использованию различных сахароснижающих препаратов представлены в табл. 11.

Таблица 11 Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП

Препараты	Стадия ХБП	
Метформин	C 1—3a	
Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	C 1—2	
Гликлазид и гликлазид МВ	C 1—4*	
Глимепирид	C 1—4*	
Гликвидон	C 1—4	
Глипизид и глипизид ретард	C 1—4*	
Репаглинид	C 1—4	
Натеглинид	C 1—3*	
Пиоглитазон	C 1—4	
Росиглитазон	C 1—4	
Ситаглиптин	C 1—5*	
Вилдаглиптин	C 1—5*	
Саксаглиптин	C 1—5*	
Линаглиптин	C 1—5	
Алоглиптин	C 1—5*	
Гозоглиптин	C1—3a	
Эксенатид	C 1—3	
Лираглутид	C 1—3	
Ликсисенатид	C 1—3	
Дулаглутид	C 1—3	
Акарбоза	C 1—3	
Дапаглифлозин	C 1—2	
Эмпаглифлозин	C 1—3a	
Инсулины, включая аналоги	C 1—5*	

\*При ХБП С 36—5 необходима коррекция дозы препарата. Нужно помнить о повышении риска развития гипогликемии у больных на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек до ХБП С 3—5, что требует снижения дозы инсулина.

Контроль артериальной гипертензии. У больных ДН контроль АГ является принципом базовой терапии; целевые уровни АД у больных ДН составляют: систолическое < 140 мм рт. ст. и диастолическое < 80 мм рт. ст. Более низкие значение систолического АД (<130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у отдельных пациентов с ДН, у которых польза от ренопротективного эффекта перевешивает потенциальные риски (более молодые с высокой протеинурией/альбуминурией). Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД < 120 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. следует избегать.

Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией ДН являются средства, блокирующие РААС: иАПФ — у больных СД 1-го типа и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) — у больных СД 2-го типа. Препараты этих групп взаимозаменяемы.

Препаратами второй линии являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ренина; в качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать бета-блокаторы, альфа-блокаторы (урапидил) и препараты центрального действия.

Лечение АГ является одним из главных принципов профилактики и лечения ДН — оно способствует снижению заболеваемости и темпов прогрессирования уже развившейся ДН.

Контроль протеинурии. Снижение альбуминурии и протеинурии является важной задачей терапии ДН: иАПФ/БРА и алискирен, помимо системного антигипертензивного действия, обладают также рядом локальных ренопротективных эффектов — как за счет торможения продукции медиаторов почечного повреждения на уровне клубочков, канальцев и интерстиция, так и за счет снижения внутриклубочковой гипертензии. Клинически эти эффекты проявляются в снижении альбуминурии и замедлении темпов прогрессирования ДН. Назначение иАПФ/БРА полностью оправдано и у больных с нормотензией, так как ренопротективное действие этих препаратов по крайней мере отчасти не зависит от снижения системного АД. Дозы иАПФ/БРА для достижения антипротеинурического действия больше тех, которые вызывают снижение АД, поэтому титровать дозу препаратов следует, ориентируясь на уровень альбуминурии — вплоть до максимально переносимой дозы.

Контроль дислипидемии. У больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Коррекция дислипопротеидемии может способствовать снижению протеинурии, темпов падения СКФ, уменьшению сосудистых событий. Статины или их комбинация с эзетимибом являются лечением выбора — они снижают уровень общего холестерина, триглицеридов и несколько повышают содержание ЛПВП. При СКФ < 30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2 раза.

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

#### 38.13. Как выбирается терапия диабетической нефропатии в зависимости от стадии ХБП и уровня альбуминурии?

Таблица 12

## Принципы лечения ДН в зависимости от стадии ХБП и уровня альбуминурии

Стадия ДН	Принципы лечения				
ХБП С1–3 А3	Достижение индивидуальных целевых значений HbA <sub>1</sub> c Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки) Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности				
ледина ступи- покаторы (ура- рография автист- ар, спотемпото ар, спотемпото ар, спотемпото	Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (> 120/70 и < 130/85 мм рт. ст.) Коррекция дислипидемии Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур Контроль статуса питания				
ХБП С4  при води мого по	Достижение индивидуальных целевых значений HbA <sub>1</sub> c Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг идеальной массытела в сутки) Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (> 120/70 и < 130/85 мм рт. ст.) Коррекция гиперкалиемии Коррекция дислипидемии Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур изза возможного нефротоксического действия рентгеноконтрастных препаратов Контроль статуса питания				
ХБП С5	Гемодиализ Перитонеальный диализ Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы				

# 38.14. Каковы показания к началу заместительной почечной терапии у больных диабетической нефропатией?

Показаниями к началу заместительной почечной терапии у пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью являются:

- СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- Гиперкалиемия (> 6,5 ммоль/л), не корригируемая консервативными методами лечения;
  - Тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких;
  - Нарастание белково-энергетической недостаточности.

### Синдромы основной мембраны

39. Что включает в себя понятие «синдромы базальной мембраны капилляров клубочков»?

#### Синдром Альпорта

Синдром Альпорта — наследственное прогрессирующая нефропатия, в основе которой лежат структурные и функциональные нарушения базальных мембран вследствие мутационного изменения коллагена.

Заболевание проявляется в виде гематурии и протеинурии (менее 1–2 г/сут) с нарастающей почечной недостаточностью и частым поражением органов слуха и зрения.

Классический синдром Альпорта (85 % случаев) наследуется как доминантный признак, сцепленный с X-хромосомой, и связанный с мутацией в ДНК гена COL(IV)α5, который кодирует COL(IV)α5 цепь коллагена. У женщин — носителей дефекта пенетрантность варьирует, что связано с типом мутации и другими факторами. Описаны также аутосомно-доминантный (15 % случаев) и аутосомно-рецессивный (очень редкий) типы наследования. У этих пациентов обнаружены мутации COL(IV)α3 и COL(IV)α4 генов.

Перечисленные мутации вызывают посттрансляционные нарушения в а3, а4 и а5 цепях коллагена, что приводит к изменению структуры этих мономеров и их быстрой деградации. Кроме того, эти мутации способствуют персистенции в базальной мембране эмбриональных а1 и а2 структур, которые более чувствительны к эндопротеолизу и оксидативному стрессу, чем а3, а4 и а5 цепи коллагена. Со временем пациенты с синдромом Альпорта становятся более чувствительными к таким повреждающим воздействиям, что приводит к неравномерному утолщению, расщеплению базальной мембраны капилляров клубочков и в конечном счете к нарушению не только их структуры, но и функции. При этом не поражена щелевидная мембрана, образованная подоцитами, и, в отличие от нефротического синдрома, протеинурия у больных с синдромом Альпорта умеренная; у таких больных также наблюдается гематурия различной степени выраженности.

Гистологически на ранней стадии болезни отмечают истончение базальных мембран, однако со временем происходит их утолщение с расщеплением плотной пластинки, которое перемежается с участками истончения. Развивается сегментарный и общий гломерулосклероз. Выражено также очаговое утолщение базальной мембраны канальцев, их эктазия и явления атрофии, наблюдается интерстициальный фиброз. На этом фоне у значительного числа больных в сроки от второго до пятого десятилетия жизни развивается терминальная почечная недостаточность. В структуре заболеваний, приводящих к развитию терминальной почечной недостаточности, синдром Альпорта занимает около 2 % у детей и 0,2 % у взрослых.

Полагают, что этот синдром выявляется с частотой около 10 % у детей, имеющих персистирующую гематурию (гломерулярного происхождения).

У детей с синдромом Альпорта наблюдается микрогематурия, у части из них бывают эпизоды макрогематурии, которые редко возникают после периода полового созревания. Протеинурия, обычно умеренная, выявляется у значительной части детей и подростков, однако по мере развития болезни степень ее может иногда достигать нефротического уровня. У большинства пациентов находят АГ. Конечная стадия почечной недостаточности развивается часто уже на втором десятилетии жизни, но иногда возникает только в зрелом возрасте. Двусторонней сенсоневральной глухотой страдают 80 % мужчин с этим заболеванием, причем потеря слуха обнаруживается уже в возрасте 6–7 лет.

У женщин синдром Альпорта протекает не столь тяжело, как у мужчин. Заболевание обычно проявляется микрогематурией, иногда перемежающийся. Выраженная протеинурия и почечная недостаточность развиваются у небольшой части больных и в более позднем возрасте. Сенсоневральная глухота наблюдается примерно у 20 % пациенток.

У 15—40 % больных с синдромом Альпорта имеются офтальмологические нарушения в виде перимакулярных пятен и переднего лентиконуса (конусовидное выпячивание передней поверхности хрусталика глаза). Эта аномалия обычно сочетается с глухотой и быстрым прогрессированием почечной недостаточности.

Гематологически может наблюдаться уменьшение числа больших тромбоцитов.

Лечение направлено на контроль АГ и коррекцию последствий развивающейся почечной недостаточности. У больных с терминальной почечной недостаточностью используют диализ или трансплантацию почки. Пересадка почки у большинства больных дает положительный результат. У 5–7 % мужчин с синдромом Альпорта в пересаженной почке развивается анти-БМК-нефрит, обусловленный антигенами, направленными против эпитопов коллагена, отсутствующих в базальной мембране нативной почки. Это может приводить к недостаточности трансплантата.

По другим данным, образование подобных антител у больных с синдромом Альпорта с трансплантированной почкой происходит в большинстве случаев, но это редко приводит к развитию анти-ГБМ-нефрита (или синдрома Гудпасчера), и выживаемость трансплантата хорошая.

### Болезнь тонких базальных мембран

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ) характеризуется персистирующей микрогематурией при отсутствии протеинурии, АГ, нарушения функции почек. Это заболевание обычно наблюдается у нескольких членов семьи, в связи с чем называется также доброкачественной семейной гематурией. Более 90 % пациентов с БТБМ имеют одного или более родственников, у которых обнаруживается микрогематурия. При этом заболевании наблюдается генетический дефект в типе IV коллагена. Предполагают, что механизмы развития БТБМ и синдрома Альпорта имеют сходство.

БТБМ обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак, однако в 40 % случаев наблюдается сегрегация локусов COL(IV)α3/COL(IV)α4. Мутации в этих локусах могут приводить к спектру заболеваний, которые включают БТБМ, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты синдрома Альпорта.

Гистологически при световой микроскопии и при иммунофлюоресцентном исследовании картина нормальная. При электронной микроскопии находят диффузное истончение базальных мембран, при этом значительно уменьшена как общая толщина базальной мембраны, так и толщина  $lamina\ densa$ . Приводятся данные, что у взрослых мужчин толщина базальной мембраны составляет  $373\pm42\ \text{нм}$ , у женщин —  $326\pm45\ \text{нм}$ ; толщина менее  $264\ \text{нм}$  позволяет предполагать БТБМ.

По ряду наблюдений, до трети детей с персистирующей бессимптомной гематурией (гломерулярного происхождения) имеют БТБМ.

БТБМ характеризуется доброкачественным течением и не приводит к развитию почечной недостаточности.

В диагностике БТБМ важную роль играет обследование членов семьи больного. При наличии у близких родственников больного микрогематурии диагноз склоняется в пользу болезни тонких базальных мембран. Считается, что в таких случаях необходимости в биопсии почки нет, но пациент должен находиться под наблюдением нефролога.

При отрицательных результатах обследования членов семьи больного необходимо повторное обследование пациента, и при появлении у него протеинурии и признаков снижения функции почек рекомендуется проведение нефробиопсии.

40. Каковы существующие представления о тубулоинтерстициальном нефрите?

### Тубулоинтерстициальный нефрит

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) — это патологический процесс, который характеризуется острым или хроническим воспалительным поражением интерстициальной ткани и канальцев почек, что может происходить в результате применения лекарств, на фоне инфекций, при обструкции мочевыводящих путей, при нарушениях метаболизма, при токсических воздействиях, а также при злокачественных новообразованиях.

При остром ТИН в интерстициальной ткани почек наблюдаются воспалительные изменения, которые в тяжелых случаях могут привести к развитию ОПП. Тем не менее, прогноз при остром ТИН в большинстве случаев благоприятный.

При хроническом ТИН развиваются фиброз интерстициальной ткани, атрофия канальцев и поражение — на поздней стадии заболевания — клубочков. Исходом хронического ТИН является нефросклероз — сморщивание почек с развитием ХПН.

В этиологии острого ТИН имеют значение следующие факторы.

• Лекарства: бета-лактамные антибиотики, фторхинолоны, сульфанилами-

ды, НПВС, диуретики и др.

Среди множества препаратов, применение которых может привести к развитию *острого ТИН*, в первую очередь выделяют следующие: ампициллин, пенициллин, клоксациллин, цефалотин, рифампицин, гентамицин, ванкомицин, сульфометоксазол (входит в состав бактрима), ибупрофен, напроксен, фенитоин (дифенин), фенандион (фенилин), тиазидные диуретики, иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфан), аллопуринол, каптоприл.

Метод введения препаратов и доза не являются ведущими факторами раз-

вития острого ТИН.

• Инфекции: бактериальные (стрептококковые инфекции, дифтерия, лептоспироз, легионеллез), вирусные (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, арбовирусы), гистоплазмоз и др.

• Иммунные заболевания: системная красная волчанка, синдром Шегрена,

криоглобулинемия, синдром отторжения трансплантированной почки.

• Миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания.

Чаще всего причинами развития острого ТИН являются лекарства и инфекции, другие перечисленные факторы встречаются реже.

Среди этиологических факторов хронического ТИН выделяют следующие.

• Обструкция мочевыводящих путей (гиперплазия или опухоль простаты, карцинома шейки матки, опухоли мочевого пузыря, толстой кишки, камни обоих мочеточников и др.).

• Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

• Продолжительный прием анальгетиков (фенацетин, парацетамол), НПВС.

• Длительное воздействие тяжелых металлов (свинец, кадмий и др.).

• Нарушение метаболизма уратов, оксалатов, кальция, цистина.

 Заболевания иммунной природы: системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.

• Гранулематозные заболевания: саркоидоз, туберкулез, гранулематоз Вегенера. • Миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания, серповидно-

клеточная анемия, амилоидоз.

Следует отметить, что ТИН может развиваться под влиянием перечисленных факторов и у больных с гломерулонефропатиями — например при гломерулонефрите у больных системной красной волчанкой. Однако, вне зависимости от факторов риска развития ТИН, персистирующий гломерулонефрит практически всегда сопровождается воспалительными изменениями тубулоинтерстиция, что способствует дальнейшему ухудшению функции почек (см. вопрос 26).

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК** 

При невозможности установить причину ТИН используют термин «идиопатический ТИН». Этот термин в первую очередь применяется в отношении ИН, протекающего с увеитом (ТИН-У — тубулоинтерстициальный нефрит

с увентом), этиология которого остается неизвестной.

Патогенез ТИН включает следующие моменты. Центральную роль в развитии и прогрессировании заболевания играет повреждение эпителиальных клеток канальцев на фоне иммуновоспалительного поражения интерстициальной ткани почек. Антиген, в ответ на который происходит формирование каскада иммунных реакций, может представлять собой как собственно этиологический фактор (лекарства, инфекции, токсины и др.), так и продукт повреждения клеток. Реакция на повреждение в виде секреции цитокинов способствует миграции Т-лимфоцитов в участки повреждения; одновременно происходит активация лимфоцитов антигеном и миграция (под влиянием лимфокинов) макрофагов в область повреждения.

При остром ТИН цитокины, обладающие вазоактивным действием, вызывают отек интерстиция, спазм сосудов, нарушение функции канальцев. В тяжелых случаях снижается скорость клубочковой фильтрациии, развива-

ется ОПП.

При хроническом ТИН в результате продолжающегося действия повреждающего фактора и/или персистенции антигена происходит активация интерстициальных фибробластов с индукцией в них рецепторов для фиброгенных цитокинов и трансформацией этих клеток в миофибробласты. В итоге наблюдается ускоренное образование экстрацеллюлярного матрикса (коллаген I, III, IV типов, фибронектин, ламинин), что приводит к фиброзу, атрофии канальцев, прогрессированию канальцевой дисфункции; в конечном счете необратимо снижается СКФ и развивается ХПН.

При всем многообразии этиологических факторов ТИН в основе патоморфологии этого заболевания лежат изменения, обусловленные острым или хро-

ническим иммунным воспалением.

При остром ТИН наблюдается отек интерстиция, очаговая инфильтрация, располагающаяся периваскулярно и перитубулярно — преимущественно на границе коркового и мозгового слоя. Инфильтраты состоят в основном из мононуклеаров — лимфоцитов и макрофагов, но могут встречаться также эозинофилы и плазматические клетки. Реже наблюдаются диффузная инфильтрация интерстиция, образование эпителиоидно-клеточных гранулем, нейтрофильная инфильтрация — в таких случаях чаще развивается ОПП. В области инфильтратов наблюдаются очаговые поражения базальной мембраны и примыкающих к ней эпителиальных клеток канальцев; в тяжелых случаях возможны очаговые некрозы этих клеток. Атрофия канальцев отсутствует.

При хроническом ТИН инфильтраты также состоят в основном из лимфоцитов и макрофагов, но при этом — хотя процесс сохраняет очаговый характер, может поражаться практически весь интерстиций почки. Отмечается активация интерстициальных фибробластов, развивается фиброз интерстиция, наблюдаются утолщение базальной мембраны и расширение просвета канальцев, происходит их атрофия; при этом клубочки на срезах могут иметь нормальный вид (атубулярные гломерулы). В канальцах на срезах видны гиалиновые массы,

что напоминает по виду фолликулы щитовидной железы и получило название тиреодизации почки.

На поздних стадиях болезни наблюдаются функциональные и структурные изменения клубочков, обусловленные процессами перигломерулярной инфильтрации и фиброза, а также связанные с нарушением работы нефрона как единого целого. Развивается гломерулосклероз, снижается СКФ и развивается ХПН.

Нарастающий фиброз и рубцы в интерстиции ведут к сморщиванию почек, и морфологически часто трудно бывает отличить хронический ТИН от других нефропатий в терминальной стадии.

Нарушения функции почек при ТИН многообразны — патологический процесс при ТИН имеет очаговый характер; поражается интерстиций как коркового, так и мозгового слоев и соответственно располагающиеся в них сегменты почечных канальцев. Функциональные нарушения при поражении канальцевых сегментов, расположенных в корковом веществе, сводятся к следующему:

Проксимальные канальцы. Возникает протеинурия за счет низкомолекулярных белков (преимущественно 2-микроглобулин) вследствие нарушения их реабсорбции. Падает реабсорбция натрия и мочевой кислоты. Значительно реже встречается синдром Фанкони — одновременное нарушение реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбоната.

Дистальные канальцы. Наблюдается понижение секреции калия и ионов водорода, нарушение реабсорбции натрия.

Поражение канальцевых сегментов, расположенных в мозговом веществе и почечных сосочках, приводит к нарушению способности концентрировать мочу — возникает никтурия и полиурия. Иногда полиурия настолько выражена, что ее обозначают как почечный несахарный диабет.

На практике приведенные варианты канальцевой дисфункции обычно сочетаются, но степень выраженности их у каждого больного может значительно различаться.

#### Нарушение функции канальцев при ТИН

- Умеренная протеинурия (от 200 мг до 2 г в день)\*
- Ацидоз (снижение аммониогенеза, падение секреции ионов водорода и бикарбоната)\*\*
  - Гиперкалиемия
  - Потеря натрия (падение реабсорбции)
  - Нарушение концентрационной способности почек (полиурия)
  - Синдром Фанкони\*\*\*
- \* У больных с далеко зашедшим ТИН наблюдается развитие гломерулосклероза, что может сопровождаться массивной протеинурией.
- \*\* Ацидоз носит гиперхлоремический характер.
  - \*\*\*См. далее ТИН-У синдром.

Приблизительно у трети больных острым ТИН наблюдается олигурия (диурез менее 400 мл/сут) с низкой относительной плотностью мочи и может развиваться ОПП; в основе ее лежит падение СКФ на фоне тяжелых воспалительных изменений в интерстиции (отек, воспалительная инфильтрация, спазм сосудов, очаговые поражения и даже некрозы канальцев). БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 163

У больных хроническим ТИН нарушения функции канальцев имеют стойкий характер. При многолетнем течении заболевания в результате гломерулосклероза нарушается также функция клубочков, что выражается в падении СКФ и развитии ХПН.

Клинические проявления острого ТИН включают триаду — лихорадка, кожная сыпь и эозинофилия. Лихорадка наблюдается почти у всех больных ТИН. Она появляется в виде второй волны после снижения температуры, обусловленной самим инфекционным процессом, или продолжается, несмотря на явные признаки завершения инфекционного заболевания. На практике бывает сложно оценить роль инфекции как этиологического фактора острого ТИН, так как возможной причиной тубулоинтерстициального поражения могут быть сами антибактериальные препараты и другие лекарства, применяемые для купирования инфекционного процесса.

Кожная сыпь наблюдается примерно у половины больных ТИН; она возникает на туловище и проксимальных отделах конечностей в виде эритематозных макулопапулезных элементов, нередко сопровождается зудом и обычно быстро

исчезает.

У некоторых пациентов с ТИН отмечаются артралгии.

Эозинофилия чаще всего преходящая, и, если кровь не исследуется в динамике, может быть просмотрена. Замечено, что при остром ТИН, вызванном НПВС, кожная сыпь и эозинофилия встречаются редко.

В большинстве случаев при тщательном опросе больных можно выявить жалобы на боли в пояснице; примерно у трети больных — указания на эпизоды

макрогематурии.

При исследовании мочи находят умеренную протеинурию — менее 1 г в сутки, лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры, микрогематурию. Реже бывает массивная протеинурия клубочкового происхождения, что встречается при ТИН, вызванном НПВС.

При остром ТИН часто наблюдается эозинофилурия, причем характерно, что число эозинофилов превышает 5 % от общего количества лейкоцитов в моче (при пиелонефрите и инфекции мочевыводящих путей также может наблюдаться эозинофилурия, но менее выраженная). Для выявления эозинофилов в моче необходима специальная окраска по Wright или Hansel.

При УЗИ почек обнаруживают их увеличение без признаков повышения эхогенности.

У половины больных в сыворотке крови повышено содержание IgE (принимающего участие в анафилактических реакциях), а при биопсии почек в интерстициальных инфильтратах были обнаружены плазматические клетки, содержащие этот иммуноглобулин. При иммунофлюоресцентном исследовании и электронной микроскопии лишь в редких случаях обнаруживаются отложения иммуноглобулинов и комплемента вдоль базальной мембраны канальцев; обычно же они отсутствуют.

У большинства больных с острым ТИН наблюдается полиурия, однако примерно у трети пациентов возникает олигурия, что свидетельствует о снижении СКФ и является признаком тяжелого поражения почек. Быстрое нарастание уровня креатинина сыворотки на фоне олиго-анурии указывает на развитие ОПП.

При системной красной волчанке и иммунном поражении трансплантированной почки (синдром отторжения трансплантата) может наблюдаться картина, характеризующаяся поражением как тубулоинтерстиция, так и клубочков почек.

Непростую задачу представляет дифференциация субклинически протекающего острого гломерулонефрита и острого ТИН у больных со стрептококковой инфекцией. При этом могут помочь сроки появления нефропатии со времени первых признаков инфекции: 1–3 нед. при остром гломерулонефрите и несколько дней (максимум до 10–12 дней) — при остром ТИН. Для острого гломерулонефрита характерна высокая относительная плотность мочи, в то время как при остром ТИН наблюдается отчетливое снижение цифр плотности. Однако для дифференциальной диагностики необходимо использовать весь комплекс клинических и лабораторных данных.

Основой лечения острого ТИН является возможно раннее распознавание поражения почек и отмена лекарств, которые могут вызвать развитие острого ТИН. При назначении курсов лечения антибиотиками, НПВС и другими медикаментами необходимо повторно исследовать содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови, определять суточный диурез (полиурия), чаще делать анализы мочи (появление протеинурии, глюкозурии, низкой относительной плотности мочи).

При повышении уровня креатинина и/или мочевины следует отменить препарат, который может быть причиной развития острого ТИН. Необходимо также по возможности уменьшить количество других принимаемых лекарств, заменить нефротоксичные агенты на нетоксичные.

Важно обеспечить адекватную гидратацию больного (увеличение объема жидкости при полиурии и ограничение — при олигурии), уменьшить дозы и кратность введения других препаратов в соответствии со степенью снижения функции почек, не назначать лекарства, нарушающие функцию почек, в частности НПВС и иАПФ.

При нарастании почечной недостаточности назначают преднизолон в дозе 60 мг/сут на срок 10–14 дней с постепенным уменьшением дозы к концу месяца от начала лечения.

У больных с тяжелым нарушением функции почек может быть применена пульс-терапия метилпреднизолоном — 1 г в/в ежедневно в течение 3 дней.

Замечено, что при остром ТИН, вызванном НПВС, стероидная терапия недостаточно эффективна: выздоровление у ряда больных может продолжаться в течение месяцев, а полное восстановление функции почек происходит не всегда.

Пациентам с олиго-анурией и быстрым нарастанием уровня креатинина необходим гемодиализ: он может потребоваться почти у трети больных острым ТИН и продолжается в течение всего периода олигурии. Исход диализной терапии у большинства больных благоприятный — происходит восстановление функции почек; при замедленном восстановлении может быть проведен короткий курс терапии глюкокортикоидами (преднизолон), что укорачивает продолжительность восстановительного периода.

Больной должен быть предупрежден о недопустимости использования в будущем того лекарства, которое вызвало развитие острого ТИН. Имеются наблюдения, что повторное введение такого препарата может вызвать развитие катастрофической почечной недостаточности.

При отсутствии эффекта от преднизолона могут быть использованы иммуносупрессанты — циклофосфамид или циклоспорин, но опыт их применения

у больных с острым ТИН невелик.

При остром ТИН, который развился у больных с системной красной волчанкой, со злокачественными заболеваниями (миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания) и при синдроме отторжения трансплантированной почки, принципы лечения собственно нефропатии соответствуют перечисленным выше. Проводится также комплексное лечение основного патологического процесса.

Прогноз при остром ТИН в случаях своевременного распознавания и устранения провоцирующих факторов может быть благоприятным — наступает выздоровление через несколько недель, реже — месяцев. У пациентов с ОПП прогноз прямо зависит от продолжительности периода анурии. Если этот период продолжается более недели, шанс на выздоровление падает почти наполовину. В случаях тяжелого поражения интерстиция и канальцев и медленного восстановления функций почек возможен исход в хронический ТИН.

*Клиническая картина хронического ТИН* включает ряд общих проявлений, которые наблюдаются у большинства больных, и специальных симптомов, которые определяются факторами, вызвавшими заболевание, и поэтому

встречаются только у части пациентов.

Этиологические факторы и патологические состояния, которые способны привести к развитию хронического ТИН, весьма многообразны, однако в результате все они вызывают хронический воспалительный процесс в интерстиции почек с преобладанием фиброза и развитием атрофии канальцев. Эти изменения развиваются при длительном воздействии вызывающих заболевание причин, среди которых основную роль играют обструкция мочевыводящих путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, длительный прием анальгетиков и НПВС, токсическое воздействие тяжелых металлов, а также нарушение метаболизма уратов, оксалатов и кальция. Допускается возможность исхода острого ТИН в хронический.

Среди общих проявлений заболевания отмечают слабость, повышенную утомляемость, иногда боли в пояснице, сухость во рту, жажду, полиурию, никтурию. В отдельных случаях полиурия может быть столь выраженной, что говорят о развитии нефрогенного несахарного диабета, что бывает при тяжелом склерозе медуллярного интерстиция (где создается осмотический градиент). У ряда больных развивается артериальная гипертензия, по поводу которой они поначалу и обращаются к врачу. При исследовании крови обнаруживается анемия, причинами которой могут быть эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника при использовании анальгетиков и НПВС, а также нарастающая ХПН.

У больных с многолетним течением болезни, когда развивается гломерулосклероз, могут появляться клинические признаки клубочковой недостаточности — сочетание отеков, артериальной гипертензии и выраженной протеинурии, обычно отсутствующие на предшествующих стадиях болезни. При исследовании мочи обнаруживают низкую относительную плотность (гипостенурию), протеинурию — обычно умеренную, микрогематурию. Выражены признаки канальцевой дисфункции — повышенная потеря натрия и аммония, гиперкалиемия, гиперхлоремический ацидоз. При длительном течении заболевания увеличивается содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Обструкция мочевыводящих путей и выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс при достаточно длительном течении приводят к развитию хронического ТИН с его типичными патоморфологическими изменениями. Эти патологические процессы вызывают повышение давления в мочевыводящих путях (в первом случае — постоянное, во втором — периодическое) с инфильтрацией мочи в интерстициальную ткань. При этом наблюдаются ишемия и повреждение канальцев, возникает иммуноопосредованное воспаление в интерстиции с последующим развитием фиброза и рубцовых изменений в почках.

В качестве антигенов, вызывающих клеточный иммунный ответ, могут выступать нормальные компоненты мочи, среди которых особое значение придают белку Тамма – Хорсфолла.

Белок Тамма — Хорсфолла — крупный гликопротеид, который синтезируется клетками восходящей петли Генле и выделяется в мочу в количестве около 40 мг за сутки. Это составляет половину белка, выделяющегося за сутки с мочой у здорового человека (оставшаяся половина приходится на долю белков плазмы — альбуминов, иммуноглобулинов, энзимов и белков, происходящих из мочевыделительных путей). Этот мукопротеин составляет главный матриксный материал для гиалиновых цилиндров.

Белок Тамма — Хорсфолла был обнаружен в инфильтратах интерстиция у многих больных с ТИН, который развился на фоне обструкции мочевыводящих путей. Полагают, что этот белок может появляться в интерстиции не только в результате заброса мочи в почечную ткань, но и вследствие повреждения канальцев. Возможно, что попадание его в интерстициальную ткань, не содержащую этого белка в нормальных условиях, способствует проявлению его антигенных свойств. В некоторых случаях у больных с хроническим ТИН были обнаружены иммунные комплексы с участием этого белка в области базальной мембраны канальцев.

Следует отметить, что при обструкции мочевыводящих путей источником антигенов, вызывающих иммунное воспаление тубулоинтерстиция, может быть нередко развивающаяся у таких больных инфекция мочевыводящих путей.

В основе длительной обструкции мочевыводящих путей лежат заболевания простаты (гиперплазия, опухоли), опухоли шейки матки, мочевого пузыря и толстой кишки; двусторонние камни мочеточников; опухоли или фиброз забрюшинного пространства. Проявлением тубулоинтерстициальной нефропатии у таких больных является артериальная гипертензия, полиурия (при длительном течении — олигурия), нарушение функции канальцев, в дальнейшем происходит нарастание уровня креатинина сыворотки. Устранение обструкции может приводить к значительному улучшению функции почек.

болезни почек

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс возникает в результате несостоятельности пузырно-мочеточникового сегмента и/или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Эта патология наблюдается обычно у детей, чаще в возрасте до 5 лет. Повышение внутрилоханочного давления в момент рефлюкса сопровождается ретроградным током мочи из полостной системы в паренхиму почек. Развивающаяся рефлюкс-нефропатия характеризуется воспалительным процессом в интерстиции, поражением канальцев, явлениями интерстициального фиброза. Происходит расширение полостной системы почек, развивается артериальная гипертензия, появляются рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Исходом заболевания может быть сморщивание почек с картиной ХПН в молодом возрасте.

**Хронический ТИН при приеме анальгетиков.** Фенацетин и ацетаминофен (парацетамол) в изолированном виде или в сочетании с аспирином, а также с кофеином входят в состав обезболивающих таблеток и порошков, находящих большой спрос у населения.

Прием фенацетина или парацетамола (последний представляет собой основной метаболит фенацетина) в дозе 1 г в день через 2–3 года приводит к поражению почек с развитием хронического ТИН и даже — некроза почечных сосочков. Известно, что концентрация этих препаратов во внутреннем интерстиции и в сосочках почти в 10 раз выше, чем в корковом слое. Фенацетин в настоящее время исключен из номенклатуры лекарственных средств. Непродолжительное использование умеренных доз ацетаминофена не вызывает поражения почек.

Показано, что длительный прием НПВС (без сочетания их с анальгетиками) также может привести к развитию папиллярного некроза. Это связывают со способностью НПВС снижать кровоток в сосочках почек, так как эти препараты тормозят синтез вазодилатирующих простагландинов.

У больных с хроническим ТИН, вызванным приемом анальгетиков, наблюдается полиурия, протеинурия (чаще умеренная), гематурия, лейкоцитурия (с отрицательными посевами мочи). Нередко развивается гипохромная анемия, связанная с потерей крови из эрозий желудка и кишечника. При продолжающемся введении анальгетиков развивается ХПН на фоне сморщивания почек.

Папиллярный некроз во многих случаях протекает бессимптомно. Однако у ряда больных наблюдаются тяжелые проявления в виде почечной колики, макрогематурии, лихорадки, озноба. Возможна олигурия, анурия, развитие ОПП. Иногда наблюдается отхождение некротизированной ткани с мочой. Возможно также развитие септического состояния вследствие присоединения инфекции мочевыводящих путей. При внутривенной урографии обнаруживают кольцевидную тень в почечной чашечке (контраст по периферии отторгнутого сосочка). Участки почечной ткани в месте отторжения сосочков могут подвергаться кальцификации (при УЗИ — «венец» из обызвествленных сосочков вокруг почечной пазухи). Лечение заключается в отмене анальгетиков или НПВС, проведении адекватной гидратации, контроле артериальной гипертензии; при наличии инфекции мочевыводящих путей и признаках септического состояния назначают антибактериальные средства. Папиллярный некроз может стать причиной смерти больного. Хотя у большинства больных острые проявления

купируются, папиллярный некроз свидетельствует о тяжелом поражении почек и обычно ускоряет развитие терминальной стадии XПН.

Особенности хронического ТИН при воздействии тяжелых металлов и при метаболических нарушениях следующие. Свинец, кадмий и другие тяжелые металлы могут стать причиной развития хронического ТИН. Воздействие свинца возможно на производстве (краски, аккумуляторы), в быту (самогонные аппараты из автомобильных радиаторов), при нарушении экологии в промышленных районах.

При хроническом ТИН, вызванном воздействием свинца, наблюдаются полиурия, нарушение функции канальцев (ацидоз, гиперкалиемия, гиперурикемия), при этом осадок мочи нормальный, а протеинурия незначительная или отсутствует. На фоне гиперурикемии, вызванной снижением канальцевой экскреции уратов, может развиться острый подагрический артрит («свинцовая подагра»). Нередко наблюдается артериальная гипертензия. Признаки острой интоксикации свинцом (кишечная колика, анемия, нейропатия и др.) обычно отсутствуют. У больных, не получающих лечения, направленного на выделение свинца из организма, развивается ХПН на фоне сморщивания почек.

Повышенное содержание свинца в организме доказывается с помощью пробы с комплексоном — Na<sub>2</sub>Ca-ЭДТА. После введения 1 г этого вещества в вену количество свинца в моче за сутки, превышающее 600 мг, считается патологическим.

Длительное воздействие кадмия вызывает хронический ТИН и остеомаляцию. У больных наблюдается гиперкальциурия с явлениями нефролитиаза.

Хроническая гиперурикемия приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в интерстиции, дистальных канальцах и собирательных трубочках почек, что вызывает хронический воспалительный процесс с участием лимфоцитов и гигантских клеток и последующим исходом в фиброз.

Острая мочекислая нефропатия связана с кристаллизацией мочевой кислоты в почечных канальцах и собирательных трубочках, что приводит к нарушению уродинамики и ОПП. Это состояние может наблюдаться у больных с гемобластозами — при лечении цитостатиками, а также в случаях возникновения бластного криза.

При оксалурии интерстиций и канальцы поражаются в результате отложения оксалата кальция с развитием хронического ТИН.

При гиперкальциемии различного происхождения поражение тубулоинтерстиция связано с отложением нерастворимых солей кальция.

При цистинозе (редком наследственном заболевании) наблюдается отложение кристаллов цистина в тканях, включая почечную ткань.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит может наблюдаться также у больных с миеломной болезнью и лимфопролиферативными заболеваниями.

Тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом — ТИН-У-синдром (раннее название — ренально-окулярный синдром) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, составляющее менее 5 % общей частоты острого ТИН. У женщин встречается чаще, чем у мужчин (3:1), средний возраст начала болезни — 15 лет. Поражение почек характеризуется лимфоцитарной

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК - 169

инфильтрацией и отеком интерстиция, при этом клубочки выглядят нормальными. У больных отмечается увеит, часто двусторонний, с болями в области глазных яблок, понижением зрения и фотофобией; увеит может предшествовать проявлениям нефропатии. Экстраренальные симптомы включают также лихорадку, анорексию, похудание, боли в животе, артралгии. При исследовании мочи — стерильная пиурия, умеренная протениурия. Уровень креатинина часто повышен. СОЭ ускорена. Имеются признаки нарушения функции проксимальных канальцев — синдром Фанкони<sup>1</sup>. Серологические тесты, характерные для аутоиммунных заболеваний, обычно отрицательны. У детей часто наблюдается самопроизвольное улучшение, при этом они же, будучи взрослыми, могут давать рецидивы заболевания.

Проявления нефропатии и глазные симптомы обычно разрешаются при использовании глюкокортикоидов; для предупреждения рецидивов может потребоваться поддерживающая терапия микофенолатом мофетилом, метотрек-

сатом или азатиоприном.

В основе лечения хронического ТИН лежит устранение факторов, вызвавших поражение тубулоинтерстиция. Предпринимаются меры по устранению обструкции мочевыводящих путей, прекращению приема анальгетиков, по выведению свинца и других тяжелых металлов из организма с помощью комплексонов. Проводится коррекция нарушений метаболизма уратов, оксалатов и др.; осуществляется комплексное лечение злокачественных новообразований.

Принимаются меры по коррекции наблюдающихся у больного нарушений

водного и электролитного обмена.

При развитии ХПН назначается терапия, методы которой изложены в соот-

ветствующем разделе.

Показания к биопсии почки при ТИН немногочисленны. Диагноз как острого, так и хронического ТИН должен основываться на выявлении этиологических факторов (лекарства, обструкция мочевыводящих путей, нарушения метаболизма и др.) и наличии клинических и характерных лабораторных (на-

рушение функции канальцев) признаков заболевания.

При отсутствии причинных моментов, с которыми обычно связывают развитие ТИН, при атипичном течении заболевания, трудностях в проведении дифференциальной диагностики с гломерулонефропатиями (гломерулонефрит и др.) помощь может оказать биопсия почки, в ряде случаев позволяющая обнаружить патоморфологическую картину ТИН либо позволяющая отвергнуть это заболевание. Однако при длительном течении ТИН биопсия может быть малоинформативной — выявляется картина нефросклероза, который бывает исходом различных патологических процессов в почках.

Прогноз при хроническом ТИН определяется длительностью воздействия этиологических факторов, возможностями их устранения, степенью снижения функции почек, наличием инфекции мочевыводящих путей, поражением

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Синдром Фанкони — нарушение функции проксимальных канальцев почки с гиперэкскрецией аминокислот, глюкозы, фосфатов и уратов. Частым результатом этого является полиурия, остеомаляция, замедление роста. Наблюдается при ряде наследственных заболеваний, реже встречается при заболеваниях негенетической природы, в частности при интерстициальном нефрите.

почечных сосочков (папиллярный некроз), тщательностью коррекции водноэлектролитных нарушений. При развитии ХПН прогноз прямо связан со скоростью снижения клубочковой фильтрации и соответственно темпом нарастания уровня креатинина сыворотки крови.

Профилактика ТИН. Поражение тубулоинтерстиция при воздействии этиологических факторов наблюдается лишь у небольшой части подвергающихся их воздействию людей. Видимо, имеются индивидуальные особенности, обусловливающие чувствительность почечной ткани к повреждающим воздействиям и способность к их обезвреживанию или элиминации. Имеются наблюдения, что такие различия (например, при воздействии свинца) могут быть связаны с генетическими факторами. Проблема эта еще мало изучена, и разработка методов первичной профилактики ТИН — дело будущего.

Вторичная профилактика основана на своевременном выявлении нарушения функций почек при введении лекарств, при воздействии других факторов, имеющих отношение к развитию ТИН, и устранении таких факторов.

### Пиелонефрит

#### 41. Как определить понятия «пиелонефрит» и «хронический пиелонефрит»?

Пиелонефрит — это инфекционно-воспалительное поражение слизистой оболочки мочевыводящих путей, чашечно-лоханочной системы и интерстициальной ткани почек. Хронический пиелонефрит, как правило, является следствием плохо леченного перенесенного острого пиелонефрита. Клинически переход острого процесса в хронический не всегда четко выражен.

### 41.1. Что известно об эпидемиологии пиелонефрита?

Пиелонефрит является самым распространенным заболеванием почек и мочевыводящих путей; по частоте он занимает второе место после острой респираторной инфекции. По патологоанатомическим данным, пиелонефрит обнаруживается у 20–30 % умерших, причем в 30 % случаев при жизни заболевание диагностировано не было. У женщин пиелонефрит встречается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин. У женщин заболевание чаще выявляется в детстве, а также в период начала половой жизни и во время беременности. Начиная с 60-летнего возраста, количество заболевших пиелонефритом мужчин и женщин постепенно выравнивается, а к 80-летнему возрасту начинают преобладать мужчины, что связано с нарушением уродинамики на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

### 41.2. Каковы этиологические факторы пиелонефрита?

Наиболее частым возбудителем пиелонефрита является *Escherichia coli*, на долю которой приходится около 80 % при остром течении; реже в роли возбудителя выступают *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* 

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК — 171

При тяжелом пиелонефрите с развитием осложнений частота выделения Escherichia coli резко снижается, возрастает значение Proteus spp., Pseudomonas spp. и других грамотрицательных бактерий, а также грамположительных кокков: Staphylococcus saprophytics, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis; грибов. Примерно у 20 % больных (особенно находящихся в стационаре и с установленным мочевым катетером) наблюдаются микробные ассоциации из нескольких микроорганизмов, нередко выявляется сочетание Escherichia coli и Enterococcus faecalis.

#### 41.3. Что известно о патогенезе пиелонефрита?

Развитие пиелонефрита начинается с попадания микроорганизмов на слизистую мочевых путей восходящим, гематогенным, лимфогенным или контактным путями. Дальнейшее течение процесса определяется вирулентностью микроорганизма, состоянием общих и местных защитных механизмов макроорганизма, его восприимчивостью к инфекциям мочевых путей. Поэтому у ослабленных пациентов пиелонефрит при прочих равных условиях развивается значительно чаще.

Восходящий путь является основным: возбудитель, попадая в мочевой пузырь, размножается там и распространяется выше. Этому могут способствовать нарушение оттока мочи, недостаточная фагоцитарная функция нейтрофилов, находящихся в стенке мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Врожденные нарушения, приводящие к пузырно-мочеточниковому рефлюксу, в несколько раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

При гематогенном пути распространения инфекции первичный очаг может иметь самую разнообразную локализацию (одонтогенная инфекция, холецистит, аппендицит, остеомиелит, послеродовая инфекция и др.). Первоначально инфекция попадает на слизистую ЧЛС и затем забрасывается в интерстиций и канальцы. Этому содействуют пузырно-мочеточниковые рефлюксы.

Лимфогенный путь инфицирования возможен на фоне острых и хронических кишечных инфекций.

Инфекция при контактном пути распространяется из близко расположенных органов, если там имеется воспалительный процесс. Также это может быть при пузырно-кишечном свище, формировании мочевого пузыря из сегмента кишки.

#### 41.4. Какие существуют факторы риска развития пиелонефрита?

Среди факторов риска наиболее значимыми для развития пиелонефрита являются:

- рефлюксы на различных уровнях (пузырно-мочеточниковый, мочеточниково-лоханочный);
  - дисфункция мочевого пузыря («нейрогенный мочевой пузырь»);
  - почечнокаменная болезнь;
  - опухоли мочевых путей;
  - доброкачественная гиперплазия предстательной железы;

- нефроптоз, дистопия и мобильность почек;
- пороки развития почек и мочевых путей (удвоение и др.);
- беременность;
- сахарный диабет;
- поликистоз почек.

Немаловажное значение имеют и такие факторы, как:

- обменные нарушения (оксалатно-кальциевая, уратная, фосфатная кристаллурия);
  - инструментальные исследования мочевых путей;
- применение лекарственных препаратов (сульфаниламиды, цитостатики и др.);
- воздействие радиации, токсических, химических, физических (охлаждение, травма) факторов.

#### 41.5. Каковы патоморфологические изменения при пиелонефрите?

При хроническом пиелонефрите изменения характеризуются очаговостью и пестротой изменений (сочетанием воспалительного и склеротического процессов). Размеры почек при хроническом пиелонефрите могут быть нормальными или уменьшенными, при этом, в зависимости от степени поражения почки, наблюдается асимметричность поражений. Чашечки расширены, сосочки уплощены, в мозговом слое видны рубцовые изменения. Гистологически обнаруживаются склеротические изменения чашечек и лоханок, лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, метаплазия переходного эпителия в многослойный плоский. В ткани почек наибольшие изменения находят в интерстиции и канальцах. Характерно наличие очаговых (а позднее — диффузных) инфильтратов, включающих лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы; расширение и заполнение канальцев коллоидными массами («щитовидная почка»). Поражение клубочков при пиелонефрите выражено в меньшей степени и присоединяется обычно на поздних стадиях заболевания.

Исходом хронического пиелонефрита является пиелонефритически сморщенная почка, имеющая неравномерно бугристую поверхность, на которой видны отдельные рубцы. Сморщивание почек при пиелонефрите обычно асимметрично и даже может быть односторонним.

#### 41.6. Какие клинические проявления характерны для пиелонефрита?

Для острого пиелонефрита характерна следующая триада:

- Лихорадка и интоксикация
- Болевой синдром
- Расстройства мочеиспускания.

Клиническая картина заболевания развивается в течение суток, иногда в течение нескольких часов. Начало острое — с озноба, подъема температуры до 39 °С и выше. Лихорадка сопровождается выраженной слабостью,

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 4 173

адинамией, часто тошнотой и рвотой. При тяжелых формах может развиваться картина бактериемического шока.

Боли при пиелонефрите локализуются в поясничной области или верхней части живота. Боль может быть односторонней или двусторонней, обычно она ноющая, постоянная, сохраняется при любом положении тела, усиливается при пальпации живота или глубоком вдохе.

Расстройства мочеиспускания обычно представлены полиурией, никтурией. Могут быть частые, болезненные мочеиспускания. Иногда (чаще у жен-

щин) дизурия является первым признаком заболевания.

Хронический пиелонефрит может иметь латентное или рецидивирующее течение. В стадии обострения он клинически схож с острым пиелонефритом. Не исключаются, однако, обострения с незначительными клиническими проявлениями; иногда они могут ограничиваться только мочевым синдромом.

Вне обострения хронический пиелонефрит может протекать латентно либо проявляться малой симптоматикой в виде общей слабости, утомляемости, познабливаний, длительного субфебрилитета после простудных заболеваний. Все эти симптомы малоспецифичны, так как характерны для любой хронической интоксикации.

Более значимыми симптомами являются боли в поясничной области ноющего характера, полиурия или никтурия, иногда больные указывают на эпизоды макрогематурии (при воспалении форникальных отделов чашечек и повреждении близлежащих вен). Боли в животе различной степени выраженности могут наводить на мысль о пиелонефрите, если исключена абдоминальная патология. Артериальная гипертензия при хроническом пиелонефрите встречается довольно часто, степень ее зависит от активности процесса и стадии заболевания; обычно она не является злокачественной и хорошо поддается обычной антигипертензивной терапии.

При развитии хронической почечной недостаточности на поздних стадиях заболевания артериальная гипертензия приобретает устойчивый характер. Снижение клубочковой фильтрации при пиелонефрите происходит медленнее, чем при гломерулонефрите, поэтому повышение мочевины и креатинина

в крови обнаруживается только в далеко зашедших стадиях.

#### 41.7. Какие есть особенности в течении заболевания?

Для хронического пиелонефрита характерно многолетнее течение процесса с чередованием периодов обострения и стихания патологического процесса.

У большинства больных пиелонефрит начинается в детском возрасте, и в дальнейшем обострения связаны с простудными заболеваниями, охлажде-

ниями, а у женщин — с беременностями.

При обструктивном пиелонефрите течение болезни зависит от прогрессирования основного заболевания. Неблагоприятными факторами для развития хронического пиелонефрита являются врожденные аномалии почек, нарушения оттока мочи, реинфекция, а также прогрессирование почечнокаменной болезни. Обострение очагов инфекции приводит к активации пиелонефрита независимо от прогрессирования основного заболевания.

### 41.8. Как изменяются лабораторные показатели при пиелонефрите?

Решающее значение для постановки диагноза имеют повторные анализы мочи. К характерным лабораторным признакам пиелонефрита относят следующие показатели.

Бактериурия. Бактериологическое исследование является обязательным и должно проводится не менее 3 раз за время наблюдения. Наличие микроорганизмов в моче не говорит об инфекционном процессе в почках и мочевыводящих путях. У здоровых людей может наблюдаться бактериурия до 1 тыс. микробных тел в 1 мл (10<sup>3</sup> КОЕ/мл). Диагноз инфекции мочевых путей ставится при обнаружении более 100 тыс. микробных тел в 1 мл (105 КОЕ/мл). При обнаружении в анализе мочи 10 тыс. микробных тел в 1 мл (104 КОЕ/мл) результат считается сомнительным и требует повторного исследования.

Лейкоцитурия — увеличение количества лейкоцитов как в разовых анализах, так и при подсчете по методу Адисса — Каковского (содержание лейкоцитов в суточной моче в норме не более 2 млн), Амбурже (количество лейкоцитов, выделяющихся с мочой за 1 мин, в норме не более 2 тыс.), Нечипоренко (количество лейкоцитов в 1 мл мочи, в норме не более 2 тыс.). Повторные подсчеты лейкоцитов, сделанные в течение недели, более информативны.

Эритроцитурия различной степени выраженности выявляется у 30-50 % больных и связана с повышением проницаемости гломерулярной базальной мембраны для эритроцитов вследствие вовлечения венозных сплетений форникальных отделов почки. Как правило, выявляется микрогематурия. Макрогематурия может наблюдаться при мочекаменной болезни, а также при сосочковом некрозе.

Протеинурия обычно не превышает 1 г/сут, в редких случаях — до 2 г/сут.

При пиелонефрите не отмечается выраженной стойкой протеинурии.

Относительная плотность мочи снижается рано, еще до развития почечной недостаточности, что связано с ранним вовлечением в патологический процесс форникальных отделов почки.

#### 41.9. Какие инструментальные методы обследования применяют в диагностике пиелонефрита?

Из рентгенологических методов обследования обычно применяют экскреторную урографию. Прежде всего при этом определяется асимметрия выделения контрастного вещества почками, выявляемая уже на первых минутах после введения контрастного вещества. В дальнейшем наблюдается замедление выведения контраста на стороне поражения из-за задержки его в расширенных канальцах. На урограммах видны деформация и атония чашечек, которые принимают различные формы: булавовидную, грибовидную, блюдцеобразную и т. д. Сосочки при этом сглаживаются, чашечки смещаются, шейки их удлиняются и суживаются. Приблизительно у  $\frac{1}{3}$  больных на урограммах выявляют симптом Ходсона — уменьшение толщины паренхимы на полюсах почки по сравнению со средней частью. Некоторые чашечки вследствие нефросклероза приближаются к латеральному краю почки, другие смещаются рубцами в сторону лоханки, так что линия, соединяющая вершины сосочков, становится волнообразной и не параллельной наружному контуру почки.

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 175

Частота рентгенологических изменений варьирует в зависимости от длительности и активности процесса. Так, даже при нормальной функции почек у больных с латентным течением процесса через 5 лет после постановки диагноза изменения ЧЛС выявляются у 66 %, а через 10 лет — уже у 93 %.

Ультразвуковое исследование при хроническом пиелонефрите может выявить деформацию контура почки, уменьшение ее линейных размеров и толщины паренхимы (изменение ренально-кортикального индекса), огрубение контура чашечек. По мере прогрессирования заболевания и развития ХПН перечисленные признаки нарастают: размеры почек уменьшаются, усиливается неровность контуров, выявляется асимметрия почек. При ультразвуковом исследовании прежде всего необходимо исключить основной процесс, ведущий к развитию пиелонефрита (аномалии развития, почечнокаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы).

Методом, позволяющим диагностировать истинный пиелонефрит с инфекционным поражением почечной паренхимы, является радиоизотопное исследование. В качестве радиофармпрепарата используется димеркаптоянтарная кислота (ДМЯК, сукцимер; dimercaptosuccinic acid — DMSA), меченная радиоактивным Технецием-99. ДМЯК накапливается в почечной коре, что позволяет выявить рубцовые изменения паренхимы (нефросклероз). Доза радиации, получаемая в ходе исследования, крайне низкая, поэтому метод может приме-

няться даже в младенческом возрасте.

Димеркаптоянтарная кислота является антидотом при отравлениях свинцом. Также применяется при лечении отравлений мышьяком, ртутью и серебром.

#### 41.10. Каковы диагностические критерии пиелонефрита?

Диагноз пиелонефрита основывается на клинико-лабораторных данных:

1. Характерная клиническая картина.

2. Изменения в анализах мочи: лейкоцитурия, снижение относительной

плотности, сохраняющиеся при повторных исследованиях.

3. Бактериурия более 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи. Обнаружение при бактериоскопии окрашенной по Граму нецентрифугированной мочи 1 бактерии в поле зрения при сильном увеличении предполагает наличие не менее 100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи.

4. Положительный экспресс-тест на лейкоцитарную эстеразу в моче (при помощи тест-полосок) — при исключенной гинекологической патологии

у женщин и патологии предстательной железы у мужчин.

5. Выявление конкрементов, гнойников, дилатации ЧЛС, аномалий развития по результатам рентгенологического и ультразвукового исследований. На более поздних стадиях — обнаружение деформации контура почки, уменьшение толщины паренхимы, огрубение контура чашечек.

### 41.11. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?

Хронический гломерулонефрит отличается преобладанием гематурии, более выраженной протеинурией, ранним снижением клубочковой фильтрации,

симметричным двусторонним поражением почек. Отсутствуют дизурия и бактериурия.

Поражение почек при гипертонической болезни отличается появлением изменений мочи на фоне длительно существующей артериальной гипертензии и отсутствием признаков поражения мочевого тракта.

У больных туберкулезом почек часто наблюдаются дизурия, гематурия, нестерильная пиурия в сочетании со структурными изменениями чашечно-лоханочной системы. Диагноз основан на выявлении микобактерий туберкулеза в моче.

### 41.12. Каковы общие принципы лечения больных с пиелонефритом?

Лечение острого пиелонефрита, как правило, проводится в стационаре и требует незамедлительного назначения антибактериальных препаратов. При наличии обструкции первостепенной задачей является также восстановление пассажа мочи.

Антибактериальная терапия должна назначаться индивидуально с учетом чувствительности выделенного возбудителя и проводится в течение 10—14 дней. Если возбудитель неизвестен, терапию подбирают эмпирически и оценивают ее результаты через 48 ч (при отсутствии положительного эффекта требуется смена препаратов или пересмотр диагноза). При высокой лихорадке показано назначение дезинтоксикационных растворов, также возможно применение парацетамола. Для улучшения оттока мочи и снятия боли применяют спазмолитики.

Лечение хронического пиелонефрита зависит от стадии заболевания. При обострении тактика не отличается от лечения острого пиелонефрита; при ремиссии лечение в основном направлено на профилактику рецидивов. Противорецидивное лечение включает фитотерапию и назначение антибактериальных препаратов 10-дневными курсами ежемесячно в течение 6 мес. со сменой препаратов. Характер и продолжительность терапии зависят от частоты и тяжести обострений, наличия лейкоцитурии в контрольных анализах, результатов посевов мочи, наличия обструкции.

Лечение сводится к трем основным моментам:

Восстановление уродинамики, так как при ее нарушении активное лечение инфекции малоперспективно;

• Назначение антибактериальных препаратов;

 В случае затянувшегося течения воспалительного процесса показана иммуномодулирующая терапия.

#### 41.13. Как используют препараты для лечения пиелонефрита?

При неосложненном впервые выявленном пиелонефрите назначают:

• Полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин) характеризуются высокой природной активностью в отношении кишечной палочки, протея, энтерококков. Однако в настоящее время не рекомендованы для лечения пиелонефрита (за исключением пиелонефрита беременных) из-за высокого уровня резистентных к ним штаммов Escherichia coli, поэтому препаратами

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК = 177

выбора при эмпирической терапии являются защищенные пенициллины (амоксициллин + клавуланат, ампициллин + сульбактам). Амоксициллин с клавулановой кислотой назначают внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или парентерально по 1,2 г 3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

• Цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефазолин, цефрадин) действуют преимущественно на грамположительные кокки. При остром пиелонефрите обычно не применяются, так как недостаточно эффективны в отношении кишечной палочки. Однако используются при пиелонефрите беременных.

• Цефалоспорины II поколения (цефаклор, цефуроксим) используются в амбулаторной практике для лечения неосложненных форм пиелонефрита.

Назначаются внутрь по 0,25-0,5 г 2 раза в день.

• Сульфаниламиды (входят и в состав ко-тримоксазола) активны в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая кишечную палочку. Обычная доза 1–2 г/сут в течение 7–10 дней. Предпочтительно использовать препараты длительного действия, так как они подвергаются реабсорбции в проксимальных канальцах, что способствует длительному сохранению их высокой концентрации в почках.

Ко-тримоксазол — комбинированный препарат, содержащий сульфаниламид сульфаметоксазол и второй антибактериальный препарат триметоприм.

Назначается в дозе 960-1920 мг/сут.

При тяжелом, осложненном течении и при положительном посеве на госпитальную флору предпочтительными являются являются следующие препараты.

• Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтибутен) — могут применяться парентереального и перорально. Имеют широкий антимикробный спектр, активны в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, но слабо или почти не действуют на энтерококки. Активное влияние на синегнойную палочку из цефалоспоринов оказывают только цефтазидим и цефоперазон.

• Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) оказывают мощное бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, в том числе на синегнойную палочку, являясь при них препаратами выбора. Особенностью фармакокинетики аминогликозидов является их плохое всасывание в ЖКТ, поэтому их вводят парентерально. Препараты выводятся почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. Основными недостатками всех аминогликозидов являются выраженная ото- и нефротоксичность.

• Карбапенемы (меропенем, имипенем) имеют широкий спектр действия (грамположительная и грамотрицательная флора, в том числе синегнойная палочка и стафилококки, продуцирующие бета-лактамазу). Имипинем применяется в сочетании с циластатином, который является ингибитором дегидропептидазы и тормозит почечную инактивацию имипинема. Это — препараты резерва и назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях.

• Фторхинолоны (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) активны в отношении большинства возбудителей инфекции мочеполовой системы и обладают низкой токсичностью, длительным периодом полувыведения, что дает возможность приема 1–2 раза в сутки; хорошо переносятся больными,

создают высокие концентрации в моче, крови и ткани почки и могут применяться внутрь и парентерально (исключение норфлоксацин — применяется только перорально).

• Фосфомицин — бактерицидный антибиотик, действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, эффективен также в отношении возбудителей, устойчивых к другим антибиотикам. Препарат выводится в неизмененном виде с мочой, поэтому является весьма эффективным при пиелонефритах и даже считается препаратом резерва при этом заболевании.

При пиелонефрите беременных наиболее безопасным считается примене-

ние амоксициллина, ампициллина, цефалоспоринов I поколения.

Для противорецидивной терапии могут использоваться:

• Нитрофураны (фурадонин, фурагин, солафур) — препараты обладают выраженной эффективностью в отношении кишечной палочки. Назначают по 0,4 г/сут в течение 6–8 дней.

• Производные налидиксовой кислоты (невиграмон, налидикс, неграм) эффективны в отношении грамположительной флоры, выводятся почками. Назначаются в дозе 0,5–1,0 г 3 раза в сутки.

• Производные оксихинолина (нитроксолин, 5-НОК) эффективны в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Суточная доза — 0,4 г.

При персистировании воспаления назначают иммуномодулирующие препараты, например Т-активин в течение 7 дней.

## 41.14. В чем заключаются особенности режима и диеты пациентов с пиелонефритом?

При обострении хронического пиелонефрита из немедикаментозных методов большое значение имеют постельный режим и обильное питье (2–2,5 л в сутки), ограничение соли до 5–8 г в сутки, при артериальной гипертензии — до 4 г в сутки. Диета рекомендуется высококалорийная, но с ограничением экстрактивных веществ.

В период ремиссии режим жизни обычный. В случае повышения АД назначаются антигипертензивные препараты — иАПФ, БКК, ББ. Питание обычное. При отсутствии активного воспалительного процесса, в стадии ремиссии, рекомендуется потреблять достаточное количество жидкости и хотя бы раз в сезон (обычно осенью) в течение месяца пить клюквенный морс или есть по стакану клюквы в день с сахаром. Клюкву можно заменить брусникой. Обильное питье и употребление клюквы и брусники способствуют разведению и закислению мочи, то есть создает неблагоприятные условия для бактериальной флоры и способствует выведению ее из организма. В связи с этим такой режим питания будет являться профилактикой новых обострений.

#### 41.15. Каков прогноз при хроническом пиелонефрите?

Прогноз у больных острым пиелонефритом при адекватной антибактериальной терапии благоприятный.

179

Прогноз при хроническом пиелонефрите зависит от многих факторов. Так, если обструктивный пиелонефрит развивается на фоне почечнокаменной болезни, то он плохо поддаются лечению, так как имеет место постоянная травматизация слизистой конкрементами, в результате чего воспалительный процесс не затухает. Неблагоприятно пиелонефрит протекает и у больных СД, так как нарушение углеводного обмена приводит к снижению резистентности к инфекции.

Отрицательное влияние на прогрессирование пиелонефрита оказывают факторы, способствующие нарушению оттока мочи. Поэтому у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы крайне часты рециди-

вы заболевания.

Исходом хронического пиелонефрита является ХПН. Также могут развиваться поражения сердца и сосудов, связанные со стойкой гипертензией.

#### 41.16. В чем заключается профилактика пиелонефрита?

Профилактика пиелонефрита включает следующее:

• санация очагов инфекции;

- предотвращение инфицирования мочевых путей, а при развитии инфекции — полноценное ее лечение;
- ликвидация причин, вызывающих нарушение уродинамики;
- при развившемся пиелонефрита профилактика обострений.
- 42. Какие группы кистозных болезней почек выделяют? Что представляет собой аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек?

#### Кистозные болезни почек

Почечные кисты развиваются обычно из структур канальцев или собирательных трубочек и представляют собой полости, стенки которых выстланы эпителием. Кистозные изменения почек могут быть приобретенными, могут возникать внутриутробно или быть обусловлены наследственными факторами.

Чаще всего встречаются приобретенные простые кисты — единичные или множественные. Они содержат жидкость, представляющую собой ультрафильтрат плазмы, при УЗИ или КТ-исследовании имеют тонкую, хорошо очерченную стенку. Одну или несколько простых кист находят почти у половины людей в возрасте старше 50 лет, и чаще всего они обнаруживаются случайно при УЗИ или рентгенографическом обследовании по другим поводам. Размеры почек у таких больных нормальные.

Простые кисты обычно бессимптомны, но иногда они могут инфицироваться. Возможно также увеличение кист в размерах; в редких случаях наблюдает-

ся разрыв кисты с появлением болей и гематурии.

**Приобретенная кистозная болезнь почек** наблюдается у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Эта патология обнаруживается почти у 40 % больных, находящихся на гемодиализе в течение трех лет, и у 80–90 % больных, находящихся на гемодиализе в течение 8–10 лет. У таких пациентов

увеличен риск развития аденокарциномы почек (почти в 50 раз выше по сравнению с популяцией). Этим больным необходимо проводить УЗ исследование почек в динамике.

Среди наследственных форм кистозной болезни почек важнейшую роль играет аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП). Один ген — PKD1 (сокр. от Polycystic Kidney Deasase) расположен на коротком плече 16-й хромосомы и ответственен за 85 % случаев развития заболевания. Второй ген — PKD2, локализован на 4-й хромосоме, он определяет 10–15 % случаев развития заболевания, причем пациенты с мутацией в ДНК этого гена имеют более благоприятное течение болезни по сравнению с пациентами первой группы.

Белковые продукты названных генов представляют собой полицистины (PC1 и PC2). Развитие наследственной поликистозной болезни почек связывают с первичными изменениями в цилиях (которые обращены в просвет канальцев) на фоне снижения содержания в них PC1 и PC2, что приводит к активации пролиферативных процессов, нарушению межклеточных контактов и способствует образованию кист.

АДПБП — частое заболевание, которым страдают более полумиллиона американцев; встречается во всех этнических группах с частотой от 1:1000 до 1:400. У  $^{3}$ / $_{4}$  этих больных при изучении семейного анамнеза удается получить сведения о наличии у близких родственников множественных кист в почках, терминальной почечной недостаточности неизвестной этиологии, развитии АГ в молодом возрасте и случаях смерти от разрыва аневризм внутричерепных артерий. 50 % пациентов с АДКБП к 60 годам имеют конечную стадию почечной недостаточности. Эти больные составляют 8–10 % лиц, получающих диализ; АДКБП — четвертая по частоте причина развития терминальной почечной недостаточности.

Образование кист при этом заболевании происходит и в корковом, и в мозговом веществе почки, при этом размеры и объем кист варьируют от мелких до гигантских. Размеры почек в результате роста кист значительно увеличиваются. В развернутой стадии болезни почки содержат сотни и тысячи кист. Длинник почки может увеличиваться до 4 раз, а масса почки — до 20 раз.

Нарушение функции почек у этих больных связано с уменьшением объема функционирующей паренхимы, которая замещается растущими кистами, компрессией и обструкцией канальцев и сосудов, инфицированием кист, воспалением и фиброзом интерстиция. Все это в итоге приводит к развитию терминальной почечной недостаточности у <sup>3</sup>/, больных с АДКБП.

Клинические признаки болезни обычно появляются после 30 лет; чаще всего заболевание начинается в возрасте от 45 до 65 лет. У большинства пациентов наблюдаются боли в проекции живота, в боку или пояснице. Боли являются следствием увеличения почек, наличием крупных кист со сдавлением ими окружающих тканей и соседних органов. Острые боли могут возникать при разрыве кист, при кровоизлиянии в них, при инфицировании кист, при пассаже почечных камней.

В развернутой стадии болезни почки значительно увеличены и легко доступны для пальпации, при этом большие поверхностные кисты дают ощущение

бугристости органа. При отсутствии осложнений пальпация почек обычно безболезненна.

Больные с АДПБП склонны к полиурии. У большинства пациентов обнаруживается гематурия — в виде эпизодов макрогематурии почти у половины больных, и у трети — постоянная микрогематурия. У значительного числа больных наблюдается протеинурия (обычно небольшая — менее 1 г/сут), треть пациентов имеют нефролитиаз — мочекислый или смешанный (мочевая кислота + оксалат кальция). Нередко развивается острый пиелонефрит, вызванный грамнегативной флорой.

АГ наблюдается примерно у половины больных и может предшествовать другим клиническим проявлениям болезни. Развитие АГ связывают с ишемией почечной ткани в результате компрессии кистами, что приводит к активации РААС. Показано, что декомпрессия кист может в ряде случаев приводить

к временному снижению уровня АД.

Появление болей в боку, лихорадки и лейкоцитоза обычно свидетельствует об инфицировании кисты, при этом анализ мочи может быть нормальным, так как большинство кист не сообщается с канальцами, из которых они образовались. В диагностике может помочь КТ, поскольку инфицированные кисты имеют утолщенную стенку.

Уровни гемоглобина и гематокрита у больных с АДПБП не снижены, так как кисты продуцируют эритропоэтин. Часто наблюдается полицитемия. Однако у больных с уролитиазом и/или рецидивирующим кровотечением из кист может развиваться анемия.

До половины больных имеют кисты в печени, встречаются также кисты в поджелудочной железе, селезенке, иногда их находят в легких, молочных же-

лезах, щитовидной железе и других органах.

Чрезвычайно серьезным внепочечным проявлением АДПБП являются аневризмы в артериях виллизиевого круга, встречающиеся у 10–15 % больных; их вероятность особенно высока при наличии таких аневризм у близких родственников больного, имеющих АДПБП. Разрыв аневризмы — одна из частых причин смерти таких больных; разрывы обычно происходят у лиц старше 30 лет и при диаметре аневризмы более 10 мм. В случаях семейной отягощенности рекомендуется проведение больному с АДПБП магнитно-резонансной томографии в сосудистом режиме или ангиографии сосудов головного мозга.

Другие аномалии, наблюдающиеся у больных АДПБП, включают пролапс митрального клапана (почти у четверти больных), также встречаются аневризмы аорты, нарушения развития аортального клапана; повышена частота дивертикулеза толстой кишки.

Нарушение функции почек проявляется снижением концентрационной способности почек на ранней стадии болезни, нарушением внутрипочечного кровотока, уменьшением экскреции аммония ( $NH_4$ ). При снижении СКФ у больных развивается симптомокомплекс ХПН.

Ранняя диагностика основана на оценке данных семейного анамнеза и наличии кист в почках у больных с предположением об АДПБП. В случаях наследственной отягошенности диагноз высокодостоверен при следующих

данных: две кисты или больше в одной или двух почках в возрасте до 30 лет; две кисты или больше в каждой почке в возрасте 30–59 лет; четыре кисты и более в каждой почке в возрасте старше 60 лет.

Приведенный алгоритм особенно значим в случаях планируемой трансплантации почки от родственника больного АДПБП. Необходимо также генетическое обследование всех близких родственников больного для выявления доклинических случаев заболевания.

Лечение АДПБП — симптоматическое, методы патогенетической терапии находятся в стадии разработки.

При хронических болях используются неопиодные анальгетики, набор которых у этих больных весьма ограничен (метамизол, ацетаминофен), поскольку НПВС ухудшают функцию почек. Иногда эффективны трициклические антидепрессанты. Возможно использование акупунктуры и чрескожной стимуляции нервов. Обезболивающий эффект может наблюдаться при механической декомпрессии — пункции крупных кист с эвакуацией содержимого и введением склерозирующих агентов (спирт и др.), а у диализных больных — после нефрэктомии.

Для контроля АГ используют иАПФ и БРА — предполагается, что они, помимо антигипертензивного эффекта, могут замедлять темп развития почечной недостаточности у таких больных. Уровень целевого АД у пациентов с АДПБП — 140/90 мм рт. ст.

Инфекции мочевыводящих путей и инфицированные кисты требуют длительного лечения. К препаратам, проникающим в кисты, относят фторхинолоны, триметоприм — сульфаметоксазол, возможно использование хлорамфеникола. Лечение часто требует 4—6 нед.

Терапия нефролитиаза проводится общепринятыми методами.

В последнее время разрабатывается патогенетические методы лечения больных АДПБП. Обнадеживающие результаты получены при использовании антагонистов рецепторов вазопрессина, замедляющих процесс увеличения почек и темпы снижения СКФ. Октреотид и сиролимус могут замедлять скорость роста кист, но не влияют на темпы развития почечной недостаточности.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью проводится заместительная терапия — гемодиализ и трансплантация почки.

Скрининг на наличие внутричерепных сосудистых аневризм у больных с АДПБП рутинно не проводится. Однако МРТ и МР-ангиография предпринимаются в тех случаях, когда у пациента по роду его деятельности или в результате сопутствующей патологии можно ожидать нестабильности гемодинамики или развития тяжелой АГ (физические перегрузки, работа пилота, необходимость тяжелого хирургического вмешательства и др.). Таков же подход и в отношении больных АДПБП, у которых в семейном анамнезе есть указания на разрыв аневризм мозговых артерий у близких родственников.

Другие врожденные или наследственные формы кистозной болезни почек встречается значительно реже. Сведения о них приводятся в специальных руководствах (см. список литературы).

- 43. Как определить понятие «острое почечное повреждение» (ОПП)? Каковы представления об этом патологическом процессе?
- 43.1. Чем характеризуются клинико-лабораторные данные при остром почечном повреждении?

### Острое почечное повреждение (острая почечная недостаточность)

Под понятием «острое почечное повреждение» (ОПП) имеют в виду быстрое (в течение нескольких часов или дней) снижение функции почек, что проявляется в неспособности почек поддерживать щелочно-кислотное равновесие, баланс жидкости и электролитов и экскретировать продукты азотистого обмена.

Понятие «острое почечное повреждение» в настоящее время заместило понятие «острая почечная недостаточность», так как предлагает четкие критерии включения пациентов в категорию ОПП с разделением этого патологического процесса на стадии, что видно из приводимой классификации.

Стадии острого почечного повреждения согласно KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012):

1-я стадия. Нарастание уровня креатинина сыворотки в 1–1,5 раза или падение диуреза до 0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч.

2-я стадия. Нарастание уровня креатинина сыворотки в 2–2,9 раз или падение диуреза до 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч или дольше.

3-я стадия. Нарастание уровня креатинина сыворотки в 3 и более раз, или падение диуреза до менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или дольше, или анурия в течение 12 ч или дольше.

*Примечание.* Олигурия — состояние, при котором диурез составляет менее 400 мл/сут или менее 20 мл/ч. Анурия — состояние, при котором не удается получить мочу даже во время катетеризации мочевого пузыря.

Следует заметить, что некоторые варианты ОПП могут протекать без олигурии, например при нефротоксическом канальцевом некрозе (аминогликозиды, контрастная нефропатия).

Частота ОПП в последнее время нарастает, имеются данные, что этот синдром встречается почти у 5 % экстренно госпитализированных больных и почти у 30 % пациентов в отделениях интенсивной терапии.

Клинические проявления ОПП связаны с развитием уремии. Появляется слабость, тошнота, икота, рвота, может развиваться АГ. Возможны как гиповолемия, так и гиперволемия. Иногда у больных появляются боли в животе диффузного характера, признаки кишечной непроходимости, которая может быть связана с гиперкалиемией.

При повышении уровня калия в сыворотке появляется брадикардия, узкие остроконечные зубцы Т на ЭКГ, удлинение интервала РQ, снижение амплитуды зубца Р и расширение комплекса QRS. При отсутствии лечения возникает тахикардия с широкими желудочковыми комплексами — предтерминальное состояние, предвестник фибрилляции желудочков или асистолии.

Возможно развитие перикардита — фибринозного, с появлением шума трения перикарда, а также экссудативного — с развитием в некоторых случаях тампонады сердца.

У больных с гиперволемией при аускультации легких выслушиваются

влажные хрипы.

Со стороны нервной системы характерны нарушение концентрации внимания, нарастание спутанности, оглушенности, сонливости, сопора, возможно развитие уремической комы. У ряда больных появляются непроизвольные подергивания мышц конечностей и языка (астериксис). На фоне сопора и комы могут возникать судороги.

Наблюдается дисфункция тромбоцитов — возникают экхимозы и другие

проявления кровоточивости.

Лабораторные данные свидетельствуют о повышении уровня азота мочевины и креатинина, отмечается гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз. Возможно снижение продукции эритропоэтинов с развитием через несколько недель анемии.

Выделяют три варианта развития ОПП.

### Классификация острого почечного повреждения

- Преренальное
- Постренальное
- Ренальное
  - Острый гломерулонефрит
  - Острый интерстициальный нефрит
  - Острый канальцевый некроз
    - Ишемический
    - Токсический.

Данные о причинах развития этих вариантов ОПП, величинах показателя АМК: ККС и изменениях мочевого осадка приведены в табл. 13.

Таблица 13 Характеристика различных вариантов острого почечного повреждения

Критерии	Преренальное	Постре-	Ренальное		
		нальное	Острый канальцевый некроз (олигурический или полиурический)	Острый гломеруло- нефрит	Острый интерстициальный нефрит
Этиология	Недоста- точная перфузия почек	Обструк- ция моче- вых путей	Ишемия; нефро- токсины	Иммуно- комплекс- ный ГН; малоиммун- ный ГН; ГН с анти- телами БМК	Аллерги- ческие реакции; реакции на лекарства; инфекции; коллагенозы

Таблица 13 (окончание)

Критерии	Прере- нальное	Постре- нальное	Ренальное противования			
			Острый каналь- цевый некроз (олигурический или полиури- ческий)	Острый гломеруло- нефрит	Острый интерсти- циальный нефрит	
Относи- тельная плотность	> 1,020	1,010	1,010	Различная	1,010	
Соотно- шение АМК: ККС	> 20 : 1	> 20 : 1	< 10 : 1 зернистые	> 20 : 1	< 20 : 1	
Мочевой осадок	Норма или гиалино- вые ци- линдры	Норма или эри- троциты, лейкоциты, кристаллы	Гранулярные цилиндры («грязно-бурые»), клетки эпителия почечных канальцев	Гематурия, дисморфные эритроциты, эритроци- тарные цилиндры	Лейкоциты, лейкоцитарные цилиндры; эозинофилы (+) или (-)	

*Примечание*. АМК — азот мочевины крови; ККС — концентрация креатинина сыворотки; об индексе АМК : ККС см. вопрос 42.4.

## 43.2. Что представляют собой преренальные причины ОПП? Что такое преренальная азотемия?

Преренальная азотемия, то есть повышение азота мочевины крови и уровня креатинина сыворотки, является физиологическим ответом на уменьшение перфузии почек. Почечные канальцы при этом функционируют нормально. Если почечный кровоток восстанавливается достаточно быстро, повреждения паренхимы почек не происходит. Однако в случаях персистирующей гипоперфузии развивается острое почечное повреждение.

Преренальные причины составляют от 40 до 80 % всех случаев ОПП. Они включают:

- а) снижение внутрисосудистого объема (гиповолемия);
  - б) уменьшение сердечного выброса;
- в) уменьшение периферического сосудистого сопротивления с системной вазодилатацией.

Первая группа причин включает обезвоживание, кровотечения; потерю жидкости почками (диуретики), желудочно-кишечным трактом (рвота, диарея); панкреатит, перитонит, ожоги, травмы.

Низкий сердечный выброс приводит к понижению почечного кровотока. Это бывает при кардиогенном шоке, сердечной недостаточности, ТЭЛА, тампонаде сердца при перикардите, аритмиях, пороках сердца.

Причины, вызывающие снижение сосудистого тонуса, включают сепсис, анафилактический шок, анестезию, лекарства. Так, иАПФ и БРА, широко используемые для лечения АГ, застойной СН и диабетической нефропатии, могут вызывать ОПП в случаях, когда ангиотензин II является определяющим фактором в поддержании СКФ за счет сужения выносящих артериол клубочков. Это может происходить не только при двустороннем стенозе почечных артерий, но и при уменьшении ОЦК, сердечной недостаточности, циррозе печени, диабетической нефропатии, а также при уменьшении уровня натрия на фоне приема мочегонных. ОПП, развившееся в результате приема перечисленных препаратов, оказывается обратимым после их отмены.

Лекарства могут нарушать почечный кровоток, вызывая вазоконстрикцию. НПВС подавляют вазодилатацию афферентных артериол клубочков, уменьшая синтез почечных простагландинов. Адреналин, норадреналин, некоторые ане-

стетики и циклоспорин вызывают почечную вазоконстрикцию.

У больных с преренальным ОПП реабсорбция воды и натрия увеличена, относительная плотность мочи и ее осмотическая концентрация повышены. Канальцевая реабсорбция мочевины также возрастает, отношение AMK: KKC > 20:1.

Лечение преренальной формы ОПП состоит в воздействии на причину развития ОПП. При этом проводится коррекция дефицита ОЦК, электролитных нарушений, контроль за вводимыми лекарствами (избегать нефротоксических препаратов). В большинстве случаев эти мероприятия приводят к восстановлению функции почек.

#### 43.3. Что входит в понятие «постренальное острое почечное повреждение»?

Постренальные причины составляют меньшую часть причин, вызывающих ОПП (5–10 %), но они важны ввиду их потенциальной (и часто полной) обратимости. Существенную роль среди них играют ДГПЖ, опухоли простаты, мочевого пузыря и шейки матки, нейрогенный мочевой пузырь, ретроперитонеальный фиброз. Менее частые причины — камни обоих мочеточников, камни или стриктура уретры и двусторонний некроз почечных сосочков. Обструкция приводит к повышению давления в мочевыводящих путях и почечных канальцах, что по механизму обратной связи уменьшает скорость фильтрации в клубочках. В дальнейшем снижение СКФ связано с уменьшением почечного кровотока вследствие вазоконстрикции, обусловленной повышением продукции ангиотензина II и тромбоксана.

Реабсорбция воды и натрия поначалу повышена, уровень натрия в моче низкий, соотношение АМК: ККС повышено (> 20:1). Эти показатели на ранней стадии подобны наблюдаемым при преренальной ОПП, однако уже через несколько дней уровень натрия в моче повышается, так как почки поражены и неспособны концентрировать мочу, и может наступить изостенурия.

Клинически наблюдается олигурия или полиурия; последняя бывает при частичной обструкции и обусловлена дисфункцией канальцев с нарушением реабсорбции соли и воды.

При обследовании больных можно обнаружить увеличенный мочевой пузырь, увеличенную простату, образование в малом тазу, опухоль шейки матки. УЗИ и при необходимости — КТ позволяют уточнить причину обструкции и предпринять соответствующие меры по восстановлению тока мочи. На 2-8-й дни после ликвидации обструкции часто возникает постобструкционный диурез (обычно после внезапно развившейся полной обструкции), и, как правило, он непродолжителен. Но на фоне выведения большого количества жидкости у таких больных может развиться гиповолемия, требующия коррекции ОШК.

Быстрое устранение препятствия току мочи (в течение нескольких дней) обычно приводит к полному восстановлению функции почек. Если же периол обструкции продолжается в течение нескольких недель, то СКФ восстанавливается лишь частично или восстановление не происходит.

#### 43.4. Каковы представления об остром канальцевом некрозе?

Острое нарушение функции почек вследствие поражения канальцев обозначают термином «острый канальцевый некроз» (ОКН). Этот синдром составляет приблизительно 85 % ренальных причин ОПП (остальное приходится на долю острого гломерулонефрита и острого интерстициального нефрита).

Основными типами ОКН являются ишемический тип и нефротоксический тип. Ишемический ОКН развивается в результате гипоперфузии почек и может возникать при всех состояниях, вызывающих преренальную ишемию в случаях, когда выраженная гипоперфузия почек сохраняется длительное время.

Нефротоксический ОКН развивается в результате действия экзогенных или эндогенных нефротоксинов, причем первые являются более частой причиной повреждения канальцев, чем вторые.

Приводимый ниже перечень свидетельствует, что значительную часть экзогенных нефротоксинов составляют лекарственные препараты; эндогенные нефротоксины включают гемсодержащие продукты, мочевую кислоту и парапротеины.

Экзогенные нефротоксины:

- Аминогликозиды
- Рентгенконтрастные препараты
- Ванкомицин
- Амфотерицин В Ацикловир (внутривенно)
- Циклоспорин
- Противоопухолевые препараты (цисплатин и др.)
- Фторсодержащие анестетики (галотен, метоксифлуран)
- Органические растворители (тетрахлорид углерода)
- Этиленгликоль (антифриз)
- Тяжелые металлы (свинец, ртуть)
- Литий

Эндогенные нефротоксины:

- Миоглобин (рабдомиолиз)
- Гемоглобин (гемолитический криз)

• Гиперурикемия (синдром распада опухоли)

• Гиперкальциемия.

В патогенезе поражения канальцев при действии перечисленных факторов выделяют ряд механизмов, способствующих снижению при остром канальцевом некрозе СКФ.

 Внутриканальцевая обструкция. Ишемия и нефротоксины повреждают клетки канальцев, и фрагменты клеток, включающие мембраны щеточной каемки, а также кристаллы (мочевая кислота, лекарства и др.) могут затруднять ток фильтрата.

 Вазоконстрикция — на фоне повреждения канальцев активируются нейрогуморальные механизмы, которые вторично уменьшают почечный кровоток.

• Изменение проницаемости клубочковой мембраны на фоне ишемии и дей-

ствия нефротоксинов.

Патоморфологически и при ишемическом, и при токсическом ОКН наблюдаются неоднородные и асимметрично расположенные участки некроза клеток канальцев с различной степенью регенерации, утрата проксимальными канальцами щеточного эпителия. Дистальные канальцы содержат цилиндры, состоящие из слущенного канальцевого эпителия, фрагментов клеток и белка Тамма — Хорсфолла. Наблюдаются отек и воспаление интерстиция.

Клинически проявления ОКН — см. клинические проявления ОПП.

Лабораторно обнаруживаются гиперкалиемия, гиперфосфатемия, соотношение AMK: ККС меньше 10:1. Картина мочевого осадка приведена в табл. 13.

Соотношение АМК: ККС у больных с преренальным ОПП увеличивается (> 20), так как у них повышена реабсорбция воды и натрия, а также нарастает реабсорбция мочевины. Креатинин, однако, не реабсорбируется, в итоге указанное соотношение повышается. При ОКН процессы реабсорбции нарушены, и соотношение АМК: ККС < 10.

ОКН может протекать как с олигурией, так и без нее; нефротоксический вариант развивается без олигурии. Неолигурические варианты имеют более благоприятный прогноз.

В течении заболевания выделяют три стадии.

Начальная стадия характеризуется воздействием повреждающих факторов — ишемии и нефротоксинов. ОКН особенно часто развивается в случаях, когда на фоне ишемии возникают такие повреждающие факторы, как инфекция (сепсис), действие нефротоксических лекарств, ожоги, рабдомиолиз и др.

В стадии разгара нередко наблюдается персистирующая олигурия, и больные могут нуждаться в заместительной терапии (диализ). Средняя продолжительность этой фазы — 3 недели, но она может длиться и несколько месяцев.

Далее наступает *стадия выздоровления* — увеличивается диурез («диуретическая фаза») и постепенно восстанавливается функция почек. Уровень АМК и креатинина сыворотки крови возвращается к норме. Однако благополучный исход ОКН наблюдается далеко не всегда (см. ниже прогноз ОКН).

Принципы лечения острого почечного повреждения и острого канальцевого

некроза, в частности, включают следующее:

• Улучшение системной и почечной гемодинамики путем восстановления нормального объема циркулирующей крови и при необходимости — осторожного применения вазопрессоров.

• Устранение нефротоксических препаратов (например иАПФ, БРА, НПВС, аминогликозиды и др.).

• Использование заместительной почечной терапии при наличии к ней по-казаний.

В случаях гиперволемии используют ограничение жидкости и соли, диуретики, ультрафильтрацию.

Фуросемид и другие петлевые диуретики активно секретируются клетками проксимальных канальцев в их просвет и воздействуют на эпителий восходящей ветви петли Генле. У больных ОКН процесс активной секреции нарушен, и для получения диуретического эффекта рекомендуют проводить непрерывную внутривенную инфузию больших доз этих препаратов.

При гиперкалиемии ограничивают содержание калия в диете, отменяют калийсберегающие диуретики, а также иАПФ, БРА, НПВС. Назначают петлевые диуретики, начинают с в/в введения инсулина с глюкозой, ингаляции больших доз β-агонистов (или внутривенное их введение); для предупреждения жизнеугрожающих аритмий проводят в/в введение кальция хлорида или кальция глюконата. Возможно применение ионообменных смол, связывающих калий.

Проводится также коррекция гипонатриемии, гиперфосфатемии, гипокальшиемии.

У больных с метаболическим ацидозом используется бикарбонат натрия, при нарастающем ацидозе — гемодиализ.

В случаях рабдомиолиза или гиперурикемии на фоне лизиса опухолевых клеток используют внутривенное введение жидкости в максимально допустимых объемах; во втором случае также назначается аллопуринол.

Больной с ОПП должен получать достаточное количество калорий: 20— 30 ккал/кг/день. Всегда предпочтительно энтеральное питание.

Показания к гемодиализу при ОКН и других ренальных причинах острого почечного повреждения:

- Жизнеугрожающие электролитные нарушения (в первую очередь гиперкалиемия).
  - Гиперволемия, не уступающая действию диуретиков.
  - Нарастающий ацидоз.
  - Проявления уремии в виде энцефалопатии, перикардита, судорог.

Сведения о прогнозе у больных с преренальной и постренальной формами ОПП приведены выше.

Прогноз при ОКН тяжелый: умирают от 20 до 70 % больных — особо высокая смертность бывает у пожилых лиц, и у пациентов с тяжелым течением основного заболевания (вызывающего ОКН) и сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, цирроз печени и др.).

Ведущие причины смерти больных с ОКН: инфекции, нарушение водноэлектролитного баланса, ухудшение в течении основного заболевания, сердечно-сосудистая патология.

Другие ренальные причины ОПП — острый гломерулонефрит и острый интерстициальный нефрит, рассматриваются в соответствующих разделах.

## Хроническая болезнь почек (хроническая почечная недостаточность)

44. Как охарактеризовать концепцию хронической болезни почек? Каковы основные представления о клинических аспектах этого патологического процесса? Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек. Как соотносятся между собой эти понятия?

Хроническая почечная недостаточность — симптомокомплекс, характеризующийся постепенным уменьшением числа функционирующих нефронов в результате хронического прогрессирующего заболевания почек. Это приводит к нарушению гомеостаза внутренней среды организма с изменением функции внутренних органов. При снижении числа работающих нефронов менее 5 % у больного развивается картина уремии.

На протяжении многих лет понятие «хроническая почечная недостаточность» с разделением обычно на три стадии использовалось во врачебной практике для оценки функционального состояния почек у пациентов с нефропатиями.

В начале XXI в. усилиями американских и европейских нефрологов была разработана концепция хронической болезни почек (ХБП). В настоящее время она пришла на смену понятию «хроническая почечная недостаточность» (ХПН), так как позволяет объединить все возможные признаки хронического поражения почек, а также оценивать его течение на основе единых критериев с выделением пяти стадий развития заболевания.

Термин «хроническая почечная недостаточность» продолжает использоваться во врачебной практике, обычно при этом имеют в виду те стадии хронического заболевания почек, которые характеризуются снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела.

## 44.1. Что необходимо для постановки диагноза «хроническая болезнь почек»? Какова классификация хронической болезни почек?

Основные положения постановки диагноза:

- вне зависимости от других признаков повреждения почек снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес.;</li>
- персистирующая протеинурия или наличие патологической почечной морфологии;
  - наличие гипертензии в большинстве случаев заболевания;
  - симптомы и признаки уремии в терминальной стадии заболевания;
- при прогрессирующем течении заболевания двустороннее уменьшение размеров почек по результатам УЗИ.

В настоящее время широко используется классификация ХБП по стадиям, предложенная в 2002 г. рабочей группой по улучшению исходов почечных заболеваний (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)) (табл. 14).

Таблица 14

### Классификация ХБП по уровню СКФ (KDOQI, 2002)

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73м²)	
1	Почечное повреждение с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	
2	Почечное повреждение с легким снижением СКФ	60-89	
3	Почечное повреждение с умеренным снижением СКФ	30-59	
4	Почечное повреждение с выраженным снижением СКФ	15–29	
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 (или диализ)	

#### 44.2. Какова эпидемиология хронической болезни почек?

ХБП поражает более чем 20 млн американцев, или 1 из 9 взрослых. Заболевание может длительно протекать бессимптомно и манифестировать уже при значительном прогрессировании. Более 70 % случаев далеко зашедшей ХБП (стадия 5 ХБП, терминальная почечная недостаточность) в США являются следствием сахарного диабета или артериальной гипертензии. Оставшуюся часть составляют гломерулонефрит, кистозные заболевания почек, хронические тубулоинтерстициальные заболевания почек и другие урологические болезни.

Было показано, что генетический полиморфизм гена APOL1 ассоциируется с повышенным риском развития XБП у афроамериканцев (см. вопрос 35).

#### 44.3. Как рассматривают патогенез хронической болезни почек?

ХБП обычно приводит к прогрессирующему снижению почечной функции, даже если первоначальная причина болезни была обнаружена и пролечена. Гибель части нефронов приводит к компенсаторной гипертрофии оставшихся нефронов и повышению СКФ, что направлено на поддержание общего гомеостаза. Как следствие, уровень сывороточного креатинина может оставаться близким к нормальному и в случаях значительной потери почечной массы и поэтому он является недостаточно чувствительным маркером почечного повреждения и даже сморщивания почек. Компенсаторная гиперфильтрация ведет к повреждению оставшихся нефронов, которое в свою очередь является причиной прогрессирующего гломерулосклероза и интерстициального фиброза. БРА и иАПФ уменьшают риск повреждения клубочков за счет снижения гиперфильтрации в них и способны замедлять прогрессирование протеинурической ХБП. К счастью, сниженное количество почечной массы у человека как результат донорства почки в дальнейшей жизни маловероятно приведет к ХБП.

ХБП является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии; считается, что при протеинурической ХБП особенно высок риск смерти от заболеваний сердца и сосудов. Большинство пациентов с 3-й стадией ХБП умирают от основного кардиоваскулярного заболевания еще до развития ТПН.

#### 44.4. Какие клинические проявления характерны для больных с хронической болезнью почек?

На ранних стадиях ХБП протекает бессимптомно. На фоне прогрессирующего снижения СКФ симптомы развиваются медленно, они неспецифичны и незаметны до тех пор, пока болезнь почек не приблизится к заключительной стадии (СКФ < 5–10 мл/мин/1,73 м²). С этого момента продукты метаболического распада, или уремические токсины, могут приводить к уремическому синдрому. Общие симптомы уремии могут включать усталость и слабость; также характерны анорексия, тошнота, рвота и металлический привкус во рту, сами пациенты (или члены его семьи) могут отмечать раздражительность, трудности при концентрации внимания, бессонницу, едва различимые дефекты памяти, синдром беспокойных ног, парестезии и подергивания мышц. Может быть генерализованный зуд. Как правило, наблюдаются снижение либидо и нарушение менструального цикла. Может иметь место перикардит, ныне редкое осложнение ХБП, с наличием «плевритической боли» в грудной клетке. Как следствие ухудшения почечного клиренса может развиваться лекарственная токсичность.

Самый частый синдром при ХБП — артериальная гипертензия. Она часто присутствует на ранних стадиях болезни и имеет тенденцию к нарастанию при прогрессировании ХБП, когда выделение натрия почками замедляется. На поздних стадиях ХБП задержка натрия может приводить к типичным признакам перегрузки объемом. Уремические признаки заметны при значительном снижении СКФ (< 5–10 мл/мин/1,73 м²) и могут включать общую желтушность, неприятный запах изо рта («уремический запах») и признаки уремической энцефалопатиии, проявляющиеся снижением ментального статуса, тремороподобным хлопающим синдромом, миоклонией, а на заключительных стадиях может быть острое нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы и признаки уремии являются основанием для немедленной госпитализации и консультации нефролога для начала диализа. На диализе уремический синдром регрессирует.

У любого пациента с болезнью почек важно обнаружить и скорректировать все возможные обратимые ухудшающие течение заболевания факторы. Должны быть учтены роль инфекции мочевыводящего тракта, обструкция мочевыводящих путей, умеьшение внеклеточного объема жидкости, гипотензия, действие нефротоксинов (таких как НПВС или аминогликозиды), а также тяжелая или жизнеугрожающая гипертензия и сердечная недостаточность.

# 44.5. Какие лабораторные и инструментальные методы обследования позволяют выявить хроническую болезнь почек?

Диагноз ХБП может быть подтвержден повышением уровня СКФ в течение по меньшей мере 3 мес. Персистирующая протеинурия или изменения почек на УЗИ (например, поликистозные почки) также свидетельствуют в пользу диагноза ХБП даже в случаях, когда расчетная СКФ в норме. Анемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, гиперкалиемия и метаболический ацидоз могут

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

иметь место как при ХБП, так и остром течении заболеваний почек. В мочевом осадке при ХБП могут обнаруживаться широкие («восковидные») цилиндры вследствие гипертрофии нефронов и расширения канальцев. Наблюдается протеинурия. Определение количества белка в моче важно по нескольким причинам. Во-первых, это помогает сузить круг дифференциального диагноза этиологии ХБП; например, гломерулярные болезни имеют склонность к экскреции белка более 1 г/л. Во-вторых, наличие выраженной протеинурии ассоциируется с более быстрым прогрессированием ХБП и высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений.

Обнаружение на УЗИ симметрично уменьшенных почек (< 9–10 см) может подтвердить диагноз ХБП, хотя нормальные или даже увеличенные в размерах почки могут быть при ХБП, развившейся в результате поликистоза почек, диабетической нефропатии, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, множественной

миеломы, амилоидоза или обструктивной уропатии.

# 44.6. Какие осложнения могут наблюдаться при хронической болезни почек?

А. Кардиоваскулярные осложнения

У пациентов с ХБП выше заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией. Смерть от сердечно-сосудистых причин составляет около 45 % от всех случаев смерти пациентов на диализе. От 80 до 90 % пациентов с ХБП умирают в первую очередь от заболеваний ССС — еще до начала диализа. Точный биологический механизм повышенной смертности таких больных до конца не ясен, но может быть объяснен «почечным окружением», что включает в себя хроническое воспаление, патологический гомеостаз фосфора и кальция, нарастание интенсивности оксидативного стресса, повышение сосудистой реактивности, нарастающую гипертрофию левого желудочка и наличие коморбидной патологии — такой, как гипертензия и сахарный лиабет.

• Гипертензия — наиболее частое осложнение ХБП. По мере прогрессирования заболевания почек обычно развивается гипертензия вследствие задержки соли и воды. Повышенный уровень минералокортикоидной активности и прием эритропоэтина также усиливают степень гипертензии. Контроль за уровнем гипертензии должен быть направлен одновременно и на нефармакологическую коррекцию (диета, физическая активность, потеря лишнего веса, лечение обструктивного апноэ во сне), и на лекарственную терапию. ХБП приводит к нарушению гомеостаза натрия, при котором способность почек регулировать изменения уровня натрия и всасывания воды становится ограниченной, в то время как СКФ снижается. Низкосолевая диета (Na<sup>+</sup>2 г/день) часто необходима для контроля уровня давления крови и помогает избежать явной перегрузки объемом. Для контроля гипертензии успешно используют тиазиды на ранних стадиях ХБП, но когда СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², более эффективны петлевые диуретики. Первоначальная лекарственная терапия должна включать иАПФ или БРА. Через 7-14 дней после начала терапии этими препаратами необходимо определить уровень сывороточного креатинина и калия. Гиперкалиемия

или повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 30 % от первоначального уровня требуют снижения дозировки или прекращения приема этих препаратов. Терапия второй линии включает БКК и ББ. Из-за трудностей контроля гипертензии при ХБП часто необходимы дополнительные препараты из других групп. У лиц пожилого возраста не рекомендуется снижать давление ниже целевых цифр 130/80 мм рт. ст.

• Заболевание коронарных артерий. Пациенты с ХБП имеют более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией. Традиционные модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний — такие, как гипертензия, табакокурение и гиперлипидемия, должны быть скорригированы у пациентов с ХБП. Кальцификация коронарных сосудов вследствие нарушения гомеостаза фосфора у таких пациентов

также является фактором риска развития ИБС.

• Сердечная недостаточность. Осложнения ХБП приводят к избыточной работе сердца вследствие гипертензии, нагрузки объемом и анемии. Также пациенты с ХБП имеют ускоренные темпы развития атеросклероза и сосудистой кальцификации, приводящей к повышению жесткости сосудов. Все эти факторы способствуют гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции, которая наблюдается у большинства пациентов, начинающих диализ. Систолическая дисфункция может развиться позднее. Обычно необходимо сокращение потребления воды и соли. Диуретики имеют значение, хотя следует иметь в виду, что тиазиды у пациентов, у которых СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², неэффективны. Доказанная эффективность ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности сохраняется и у пациентов с ХБП. Несмотря на гиперкалиемию и ухудшение функции почек, иАПФ и БРА могут использоваться у пациентов с продвинутой стадией ХБП под контролем АД, уровня калиемии и с учетом динамики креатинина крови.

• Перикардит может развиваться у пациентов с ХБП, но редко; типичные симптомы перикардита включают в себя боль в грудной клетке и шум трения перикарда. Наличие значительного выпота может привести к парадоксальному пульсу, расширению тени сердца на рентгенограмме, низкому вольтажу комплекса QRS и высоким зубцам Т на ЭКГ. Обычно выпот носит геморрагический характер, и, если диагноз подтвержден, необходимо избегать назначения антикоагулянтов. Возможна тампонада сердца. Перикардиты почечного генеза являются обязательным показанием для госпитализации и для начала гемо-

диализа.

Б. Нарушения минерального обмена

Расстройства метаболизма костной ткани при ХБП имеют отношение к целому комплексу нарушений метаболизма фосфора и кальция, паратиреоидного гормона, активной формы витамина D и, возможно, фактора роста фибробласта-23. Типичная картина 3-й стадии ХБП характеризуется гиперфосфатемией, гипокальциемией, гиповитаминозом D и вторичным гиперпаратиреозом — как результат первых трех нарушений. Эти состояния могут быть причиной кальцификации сосудов, которой можно частично объяснить увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и высокую смертность в группе пациентов с ХБП. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 195

между высоким уровнем фосфора и повышенным риском смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы как на ранних стадиях ХБП, так и в терминальной стадии ХБП.

Почечная остеодистрофия — это дегенерация костной ткани в результате вторичного гиперпаратиреоза у больных с ХПН. Наблюдается повышенная резорбция кости остеокластами, замедляется процесс формирования новой костной ткани, снижается масса костной ткани. Характерна для продвинутых стадий ХБП и является серьезным осложнением. Окончательный диагноз почечной остеодистрофии может быть поставлен только по результатам костной биопсии, которая, однако, проводится редко. Остеодистрофия характеризуется отсутствием минерализации костной ткани, возникающей в результате гиповитаминоза D. Не исключается взаимосвязь риска развития остеодистрофии с применением бисфосфонатов на продвинутых стадиях ХБП.

Все вышеописанные состояния повышают риск переломов. В комплекс лечения таких больных следует включать препараты кальция, фосфора и 1,25-(OH),-витамин D, (кальцитриол — активная форма витамина D) в обыч-

ных дозировках.

У больных с ХБП происходит задержка фосфора в результате образования и отложения в мягких тканях комплексов фосфора с кальцием. Обычно у пациентов с ХБП наблюдается низкий уровень кальцитриола, вырабатываемого почками, что обусловлено уменьшением массы почечной ткани и низким уровнем кальциотриола. Из-за того, что кальцитриол является супрессором выработки паратгормона, гиповитаминоз D также приводит к вторичному ги-

перпаратиреозу.

Первым шагом в лечении нарушений метаболизма костной ткани является контроль гиперфосфатемии. Пероральные фосфатсвязывающие средства — такие, как карбонат кальция (650 мг/таб.) или кальция ацетат (667 мг/капсуле), блокируют абсорбцию фосфора из пищи в кишечнике и назначаются три раза в день во время еды. Рекомендуемый уровень фосфора в сыворотке крови: < 4,6 мг/дл на 3—4-й стадии ХБП и < 4,6—5,5 мг/дл на терминальной стадии ХБП. Максимально рекомендуемая дозировка кальция составляет 1500 мг/дл (например, 9 таблеток ацетата кальция); дозировка должна быть уменьшена, если уровень кальция в сыворотке крови выше 10 мг/дл. Фосфатсвязывающие вещества, не содержащие кальций, — севеламер и карбонат лантана. Севеламер в дозе 800—3200 мг и карбонат лантана в дозе 500—1000 мг назначаются в начале приема пищи и могут комбинироваться с кальцийсодержащими препаратами. Гидроксид алюминия является высокоэффективным фосфатсвязывающим веществом, но при длительном применении может вызывать остеомаляцию и неврологические осложнения.

На стадиях 3–5 ХБП при лечении вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется контроль в сыворотке крови уровней фосфора, кальцитриола. Кальцитриол повышает уровни кальция и фосфора в сыворотке крови; они оба должны контролироваться во время терапии кальцитриолом, и при появлении гиперкальциемии или гиперфосфатемии доза кальцитриола должна быть снижена. Обычная дозировка кальцитриола при приеме внутрь составляет 0,25 или 0,5 мкг ежедневно или через день. Цинакальцет является кальцийподобным

веществом, действует на кальцийчувствительные рецепторы главных клеток паращитовидной железы, подавляет продукцию паратгормона и назначается в дозировке 30–90 мг внутрь один раз в день. Цинакальцет может вызывать гипокальциемию. Ведущие руководства обычно предлагают целевым уровнем паратгормона брать около или чуть выше его верхней границы нормы на начальных стадиях ХБП и от двух- до девятикратного повышения уровня верхней границы нормы на терминальной стадии ХБП.

#### В. Гематологические осложнения

• Анемия при ХБП возникает в первую очередь из-за снижения выработки эритропоэтина, которое обычно становится клинически значимым на 3-й стадии ХБП. Многие пациенты страдают также дефицитом железа из-за нарушения всасывания железа в пищеварительном тракте.

Эритропоэз-стимулирующие средства, например, эритропоэтин (эпоэтин) или дарбэпоэтин применяют при ХБП для достижения целевого уровня гемоглобина 100-110 г/л при отсутствии других, требующих лечения, причин анемии. Доза препарата может варьировать; начальная дозировка эритропоэтина составляет 50 ед/кг (3000-4000 ед/дозе) один или два раза в неделю. Начальная дозировка дарбэпоэтина составляет 0,45 мкг/кг, назначается каждые 2-4 недели. Эти лекарства могут вводиться внутривенно (например, у пациентов на гемодиализе) или подкожно (например, у пациентов, готовящихся к диализу или на диализе); подкожная дозировка эритропоэтина примерно на 30 % эффективнее по сравнению с внутривенной дозировкой. Дозу эритропоэз-стимулирующих средств следует титровать до уровня гемоглобина 100-110 г/л, так как более высокий уровень гемоглобина у таких пациентов повышает риск острых сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно у 20 % пациентов, получающих эритропоэтин или дарбэпоэтин, наблюдается осложнение в виде гипертензии. В таких случаях необходимо отрегулировать дозу лекарств или дать пациенту антигипертензивные средства.

Запасы железа должны быть достаточными для ответа на лечение эритропоэз-стимулирующими средствами. Гепсидин — вещество, которое блокирует 
всасывание железа желудочно-кишечным трактом и мобилизует железо из резервов организма, при ХБП имеет тенденцию к повышению. Поэтому у пациентов с ХБП железо назначается в более высоких дозах по сравнению с обычными; при ХБП дефицит железа наступает при уровне сывороточного ферритина
< 100–200 нг/мл или насыщении трансферрина железом < 20 %. Запасы железа 
должны быть восполнены оральным или парентеральным его назначением до 
начала приема эритропоэтина. Терапия железом должна быть продолжена при 
достижении концентрации ферритина сыворотки > 500–800 нг/мл, даже если 
насыщение трансферрина железом < 20 %. На претерминальной стадии ХБП 
терапия начинается с орального приема сульфата, глюконата или фумарата железа в дозе 325 мг от одного до трех раз в день. В случае отсутствия ответа на 
терапию может потребоваться внутривенное введение железа.

У любого пациента с ХБП предварительное обследование по поводу анемии должно включать определение уровня витамина  $\mathbf{B}_{12}$  в сыворотке крови до начала терапии эритропоэз-стимулирующими средствами.

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 197

• Коагулопатии при ХБП наблюдаются главным образом из-за расстройства функции тромбоцитов, что приводит к увеличенному времени кровотечения. Клинически это проявляется наличием петехий и тенденцией к кровотечениям

во время операций.

Лечение требуется только пациентам с клинической симптоматикой. Десмопрессин (25 мкг внутривенно каждые 8–12 ч, две дозы) за счет стимуляции активности VIII фактора свертывания крови является кратковременным, но эффективным средством лечения кровотечений и часто назначается при подготовке к оперативным вмешательствам. Могут быть эффективны конъюгированные эстрогены в дозе 2,5–5 мг перорально в течение 5—7 дней, но они назначаются редко. Диализ улучшает время кровотечения, но не нормализует его. Реже используются криопреципитаты, которые сохраняются < 24 ч.

#### Г. Гиперкалиемия

Обычно баланс калия остается неизмененным до 3—4-й стадии ХБП. Однако гиперкалиемия может наблюдаться и на более ранних стадиях, например, у пациентов с сахарным диабетом вследствие почечного тубулярного ацидоза; при диете, богатой калием, или приеме лекарств, снижающих секрецию калия почками (амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон, НПВС, иАПФ, БРА) или блокирующие клеточный захват калия (бета-адреноблокаторы). Другие причины включают ослабленные состояния и любые виды клеточной деструкции, вызывающие высвобождение внутриклеточных веществ — такие, как гемолиз и рабдомиолиз.

У больных с гиперкалиемией (при уровне калия в сыворотке крови > 6,0—6,5 ммоль/л) наблюдаются изменения на ЭКГ. В лечении хронической гиперкалиемии используют ограничение калия в потребляемой пище, и необходима минимизация или полное исключение медикаментов, которые могут ухудшать экскрецию калия почками. Также могут быть назначены петлевые диуретики

(калийуретическоий эффект). См. также вопросы 42.1-4.

#### Д. Расстройства кислотно-щелочного равновесия

При стандартной западной диете поврежденные почки не способны экскретировать 1 мэкв/л кислоты, получаемой при распаде животного белка. Развивается метаболический ацидоз, который в первую очередь приводит к уменьшению массы почечной ткани. Избыток ионов водорода подавляется запасом карбоната кальция и фосфата кальция крупных костей. Это приводит к выведению кальция и фосфора из костей и способствует развитию метаболических нарушений и задержке роста у детей с ХБП. Хронический ацидоз может также приводить к катаболизму белка в мышцах. Уровень бикарбоната сыворотки должен поддерживаться на уровне выше 21 мэкв/л. В качестве терапии применяют бикарбонат натрия перорально в дозе 0,5–1,0 мэкв/л дважды в день.

Е. Неврологические нарушения

Уремическая энцефалопатия наблюдается при снижении уровня СКФ ниже 5–10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и проявляется начиная с трудностей в концентрации внимания, далее прогрессирует до вялости, апатичности, состояния потерянности, вплоть до развития комы. При объективном осмотре наблюдаются

расстройства психического статуса, вялость и флеппинг-тремор. С помощью диализа эти расстройства улучшаются.

Другие неврологические расстройства, которые появляются на продвинутых стадиях ХБП, могут включать периферические нейропатии («носки», «перчатки» или изолированная мононейропатия), эректильную дисфункцию и синдром беспокойных ног. При проведении диализа выраженность этих состояний может сохраняться.

#### Ж. Эндокринные расстройства

На поздних стадиях ХБП стандартные дозы препаратов для лечения сахарного диабета могут привести к гипогликемии вследствие снижения элиминации инсулина почками. В результате может потребоваться снижение дозы пероральных гипогликемических средств и инсулина. Когда СКФ становится < 50 мл/мин/1,73 м², прием метформина ассоциируется с риском развития лактоацидоза, и с этого момента его нужно отменять.

На поздних стадиях ХБП характерны снижение либидо и эректильная дисфункция. У мужчин снижается уровень тестостерона, а у женщин наступает ановуляция. Женщины с уровнем сывороточного креатинина < 1,4 мг/дл не находятся в группе риска по увеличению неблагоприятных исходов беременности; однако у женщин, у которых сывороточный креатинин > 1,4 мг/дл, при беременности может наблюдаться прогрессирование ХБП. Несмотря на высокую частоту бесплодия, у пациенток с ХБП может наступить беременность, включая женщин с хорошим эффектом от диализа и при должном уходе. Однако уровень внутриутробной гибели плода приближается к 50 %, а те дети, которые выживают, часто рождаются преждевременно. У женщин с терминальной ХБП трансплантация почки с хорошо функционирующим аллотрансплантатом повышает вероятность успешной беременности.

### 44.7. Каковы основные принципы лечения хронической болезни почек?

#### А. Замедление прогрессирования

Лечение причин ХБП является жизненно необходимым. На ранних стадиях ХБП лечение сахарного диабета должно быть агрессивным; на поздних стадиях ХБП повышается риск развития гипогликемии и может потребоваться коррекция дозировки препаратов для лечения сахарного диабета. Для снижения прогрессирования заболевания на любой стадии ХБП необходим контроль уровня артериального давления — в первую очередь с помощью иАПФ и БРА. При заболеваниях, сопровождающихся потерей белка с мочой, также показано назначение блокаторов РААС. Пациентам, страдающим ожирением, показано снижение массы тела. Следует делать упор на коррекцию традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Б. Диета

Каждый пациент с ХБП должен быть проконсультирован диетологом. Специфические рекомендации должны касаться содержания в употребляемых продуктах белка, соли, калия и фосфора.

• Ограничение белка. Ограничение белка до 0,6-0,8 г/кг/сут может замедлить прогрессирование ХБП; но оно не рекомендуется пациентам с кахексией

199

или с низким альбумином сыворотки крови при отсутствии нефротического

синдрома.

• Ограничение соли и воды. На поздних стадиях ХБП почки неспособны адаптироваться к большому количеству вводимого натрия. Потребление натрия > 3–4 г/сут может приводить к гипертензии и перегрузке объемом, а употребление < 1 г/сут может приводить к гиповолемии и гипотензии. Для большинства пациентов необходимая целевая дозировка Na<sup>+</sup> составляет 2 г/д. Для поддержания водного баланса необходимо потреблять 2 л жидкости в день.

• Ограничение калия. Ограничение калия необходимо, как только уровень СКФ падает ниже 10–20 мл/мин/1,73 м², или раньше, если у пациента есть гиперкалиемия. Пациентам необходимо дать список продуктов с содержанием

калия в них и ограничить введение калия до 2 г/сут.

• Ограничение фосфора. Перед диализом уровень фосфора должен быть < 4,5 мг/дл, в терминальной стадии ХБП между 3,5 и 5,5 мг/дл, с ограничением фосфора в потребляемой пищи до 800–1000 мг/сут. Пища, богатая фосфором — такая, как, яйца, молочные продукты, орехи, бобовые и мясо, должна быть ограничена, но и белкового недоедания следует избегать. При СКФ ниже 20–30 мл/мин/1,73 м², редко бывает достаточно только ограничения фосфора в пище для достижения его целевого значения, в таком случае необходим прием фосфатсвязывающих препаратов.

#### В. Медикаментозное лечение

Многие лекарства выводятся почками; дозировки следует регулировать по уровню СКФ. Необходимо избегать приема магнийсодержащих препаратов, например, слабительных и антацидов. Высокоактивны метаболиты морфина, и на поздних стадиях они могут накапливаться в организме, однако этого не наблюдается при использовании других опиоидных препаратов. Не рекомендуется прием препаратов, обладающих нефротоксическим действием (НПВС, внутривенные контрастные препараты и др. — см. вопрос 42.4).

## 44.8. В чем заключаются особенности лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек?

Когда СКФ падает до 5–10 мл/мин/1,73 м², для поддержания жизни требуется заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почек). Важной составляющей является обучение пациентов, при котором формируется подходящий и вовремя назначенный режим лечения, поэтому направлять к нефрологу следует на 3-й стадии ХБП или при быстром снижении СКФ. На терминальной стадии подход к лечению должен быть комплексным, который включает работу нефролога, терапевта и диетолога. У пожилых пациентов, а также у пациентов истощенных и имеющих жизнеограничивающую сопутствующую патологию, эффективность диализа снижается. С пациентами, имеющими здоровых родственников, нужно обсуждать возможность пересадки почки, с учетом психосоциальных и экономических факторов.

#### А. Диализ

Вопрос о начале диализа рассматривают при снижении СКФ до 10 мл/ мин/1,73 м<sup>2</sup>. При отсутствии явных почечных симптомов начало диализа

может осуществляться при СКФ 7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При наличии почечных симптомов, перегрузке жидкостью, рефрактерной к лечению диуретиками, а также рефрактерной гиперкалиемии начало диализа может проводиться при СКФ 10–15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Гемодиализ. Сосудистый доступ для гемодиализа может быть выполнен путем создания артериовенозной фистулы или с помощью искусственного трансплантата; создание сосудистого доступа должно быть хорошо продумано до начала диализа. Нативные фистулы обычно служат дольше, чем искусственные трансплантаты, но требуют больше времени для заживления после хирургического формирования (6—8 нед. для фистулы и 2 нед. для трансплантата). Такие осложнения, как инфекции, тромбоз, формирование аневризм, чаще наблюдаются при трансплантате, чем при фистулах. Наиболее частая причина инфекции мягких тканей и бактериемии — это стрептококк.

Лечение в гемодиализном центре проводится три раза в неделю. Продолжительность сеанса зависит от веса пациента и диализного доступа.

Перитонеальный диализ. При этом виде диализа роль «диализатора» выполняет перитонеальная мембрана. Диализат вливается в перитонеальную полость через установленный катетер; вода и растворы перемещаются через капиллярный слой, который находится между висцеральным и париетальным слоями мембраны внутри диализата. После установления равновесия диализат дренируется, а чистый диализат вливается.

Существует несколько видов перитонеального диализа: длительный амбулаторный перитонеальный диализ, при котором пациенты вручную меняют диализат от 4 до 6 раз в сутки; длительный циклический перитонеальный диализ, при котором используется устройство для автоматического обмена жидкостями ночью; и ночной прерывистый перитонеальный диализ, при котором пациенты пользуются циклическим устройством ночью без какой-либо жидкости в перитонеуме днем. Как и при гемодиализе, проведение перитонеального диализа сопровождается соответствующим контролем (клиренс мочевины).

Перитонеальный диализ в значительной мере позволяет пациентам быть автономными. Его длительный характер минимизирует электролитные изменения, наблюдаемые у гемодиализных пациентов. Однако перитонеальный диализ удаляет большое количество альбумина, из-за этого питательный статус пациентов должен тщательно наблюдаться.

Наиболее частым осложнением перитонеального диализа является перитонит. При перитоните могут быть тошнота, рвота, боль в животе, диарея или запор и лихорадка. Диализат обычно мутный; диагностически значимым является определение > 100 лейкоцитов в мкл в перитонеальной жидкости, из которых более 50 % — это полиморфноядерные нейтрофилы. Наиболее частый возбудитель — Staphylococcus aureus.

#### Б. Трансплантация почек

До 50 % пациентов в терминальной стадии ХБП не подходят для пересадки, хотя в разных трансплантационных центрах могут быть различные критерии для отбора реципиентов. Две трети почечных аллотрансплантатов поступают от умерших доноров, остальная часть — от живых родственников или от чужих доноров. В США в листе ожидания на трансплантацию находятся БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 201

около 94 000 пациентов, средний период ожидания от 2 до 6 лет в зависимости от географии проживания и группы крови реципиента.

Иммуносупрессивная терапия для предупреждения отторжения трансплантата включает в себя комбинацию кортикостероидов и других иммуносупресантов (азатиоприн или микофенолата мофетил), ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин) или m-Тог ингибитор (сиролимус).
Назначение данных препаратов с целью предупредить отторжение трансплантата должно учитывать возможные побочные эффекты такой терапии (развитие некоторых видов рака, инфекционные осложнения, хроническая дисфункция аллотрансплантата). Кроме того, ингибиторы кальциневрина имеют узкое
терапевтическое окно, и на их метаболизм в печени влияют некоторые лекарства (например, БКК). Поэтому любые изменения в медикаментозной терапии
должны происходить только после консультации опытного фармаколога или
специалиста по пересадке почек. Реципиенты почек находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с общей
популяцией.

## 44.9. Каков прогноз при терминальной стадии хронической болезни почек?

При сравнении группы реципиентов почки и сравниваемой по возрасту группы на гемодиализе смертность выше у пациентов на гемодиализе. Есть небольшие различия в выживаемости между пациентами на гемодиализе и пациентами на хорошо подобранном перитонеальном диализе (в пользу гемодиализа).

Уровень выживаемости на диализе зависит от основного заболевания. 5-летняя выживаемость у пациентов с сахарным диабетом составляет 36 %, а у пациентов с гломерулонефритом — 53 %. Средняя ожидаемая продолжительность жизни у пациентов на диализе составляет 3–5 лет, но можно прожить и 25 лет, что будет зависеть от коморбидной патологии. Наиболее частая причина смерти — это сердечная патология (> 50 %). Другие причины составляют инфекции, цереброваскулярные болезни и рак. Диабет, пожилой возраст, низкий уровень альбумина, низкий социально-экономический статус и неправильно подобранный диализ являются серьезными предикторами смерти. Высокий уровень фактора роста фибробластов-23 является еще одним маркером смертности при терминальной стадии ХБП.

Условия для обращения к нефрологу:

 на 3—5-й стадии ХБП пациенты должны быть направлены к нефрологу для совместного ведения пациента вместе с терапевтом;

• пациенты с протеинурией >1 г/л или с поликистозными почками должны быть направлены к нефрологу на ранних стадиях.

Госпитализация показана пациентам с ухудшением кислотно-щелочного равновесия, электролитными нарушениями, тяжелой патологией, не позволяющей получать лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам, нуждающимся в начале диализа, так как его начало невозможно в амбулаторных условиях.

### Тестовый контроль

- 1. Проявление эритроцитарных цилиндров в моче наблюдается при:
  - а) пиелонефрите
  - б) гломерулонефрите
  - в) интерстициальном нефрите
  - г) нефротическом синдроме
- 2. Протеинурия более 3,5 г/сут характерна для:
  - а) гломерулонефрита
  - б) пиелонефрита
  - в) нефротического синдрома
  - г) интерстициального нефрита
- 3. В патогенезе постстрептококкового ГН имеет значение:
  - а) аутоиммунный процесс
  - б) образование антител к цитоплазме нейтрофилов
  - в) формирование иммунных комплексов
  - г) бактериемия с развитием апостематозного нефрита
- Появление отеков у больных с острым гломерулонефритом объясняет следующий патогенетический механизм:
  - а) повышенная активность симпатической нервной системы
  - б) воспалительный синдром
  - в) задержка натрия и воды
  - г) потеря белка с мочой
  - 5. Острый постстрептококковый гломерулонефрит характеризуется:
    - а) наличием латентного периода между инфекцией и клиническими проявлениями
    - б) олигоурией
    - в) появлением отеков
    - г) всеми перечисленными признаками
  - 6. Осложнениями острого ГН являются:
    - а) острая почечная недостаточность
    - б) сердечная астма и отек легких
    - в) гипертензивная энцефалопатия
    - г) все перечисленное
  - 7. Для анализа мочи у больного с острым гломерулонефритом характерны:
    - а) гематурия
    - б) протеинурия
    - в) цилиндрурия
    - г) все перечисленные симптомы выражены

- 8. В патогенезе БПГН имеет значение:
  - а) образование иммунных комплексов
  - б) образование антител к цитоплазме нейтрофилов
  - в) образование антител к БМК
  - г) все перечисленное
- 9. Появление в моче дисморфных (измененных) эритроцитов характерно для:
  - а) пиелонефрита
  - б) амилоидоза почек
  - в) гломерулярных заболеваний
  - г) поликистозной болезни почек
- 10. Биопсия почки показана при:
  - а) персистирующей гематурии с наличием эритроцитарных цилиндров
  - б) персистирующей протеинурии (особенно > 3 г/сут)
  - в) ОПП или ХБП, причины которых неясны
  - г) всех названных случаях
- 11. Лечение больных с острым ГН включает:
  - а) ограничение соли
  - б) ограничение жидкости
  - в) ограничение белка
  - г) все перечисленное
- 12. Лечение больных с БПГН включает:
  - а) глюкокортикоиды
  - б) другие иммуносупрессанты
  - в) плазмаферез
  - г) все перечисленное
- 13. Хронический ГН является результатом:
  - а) персистенции или прогрессирования патологического процесса в клубочках
  - б) появления воспалительного процесса в интерстиции с атрофией канальцев
  - в) развития фиброза почек
  - г) следствием всего перечисленного
- 14. Для болезни Берже характерны:
  - а) эпизоды макрогематурии («синфарингитной»)
  - б) отложения IgA в мезангии
  - в) развитие у детей, подростков и молодых людей
  - г) все перечисленное

- 15. Люпус-нефрит: наиболее тяжелые клинические проявления ассоциированы со следующим морфологическим классом:
  - a) I
  - б) II
  - в) Ши І
  - г) V
  - 16. Синдром Гудпасчера характеризуется:
    - а) появлением легочных кровотечений
    - б) развитием гломерулонефрита
    - в) наличием анти-ГБМ-антител
    - г) всем перечисленным
  - 17. Нефропатии, ассоциированные с АНЦА, протекают в виде:
    - а) бессимптомной гематурии и протеинурии
    - б) острого нефритического синдрома
    - в) БПГН
    - г) возможно все перечисленное
- 18. Прогноз ГН при подостром инфекционном эндокардите в первую очередь зависит от следующего:
  - а) использование стероидов
  - б) ограничения в диете (соль, жидкость, белок)
  - в) применение иАПФ
  - г) назначение адекватной антибактериальной терапии
  - 19. Мезангиокапиллярный ГН клинически представлен:
    - а) в виде нефритического синдрома
    - б) нефротическим синдромом
    - в) сочетанием тяжелой протеинурии с гематурией и наличием эритроцитарных цилиндров в мочевом осадке
    - г) всеми перечисленными вариантами
  - 20. Самой частой причиной развития НС у взрослых является:
    - а) амилоидоз
    - б) диабетическая нефропатия
    - в) первичные заболевания клубочков, протекающие с НС
    - г) аутоиммунные заболевания
  - 21. В происхождении отеков при НС имеет значение:
    - а) уменьшение внутрисосудистого онкотического давления
    - б) нарушения экскреции натрия почками
    - в) снижение СКФ
    - г) все перечисленное

- 22. Осложнения НС включают:
  - а) тромбозы, преимущественно венозные
  - б) снижение резистентности к инфекциям
  - в) атеросклеротические сосудистые поражения
  - г) все перечисленное
- 23. В патогенезе фокально-сегментарного гломерулосклероза имеют значение:
  - а) повреждение подоцитов на фоне наследственной предрасположенности
  - б) действие циркулирующих факторов
  - в) возможная роль средовых факторов
  - г) все перечисленное
- 24. Частота мембранозной нефропатии наибольшая у:
  - а) новорожденных
  - б) детей дошкольного и школьного возраста
  - в) лиц среднего возраста
  - г) пожилых людей
- 25. Локализация тромбозов у больных МН чаще всего следующая:
  - а) тромбоз почечных вен
  - б) ТЭЛА
  - в) тромбозы глубоких вен
  - г) артериальные тромбозы
- 26. В патогенезе острого интерстициального нефрита имеют значение:
  - а) лекарственные препараты
  - б) инфекции (бактериальные и вирусные)
  - в) иммунные заболевания (СКВ и др.)
  - г) все перечисленное
- Появление в моче избыточного количества белка Тамма Хорсфолла наблюдается при:
  - а) доброкачественной ортостатической протеинурии
  - б) клубочковой протеинурии
  - в) канальцевой протеинурии
  - г) секреторной протеинурии
  - 28. Основной причиной развития анемии при ХБП является:
    - а) недостаточность железа
    - б) дефицит витамина В,
    - в) недостаточность продукции эритропоэтина
    - г) дефицит фолиевой кислоты

29. СКФ 60-89 мл/мин со	оответствует стадии ХБП:
a) 2	and the property of the second
6) 5	
в) 3	
г) 4	
30. Целевой уровень АД	при артериальной гипертензии у больных ХБП:
а) 150/90 мм рт. ст.	retrice a first tach floods an appropriate some assessment in
б) $120-139/ < 90$ мм р	T. CT.
в) 100/70 мм рт. ст.	
г) 145/95 мм рт. ст.	
31. Целевой уровень АД	у больных с ХБП на фоне сахарного диабета и/или имею
щих протеинурию:	The state of the s
а) 155/95 мм рт. ст.	
б) 120–129/ < 80 мм р	г. ст.
в) $120-139/ < 90$ мм р	r. ct.
г) 95/75 мм рт. ст.	
32. Прогрессирование ХБ	П обусловлено следующим:
	ки на сохранившиеся нефроны
	ции цитокинов на фоне воспаления
	а почечной паренхимы
г) имеет значение все	
33. Содержание белка в ра	ационе больных с ХБП 3-5-й стадии:
а) 1 г/кг	ять для подот выподаторя выподаторы (в
б) 0,6-0,8 г/кг	
в) 1,2-1,5 г/кг	
г) 5 г/кг	
34. В развитии вторичного	о гиперпаратиреоза при ХБП имеет значение:
а) гиперфосфатемия	merca apm.
б) гипокальциемия	
в) гиповитаминоз D	
г) все перечисленное	

35. К ренальным причинам ОПП относятся:

б) острый интерстициальный нефрит в) острый канальцевый некроз

а) острый ГН

г) все перечисленное

- Наиболее частыми причинами развитиями ОПП являются следующие группы факторов:
  - а) преренальные
  - б) постренальные
  - в) ренальные
  - г) сочетанные

Правильные ответы:

$$1-6$$
,  $2-8$ ,  $3-8$ ,  $4-8$ ,  $5-\Gamma$ ,  $6-\Gamma$ ,  $7-\Gamma$ ,  $8-\Gamma$ ,  $9-8$ ,  $10-\Gamma$ ,  $11-\Gamma$ ,  $12-\Gamma$ ,  $13-\Gamma$ ,  $14-\Gamma$ ,  $15-8$ ,  $16-\Gamma$ ,  $17-\Gamma$ ,  $18-\Gamma$ ,  $19-\Gamma$ ,  $20-6$ ,  $21-\Gamma$ ,  $22-\Gamma$ ,  $23-\Gamma$ ,  $24-\Gamma$ ,  $25-8$ ,  $26-\Gamma$ ,  $27-8$ ,  $28-8$ ,  $29-8$ ,  $30-6$ ,  $31-6$ ,  $32-\Gamma$ ,  $33-6$ ,  $34-\Gamma$ ,  $35-\Gamma$ ,  $36-\Gamma$ .

### Литература

- 1. Внутренние болезни в вопросах и ответах : учебное пособие для медицинских вузов / под ред. проф. Ю. Р. Ковалева. СПб. : Фолиант, 2004. 656 с.
- 2. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова,
- Н. А. Мухина. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1. 960 с.
- 3. Внутренние болезни : учебник для медицинских вузов : в 2 т. / под ред. С. И. Рябова. — 5 изд., испр. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2018. — Т. 1. — 783 с.
- 4. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 608 с.
- 5. *Шестакова М. В., Дедов И. И.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 484 с.
- 6. Руководство по нефрологии / под ред. Р. В. Шрайера ; пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
- 7. Холл Дж. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу ; пер. с англ. под ред. В. И. Кобрина, М. М. Галагудзы, А. Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. М. : Логосфера, 2018. 1328 с.
- Current Medical Diagnosis and Treatment. Fifty-Eighth Edition. aLANGE medical book. 2019. 1904 p.
- 9. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition. / eds. D. L. Kasper [et al.] McGraw Hill Education. 2770 p.
- 10. Massry and Glassocks textbook of nephrology / ed. by S. G. Massry, R. J. Glassock. 4th Ed. 2072 p.
- 11. Tietz textbook chemistry and molecular diagnostics / ed. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns. 5th ed. 2012. 2238 p.

### АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

### Вопросы для самоконтроля

#### Общая часть

1. Какова классификация артериальных гипертензий?

- Как подразделяют артериальную гипертензию по уровню артериального давления?
- Что представляет собой метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД)?
- 4. Что понимают под терминами «гипертензия белого халата» и «маскированная гипертензия»?

Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь)

- 5. Как определить понятие «эссенциальная гипертензия»? Какую роль играет артериальная гипертензия в патологии человека?
- 6. Как определить общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией?
  - 7. Какие стадии выделяют в развитии эссенциальной гипертензии?
- 8. Каковы представления об этиологии и патогенезе эссенциальной гипертензии?
- 9. Какие факторы способствуют поддержанию повышенного артериального давления у больных с эссенциальной гипертензией?
  - 10. Что означает понятие «факторы риска» эссенциальной гипертензии?
  - 11. Каковы представления об АГ, развивающейся при ожирении?
- 12. Чем характеризуются патоморфологические изменения при эссенциальной гипертензии?
- 13. Каковы клинические проявления эссенциальной гипертензии со стороны сердца и крупных сосудов?
- 14. Чем клинически проявляются поражения мозга, сосудов и почек при эссенциальной гипертензии?
  - 15. Каковы диагностические критерии эссенциальной гипертензии?
- 16. Какие виды гипертензивных кризов выделяют, какова их клиническая характеристика?
- 17. В чем заключаются нефармакологические методы лечения эссенциальной гипертензии?
  - 18. Каковы принципы лечения больных с эссенциальной гипертензией?
  - 19. Каково медикаментозное лечение эссенциальной гипертензии?
  - 20. Каковы методы лечения гипертензивных кризов?
- 21. Какова роль приверженности больного лечению при эссенциальной гипертензии?
- 22. Какие способы повышения приверженности лечению больных с артериальной гипертензией существуют?

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии

23. Что имеют в виду под термином «вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия» (САГ)?

24. На какие группы подразделяются симптоматические артериальные гипертензии?

25. Как определить понятие «феохромоцитома»?

26. Каковы основные клинические проявления феохромоцитомы?

27. На чем основана диагностика феохромоцитомы?

28. Как оказать неотложную помощь больному с гипертензивным кризом при феохромоцитоме?

29. Что понимают под термином «синдром Кушинга»?

30. Каковы причины артериальной гипертензии при синдроме Кушинга?

31. Чем клинически проявляется синдром Кушинга?

32. Что лежит в основе распознавания синдрома Кушинга? Как лечат артериальную гипертензию при этом синдроме?

33. Как определить понятие «первичный гиперальдостеронизм» (ПГА)?

- 34. Каковы основные представления о патогенезе первичного гиперальдостеронизма?
- 35. Каковы основные клинические признаки первичного гиперальдостеронизма?
- 36. Каковы основные диагностические критерии первичного гиперальдостеронизма?
- 37. Каковы принципы лечения первичного гиперальдостеронизма? Как лечат артериальную гипертензию при этом заболевании?
- 38. Как определить понятия «реноваскулярные и почечно-паренхиматозные гипертензии»? Каково их клиническое значение?
  - 39. Какая патология сосудов лежит в основе реноваскулярной гипертензии?
- 40. При каких заболеваниях встречается паренхиматозная ренальная гипертензия?
- 41. Что лежит в основе реноваскулярных и почечно-паренхиматозных гипертензий?
- 42. Какие клинические и инструментальные признаки позволяют заподозрить реноваскулярную или почечно-паренхиматозную гипертензию?
- 43. Каковы особенности лечения больных с реноваскулярными и почечно-паренхиматозными гипертензиями?

44. Как определить понятие «коарктация аорты»?

- 45. Как изменяется гемодинамика у больных с коарктацией аорты?
- 46. Каковы основные клинические и инструментальные признаки, позволяющие заподозрить коарктацию аорты у взрослых?
- 47. В чем состоят принципы ведения больных с коарктацией аорты? Как лечат артериальную гипертензию при этом заболевании?
- 48. Каковы причины развития артериальной гипертензии при обструктивном ночном апноэ и методы ее коррекции?
- 49. Что вкладывают в понятие «изолированная систолическая гипертензия»?

### Общая часть

#### 1. Какова классификация артериальных гипертензий?

- Эссенциальная (первичная) гипертензия составляет почти 95 % всех случаев АГ.
  - Вторичные (симптоматические) гипертензии около 5 % случаев АГ.

Основные причины:

- Заболевания почек. XБП
- Стенозы почечных артерий
- Понижение эластичности сосудов (атеросклероз)
- Аномалии развития сосудов
- Эндокринные заболевания
- Синдром обструктивного ночного апноэ
- Заболевания ЦНС
- Воздействие лекарств.

Примечание. См. также вопрос 24.

## 2. Как подразделяют артериальную гипертензию по уровню артериального давления?

Предложено следующее деление АД по уровню (табл. 15, 16).

Таблица 15

## Классификация по уровню артериального давления у лиц старше 18 лет (ESH/ESC, 2018)

Категория	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Диастолическое АД (мм рт. ст.)
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Повышенное нормальное	130–139	85–89
Гипертензия	ть понятие «коары	44. Каксопределе
1 степень (мягкая)	140–159	90–99
2 степень (умеренная)	160–179	100-109
3 степень (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	< 90

*Примечание*. Если уровни систолического и диастолического АД попадают в различные классификационные категории, то необходимо выбрать более высокую категорию.

Tаблица 10 Классификация по уровню артериального давления (JNC. — № 7. — 2003)

Характеристика группы по уровню АД	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Диастолическое АД (мм рт. ст.)
Нормальное	< 120	< 80
Предгипертензия	120–139	81—89
Гипертензия	в у заправадост ви мог гу памента В Альтин	рато михисти конадал. Принеостибки окандоло
Степень 1	140-159 (и/или	
Степень 2	≥ 160	(и/или) ≥ 100

Приведенные цифры должны быть основаны на средних значениях двух (или более) измерений АД, произведенных как минимум при двух посещениях врача.

Степень А $\Gamma$  устанавливается в тех случаях, когда повышенное А $\mathcal{I}$  у пациента диагностируется впервые либо когда пациент с А $\Gamma$  не получает антигипертензивную терапию.

Указывается, что смертность от инфаркта миокарда, инсульта и других сосудистых событий прямо связана с уровнем АД, начиная со 115/75 мм рт. ст. Показатели смертности увеличиваются вдвое с нарастанием САД на каждые 20 мм рт. ст. и ДАД — на каждые 10 мм рт. ст. В старших возрастных группах САД и пульсовое АД — более серьезные предикторы поражения сердца и сосудов, чем ДАД.

## 3. Что представляет собой метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД)?

СМАД — это автоматическое измерение АД посредством носимого портативного устройства, снабженного блоком питания, компрессором и блоком автоматического измерения АД с помощью манжеты, надеваемой на плечо и соединенной с устройством. Уровень АД и ЧСС измеряется дискретно, обычно с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью, на протяжении 24—48 ч. Все используемые мониторы основываются на аускультативном (метод Короткова) и осциллометрическом способах измерения АД, а сам метод СМАД позволяет судить о суточном профиле АД в привычной для пациента обстановке.

Основные показания к проведению СМАД включают в себя: предположение о гипертензии белого халата или маскированной гипертензии, впервые выявленная мягкая гипертензия (для решения о необходимости назначения медикаментозной терапии), умеренная и тяжелая гипертензия, резистентная к ранее проводившейся терапии; симптомы, подозрительные на наличие гипотензии

 Что понимают под терминами «гипертензия белого халата» и «маскированная гипертензия»?

#### Гипертензия белого халата

Приблизительно 30 % лиц с повышенным АД при измерении врачом имеют нормальное АД при измерении дома. Если в дневное время у этих людей АД менее 130/90 мм рт. ст. и отсутствуют признаки поражения органов-мишеней, говорят о гипертензии белого халата.

Предполагают, что такая гипертензия может быть обусловлена преходя-

щим адренергическим ответом на пребывание у врача.

Подобные избыточные цифры АД на приеме у врача могут быть у больных с АГ, получающих лечение, что иногда приводит к назначению избыточной терапии.

Прогноз гипертензии белого халата: в настоящее время имеются наблюдения о повышенном риске развития инфаркта миокарда и инсульта у таких лиц.

При наличии гипертензии белого халата необходимо проведение СМАД, что может подтвердить предположение об этом синдроме.

#### Маскированная гипертензия

Это — вариант АГ, при котором цифры АД на приеме у врача нормальные (< 130/90 мм рт. ст.), но на работе или в домашних условиях повышенные (≥ 135/85 мм рт. ст.). В качестве объяснений для такой АГ приводятся возможные стрессорные ситуации дома или на работе, употребление кофеинсодержащих напитков, курение и другие адренергические стимулы, действие которых на сосудистый тонус исчезает или уменьшается на приеме у врача. Во всяком случае, данные стимулы должны быть достаточно сильными и превышающими у этих лиц психоэмоциональное напряжение с гиперадренергией, наблюдающееся при посещении врача.

Клиническое значение маскированной гипертензии состоит в том, что лечение таким лицам часто не назначается (либо оно недостаточно). Между тем, эта форма АГ может увеличивать риск поражения сосудов сердца и мозга. Пациенту с маскированной гипертензией следует провести СМАД; анализ результатов проводят с учетом дневника больного (часы, проведенные дома, на работе, в офисе у врача), что даст возможность подтвердить наличие скрытой гипертензии.

# Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь)

5. Как определить понятие «эссенциальная гипертензия»? Какую роль играет артериальная гипертензия в патологии человека?

Для обозначения повышенного гидростатического давления в сосудах используют термин «гипертензия», соответственно повышенное АД называют артериальной гипертензией.

Распространенность АГ чрезвычайно высока. Считается, что повышенные цифры АД имеет около 1,5 млрд жителей Земли, причем в большинстве случаев это плохо контролируемая или неконтролируемая АГ. Наличие АГ

удваивает риск заболеваний сердца и сосудов, включая ИБС, ХСН, ишемический и геморрагический инсульты, диссекцию аорты, ХБП и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Наряду с атеросклерозом, АГ является важнейшей причиной инвалидизации и преждевременной смертности населения, преимущественно в промышленно развитых странах.

ЭГ составляет 90-95 % всех случаев артериальной гипертензии у человека, в то время как на долю вторичных (симптоматических) артериальных гипер-

тензий приходится 5-10 %.

Эссенциальная гипертензия (первичная артериальная гипертензия) представляет собой заболевание, основным клиническим проявлением которого является повышение артериального давления. В отличие от вторичных артериальных гипертензий, при ЭГ увеличенное артериальное давление не является следствием поражения почек, заболеваний эндокринных желез или результатом других патологических процессов, при которых повышенное АЛ представляет собою лишь один из симптомов основного заболевания.

Для обозначения первичной АГ в настоящее время используют термин «эссенциальная гипертензия». Однако в России, начиная с середины прошлого столетия и до настоящего времени, для обозначения первичной артериальной гипертензии применяют также название «гипертоническая болезнь». В значительной степени это связано с личностью Г. Ф. Ланга — выдающегося клинициста, внесшего огромный вклад в изучение проблемы артериальных гипертензий, что нашло отражение в его классическом труде — монографии «Гипертоническая болезнь» (1950).

Термин «эссенциальная гипертония» был предложен в начале XX в., так как предполагалось, что более высокое, чем в норме, АД необходимо для поддержания перфузии жизненно важных органов, что впоследствии не подтвердилось. Тем не менее, этот термин укоренился. В настоящее время термины «первичная артериальная гипертензия», «эссенциальная гипертензия» и «ги-

пертоническая болезнь» могут рассматриваться как синонимы.

ЭГ относится к многофакторным заболеваниям, в генезе которых играет роль наследственная предрасположенность в сочетании с влиянием факторов внешней среды.

#### 6. Как определить общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией?

Уровень АД является одним из важнейших, однако не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

К органам-мишеням относят:

- сердце
- сосуды выполем 0.1 > ППВП ОХ мия (преде 221) выпомого.
- головной мозг. ничения выпачания КА) кыломи С.1 > и интрауми

В настоящее время риск развития сердечно-сосудистых осложнений для европейских популяций оценивается по модели SCORE, разработанной на основании исследований, проведенных в странах Европы. По системе SCORE оценивается риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 10 лет. Низкому риску развития сердечно-сосудистых осложнений соответствует величина менее 4 %, высокому — 5—8 %, очень высокому — более 8 %.

Степень риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от стадий ГБ представлена в табл. 17.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений в соответствии со стадией гипертонической болезни (ESC, 2018)

Стадия ГБ	цьок хыннициод	Категория АД, мм рт. ст.				
	ФР, ПОМ или АКС	Повышенное нормальное САД = 130—139 ДАД = 85—89	АГ 1-й степени САД = 140–159 ДАД = 90—99	АГ 2-й степени САД = 160-179 ДАД = 100-109	АГ 3-й сте- пени САД ≥ 180 ДАД ≥ 110	
1-я стадия (неослож- ненная)	Нет ФР	Низкий риск	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	
	1—2 ФР	Низкий риск	Средний риск	Средний/вы- сокий риск	Высокий риск	
	≥ 3 ФР	Низкий/ средний риск	Средний/вы- сокий риск	Высокий риск	Высокий риск	
2-я стадия (бессимп- томное заболева- ние)	Бессимп- томное ПОМ, ХБП 3 ст. или СД без ПОМ	Средний/ высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/ очень высокий риск	
3-я стадия (симптом- ное забо- левание)		Очень вы- сокий риск	Очень высо- кий риск	Очень высо- кий риск	Очень высокий риск	

#### К критериям стратификации риска относят:

- 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний:
  - Основные:
  - Уровень САД и ДАД
    - Возраст (мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет)
    - Курение
    - Дислипидемия: ОХС > 6,5 ммоль/л (250 мг/дл) или ХС ЛПНП > 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (48 мг/дл) для женщин

- Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин в возрасте < 65 лет, у мужчин < 55 лет)
- Абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см для мужчин, ≥ 88 см для женщин)
- СРБ ≥ 1 мг/дл.
- Дополнительные:
  - Нарушение толерантности к глюкозе
  - Низкая физическая активность
  - Повышение уровня фибриногена.
- 2. Поражение органов-мишеней:
  - Гипертрофия левого желудочка:
    - ЭКГ: признак Соколова Лайона > 38 мм; корнельское произведение > 2440 мм × мс
    - Эхо КГ: ИММ ЛЖ ≥ 125 г/м<sup>2</sup>
  - УЗ-признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима-медиа сонной артерии ≥ 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов
  - Небольшое повышение сывороточного креатинина (115—133 мкмоль/л для мужчин и для женщин)
  - Микроальбуминурия (30—300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче  $\geq$  22 мг/г (2,5 мг/моль) для мужчин и  $\geq$  31 мг/г (3,5 мг/моль) для женщин).
- 3. Сахарный диабет.
- 4. Ассоциированные клинические состояния:
  - Цереброваскулярные заболевания: ишемический и геморрагический инсульт; транзиторные нарушения мозгового кровообращения
  - Заболевания сердца: стенокардия; инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность
  - Гипертоническая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты с отеком (или без отека) зрительного нерва
  - Поражение почек: нефропатия, почечная недостаточность
  - Заболевания аорты и периферических артерий: расслаивающая аневризма аорты, поражение периферических артерий.
- 5. Почки: креатинин плазмы более 2 мг/дл; почечная недостаточность.
- Сосуды: расслаивающая аневризма аорты; окклюзивные поражения артерий с клиническими проявлениями.

#### 7. Какие стадии выделяют в развитии эссенциальной гипертензии?

I стадия. Объективные проявления поражения органов-мишеней отсутствуют.

**П стадия.** Присутствует как минимум один из нижеприведенных признаков поражения органов-мишеней, к которым относят сердце, почки, сосуды, головной мозг:

• гипертрофия левого желудочка (по данным рентгенологического исследования, ЭКГ или эхокардиографии)

• генерализованное или фокальное сужение сосудов сетчатки

• микроальбуминурия\*, белок в моче\*\* и/или небольшое повышение концентрации креатинина в плазме крови (1,2–2,0 мг/дл, или 105–176 мкмоль/л)

• атеросклеротические изменения (бляшки) по данным УЗИ или ангиографии (в сонных артериях, аорте, подвздошных и бедренных артериях).

• III стадия. Кроме перечисленных признаков поражения органов-мишеней, имеются следующие клинические проявления:

• сердце: стенокардия; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность

• мозг: инсульт; транзиторные нарушения мозгового кровообращения; гипертензивная энцефалопатия; сосудистая деменция

• сетчатка: кровоизлияния или экссудаты с отеком (или без отека) зрительного нерва — эти признаки характерны для злокачественной или быстро прогрессирующей артериальной гипертензии

• почки: креатинин плазмы более 2 мг/дл; почечная недостаточность

• сосуды: расслаивающая аневризма аорты; окклюзивные поражения артерий с клиническими проявлениями.

Примечание:

\* Термин «микроальбуминурия» применяют, когда наблюдается выделение альбумина с мочой (30—300 мг) при отсутствии белка в клиническом анализе мочи. Для выявления микроальбуминурии используются специальные высокочувствительные методы.

\*\* О протеинурии говорят, когда выделение белка с мочой превышает 300 мг за сутки.

#### 8. Каковы представления об этиологии и патогенезе эссенциальной гипертензии?

Наиболее общие характеристики патологических процессов при ЭГ включают следующее:

 Вариабельность уровня АД при эссенциальной гипертензии практически в равной степени определяется влиянием как генетических, так и средовых факторов.

При ЭГ происходят функциональные и структурные изменения артериол, приводящие к увеличению системного периферического сосудистого сопротивления:

а) к функциональным изменениям относят дисфункцию эндотелия и гладкомышечных клеток;

б) структурные изменения включают утолщение стенки и ремоделирование артериол.

Нарушение трансмембранного переноса ионов, что может способствовать как увеличению ОПСС, так и нарушению функции почек по экскреции натрия.

По мере развития заболевания на фоне вазоконстрикции возникают следующие структурные изменения артериол:

 а) утолщение средней оболочки за счет гипертрофии и гиперплазии ГМК и увеличения продукции соединительной ткани, что приводит к уменьшению просвета сосуда;  б) рарефикация сети артериол (или выключение их из кровотока), что уменьшает площадь поперечного сечения артериол и способствует нарастанию ОПСС;

в) в гипертрофированных артериолах радиус сосуда уменьшается почти

вдвое по сравнению с нормальными сосудами.

Роль перечисленных изменений сосудистой стенки в поддержании повы-

шенного АД демонстрируют следующие данные.

Уменьшение при вазоконстрикции радиуса нормальных артериол на 10 % приводит к нарастанию резистентности сосудистой сети в 1,5 раза. Подобная же степень возоконстрикции гипертрофированных артериол приводит к возрастанию резистентности сосудистой сети почти в 40 (!) раз.

Как этиологические факторы, так и патогенетические звенья ЭГ остаются

недостаточно изученными.

Г. Ф. Ланг считал, что «основным этиологическим и патогенетическим фактором гипертонической болезни является: 1) травматизация и перенапряжение отрицательными эмоциями высшей нервной деятельности и 2) соответствующие конституциональные особенности этой сферы и тесно с ней связанных вегетативных центров в гипоталамической области, регулирующих кровяное давление». Важнейшим «является фактор предрасположения, в особенности повышенная реактивность сферы высшей нервной деятельности и вазомоторных центров гипоталамической области» ... «сокращение мускулатуры артериол осуществляется в неврогенной стадии болезни в первую очередь путем передачи симпатическими вазоконстрикторными нервами импульсов мускулатуре артериол». Г. Ф. Ланг полагал, что «наследственность играет большую роль в этиологии гипертонии» ... «Наличие гипертонии у многих, нередко у всех членов семьи во 2—3-м поколениях — явление далеко не редкое».

В настоящее время предполагается, что в развитии ЭГ могут принимать

участие несколько патогенетических механизмов:

• Активация симпатической нервной системы.

• Включение механизмов ауторегуляции кровотока в тканях.

• Нарушение процессов трансмембранного переноса ионов.

 Нарушение способности почек к поддержанию баланса натрия при нормальном АД с нормализацией экскреции натрия в условиях повышенного АД (ресетинг).

• Возможная активация РААС при наличии у больного факторов риска

развития АГ.

• Генетическое предрасположение, проявляющееся при воздействии средовых факторов риска.

Участие перечисленных патогенетических механизмов в развитии ЭГ обычно рассматривают с учетом возраста пациентов и гемодинамических типов АГ.

У подростков и молодых людей первичная АГ в большинстве случаев характеризуется увеличением ЧСС и минутного объема крови. В начальных стадиях заболевания у них наблюдается систолическая АГ. У них также регистрируется повышение уровня норадреналина в плазме и в моче, нарастает активность постганглионарных симпатических нервов, увеличивается выделение норадреналина в периферических нервных окончаниях и нарастает

тонус периферических сосудов. При наличии увеличенного минутного объема сердца у таких лиц имеется относительное повышение ОПСС, что связывают с механизмами ауторегуляции.

Ауторегуляция — это защитное миогенное сужение артериол в ответ на чрезмерное поступление кислорода и метаболитов в ткани. Последнее наблюдается при увеличении сердечного выброса и приводит к системному сужению артериол и повышению ОПСС. При этом уменьшается приток крови к сердцу, падает сердечный выброс. Подобная ауторегуляция может быть кратковременной. Но при условии длительного увеличения сердечного выброса на фоне гиперсимпатикотонии тонус периферических сосудов может оставаться повышенным в течение длительного времени.

Для полного развертывания процессов ауторегуляции могут потребоваться недели или месяцы, в течение которых периферическая вазоконстрикция может приобретать устойчивый характер и развивается диастолическая или систоло-диастолическая гипертензия. Замечено, что выраженность признаков гиперадренергии на этом этапе значительно уменьшается.

Существует представление, что развитие ЭГ на фоне гиперадренергии связано с преимущественной активацией симпатических нервов почек (их окончания найдены в сосудах почек, юкстагломерулярном аппарате, канальцах), и чрезмерная активация этих нервов может способствовать задержке натрия, увеличивать секрецию ренина и вызывать дисбаланс между уровнем АД и скоростью выведения натрия почками, то есть адекватное выведение натрия из организма (поступление равно выведению) становится возможным только при повышенном АД (ресетинг).

В качестве подтверждения роли симпатической нервной системы в развитии АГ приводятся результаты разработанной в последние годы процедуры радиочастотной катетерной денервации почек, которая позволяет снизить АД у ряда больных с ЭГ, не отвечающих на максимальные дозы антигипертензивных препаратов (при сочетанном их применении).

Механизмы, посредством которых осуществляется активация симпатической нервной системы, остаются недостаточно изученными. Неизвестно также, почему у некоторых людей гиперадренергия приобретает устойчивый характер. Тем не менее, принято считать, что гиперадренергия играет заметную роль в патогенезе ЭГ на ранних стадиях развития болезни преимущественно у молодых людей. При том следует заметить, что активация симпатической нервной системы сопровождается развитием АГ далеко не во всех случаях. Возможно, что триггерный в отношении развития гипертензии эффект гиперсимпатикотонии имеет значение именно у лиц, предрасположенных к развитию ЭГ.

У лиц *среднего возраста* (30—50 лет) наблюдается гемодинамический вариант ЭГ, который характеризуется повышением преимущественно диастолического АД с картиной изолированной диастолической или систоло-диастолической гипертензии. При этом наблюдается системное увеличение периферического сосудистого сопротивления с нормализацией сердечного выброса. Для объяснения повышенного ОПСС у этих больных предложены следующие гипотезы.

1. Рядом исследователей выдвинуто представление о развитии первичной гипертензии в результате генерализованного дефекта клеточных мембран, заключающегося в нарушении их структуры и катионтранспортных функций. У больных ЭГ (а по ряду данных — и у их близких родстенников) повышена скорость трансмембранного Na<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> противотока и Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-Cl-котранспорта. Как следствие указанных мембранных нарушений возникает функциональная недостаточность АТФ-зависимых систем транспорта кальция с нарастанием уровня внутриклеточного кальция, что способствует повышению сократимости гладкомышечных клеток сосудов и увеличению ОПСС. Предполагается, что ускоренный Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> противоток может стимулировать рост ГМК путем увеличения их чувствительности к митогенам. Возможно также, что следствием генерализованного мембранного дефекта может стать нарушение механизмов синаптической передачи с усилением адренергических влияний на гладкомышечные сосуды.

Мембранные нарушения, по мнению авторов гипотезы — Ю. В. Постнова и С. Н. Орлова, вероятнее всего имеют геномное происхождение. Основное значение в свете этой гипотезы развития ЭГ имеет увеличение тонуса артериол, хотя авторы при этом подчеркивают и роль нарушения функции почек по

экскреции натрия.

2. Согласно гипотезе А. К. Гайтона, в основе развития ЭГ лежит нарушение регуляции выведения почками натрия с накоплением натрия и воды в организме. Это приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, соответственно возрастанию минутного объема сердца и развитию АГ. Однако эта стадия, по представлениям А. К. Гайтона, непродолжительна, так как для обеспечения нормальной перфузии тканей включается механизм ауторегуляции, предупреждающий избыточное поступление кислорода и метаболитов в органы и ткани. Это приводит к периферической вазоконстрикции, повышению ОПСС с развитием диастолической АГ, на фоне которой экскреция натрия возрастает. Объем внеклеточной жидкости и сердечный выброс при этом нормализуются.

Вопрос о причинах изменений в почках, вызывающих нарушение экскреции натрия, остается недостаточно изученным. Предполагается, что недостаточность функции почек по выведению натрия становится явной при действии таких факторов, как активация симпатической нервной системы, избыточное потребление соли, ожирение и ряд других, которые проявляют передающийся по наследству дефект медуллярного слоя почки, ослабляющий механизм «давление — натрийурез». Этому может способствовать уменьшение числа функционирующих нефронов, закономерно происходящее по мере увеличения возраста человека.

При ЭГ кривая почечной функции «давление — натрийурез» смещается вправо, происходит перестройка почечного баростата (ресетинг). По Гайтону, развивающаяся в результате включения защитных механизмов АГ необходима для активации экскреции натрия почками и усиления диуреза для поддержания нормального баланса натрия и нормализации объема внеклеточной жидкости. Повышение АД устанавливается на том уровне, при котором поступление и выведение натрия и воды уравниваются.

Таким образом, исходя из гипотезы Гайтона, повышенный уровень АД у больных АГ играет компенсаторную роль. Его ценой достигается сбалансированное выведение натрия из организма (адекватное его поступлению). В таком контексте термин «эссенциальная» в применении к первичной АГ оказывается удачным (лат. essentia — сущность).

#### Роль наследственной предрасположенности

ЭГ рассматривается как заболевание, обусловленное сочетанным влиянием генетических и средовых факторов. Вариабельность уровня АД почти на 50 % определяется генетическими влияниями. Степень корреляции уровня АД у родственников увеличивается с нарастанием степени родства. Для монозиготных близнецов она составляет в среднем 0,6; для дизиготных — 0,35, для сибсов (неблизнецы) — 0,23. Наличие же в семье больного с ЭГ, проявившейся в возрасте до 55 лет, достоверно увеличивает риск развития этого заболевания у его близких родственников.

Встречаются редкие моногенные заболевания, при которых наблюдается АГ. Большинство из них связаны с наследственными нарушениями транспорта электролитов в канальцах почек или с нарушением синтеза (либо активности) минералокортикоидных гормонов и проявляются в детстве (реже во втором или третьем десятилетии жизни). Наследование — аутосомное (доминантное или рецессивное). К ним относятся: семейный гиперальдостеронизм, врожденная гиперплазия коры надпочечников (дефект 17-α-гидроксилазы или 11-β-гидроксилазы), синдром Лиддла, синдром Гордона. Однако эти формы АГ составляют менее 1 % от частоты АГ в популяции.

С практической точки зрения гораздо больший интерес представляет возможность изучения с помощью методов молекулярной генетики таких вариантов строения ДНК, которые широко распространены в различных популяциях и представляют собой нормальную генетическую изменчивость (полиморфизм) на уровне ДНК. Выяснилось, что группы населения, обладающие некоторыми из структурных вариантов ДНК, могут быть предрасположены к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Следовательно, цель подобных исследований заключается в установлении связей между одним из аллельных вариантов исследуемого гена и клиническими, гемодинамическими и лабораторными показателями. При наличии такой связи кандидатный аллель относят к маркерам заболевания. Сцепленность его с заболеванием может быть случайной и не отражать патогенетической связи между ними. Однако в ряде случаев полиморфизм связан с различиями в функциональной активности гена, и в таких ситуациях клинико-генетические исследования позволили бы приблизиться к пониманию механизмов наследственного предрасположения к ЭГ.

Выяснилось, что некоторые аллельные варианты генов РАС могут быть ассоциированы с АГ. Это — ген АПФ (D-аллель I/D полиморфизма), ген ангиотензиногена (Т-аллель М235Т полиморфизма). Изучен генетический полиморфизм одного из компонентов цитоскелета клетки — альфа-аддуцина. Этот белок регулирует полимеризацию актина, а мутантный его вариант ускоряет этот процесс и связан с увеличенной активностью Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-AТФазы, в частности в эпителии почечных канальцев, что сопровождается повышенной реабсорбцией натрия. Среди других кандидатных генов рассматривают гены рецептора

Ang II 1 типа, альдостеронсинтетазы, натрийуретического пептида, и  $\beta 2$  — адренорецептора. Предпринимались также усилия по поиску участков генома, связанных с регуляцией АД и, возможно, ассоциированных с развитием ЭГ.

Однако обнаруженные в результате перечисленных исследований находки объясняли лишь незначительную часть вариабельности уровня АД у человека и соответственно небольшой вклад изученных генетических детерминант

в формирование предрасположенности к развитию АГ.

Таким образом, наблюдается значительное расхождение между клинико-генетическими данными, свидетельствующими о существенном вкладе наследственности в развитие ЭГ, и результатами изучения структуры ДНК. Данное явление обозначается как «missing heriatability» — термин, применяемый для случаев (заболеваний) с неизвестной причиной генетической предрасположенности. Полагают, что это явление может объясняться эпигенетической модификацией экспрессии генов при неизмененной структуре ДНК. Подобный процесс может осуществляться путем метилирования нуклеиновых кислот, модификации гистонов и расположения нуклеосом, контроля транскрипции ДНК-связывающими белками и некодируемой РНК и путем контроля трансляции с помощью микро-РНК и РНК-связывающих белков. Эти исследования, направленные на выяснение роли наследственных факторов в развитии ЭГ, в настоящее время развиваются.

## 9. Какие факторы способствуют поддержанию повышенного артериального давления у больных с эссенциальной гипертензией?

Возникновение АГ вызывает в организме ряд приспособительных реакций. При повышении АД возрастает импульсация от барорецепторов, находящихся в аорте и сонных артериях. Это сопровождается торможением сосудодвигательного центра и уменьшением общего периферического сопротивления, что обычно у здоровых людей приводит к нормализации АД. Однако указанный механизм не вызывает снижения АД у больных ЭГ. Более того, при персистировании АГ барорецепторы уже через несколько дней адаптируются к повышенному давлению и поддерживают его на установившемся уровне.

У части пациентов с начальной стадией ЭГ отмечают повышенное содержание ренина в плазме, что может быть отражением увеличенной у этих лиц

активности симпатической нервной системы.

У пациентов с АГ наблюдается «переключение» (ресетинг) почек на режим, при котором только данный (повышенный) уровень АД обеспечивает адекватное выведение натрия из организма. Роль почечного фактора может быть первичной (например, хронический гломерулонефрит или другие заболевания почек) или формируется на фоне воздействия факторов риска первичной артериальной гипертензии. Примером может быть увеличение сердечного выброса у лиц с гиперадренергией с включением механизма ауторегуляции кровотока в органах, в частности в почках, что приводит к снижению экскреции натрия и воды, повышению периферического сосудистого сопротивления и развитию гипертензии.