

616,61
Н 58

НЕФРОЛОГИЯ

**ВЫСШЕЕ
ОБРАЗОВАНИЕ**



ВОЗВРАТИТЕ КНИГУ НЕ ПОЗЖЕ
обозначенного здесь срока

2/8

Серия «Высшее образование»

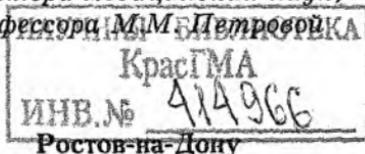
НЕФРОЛОГИЯ.

Практическое руководство

Учебное пособие

Рекомендуется Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебного пособия
для системы послевузовского профессионального
образования врачей

*Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора Ю.И. Гринштейна
и доктора медицинских наук,
профессора М.М. Петровой*



Ростов-на-Дону
Феникс
Красноярск
Издательские проекты
2006

УДК 616.6(075.8)

ББК 56.9я73

КТК 3570

Н 58

Авторский коллектив:

Зав. каф. терапии ФПК и ППС, проф. Ю.И. Гринштейн
Зав. каф. поликлинической терапии и семейной медицины,
проф. М.М. Петрова

Доцент каф. терапии ФПК и ППС В.В. Кусаев

Доцент каф. терапии ФПК и ППС Н.В. Топольская

Доцент каф. терапии ФПК и ППС В.В. Шабалин

Доцент каф. внутренних болезней № 1 Т.Д. Верещагина

Асс. каф. терапии ФПК и ППС С.В. Ивлиев

Асс. каф. поликлинической терапии и семейной медицины
И.В. Романова

Н 58 Нефрология. Практическое руководство: Учебное пособие / Ю.И. Гринштейн и др. — Ростов н/Д.: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2006. — 176 с. — (Высшее образование).

ISBN 5-222-08623-2 (Феникс)

ISBN 5-98399-027-6 (Издательские проекты)

В руководстве на основании собственного клинического опыта, а также данных фундаментальной и современной литературы изложены взгляды на этиопатогенез, диагностику, клинику и лечение ряда вторичных нефропатий. Дано определение основных нефрологических синдромов. Каждый раздел завершается контрольными заданиями, позволяющими более глубоко усвоить представленный материал.

Руководство предназначено для врачей общей практики, терапевтов, нефрологов, кардиологов, а также студентов медицинских институтов.

ISBN 5-222-08623-2 (Феникс)

УДК 616.6(075.8)

ISBN 5-98399-027-6 (Издательские проекты)

ББК 56.9я73

© Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Кусаев В.В., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Верещагина Т.Д., Ивлиев С.В., Романова И.В., 2006

© Оформление: изд-во «Феникс», 2006

© Оформление: ООО «Издательские проекты», 2006

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ В НЕФРОЛОГИИ

И.В. Романова

МОЧЕВОЙ (НЕФРИТИЧЕСКИЙ) СИНДРОМ

Определение. Под мочевым (нефритическим) синдромом понимают патологическое состояние, проявляющееся обязательными лабораторными изменениями в моче. При нефритическом синдроме изменения в моче сводятся к появлению протеинурии донефротического уровня (менее 3,0–3,5 г/сут), эритроцитурии, цилиндрурии (гиалиновых, зернистых, эритроцитарных цилиндров), абактериальной лейкоцитурии (в общем анализе мочи отмечается лейкоцитурия, посевы мочи стерильные). Патологические изменения в моче являются обязательными для нефрита. Диагноз нефрита (гломерулонефрита, тубулоинтерстициального нефрита, вторичного нефрита) без мочевого синдрома неправомерен, несмотря на то что возможность такого варианта нефрита обсуждается.

Выделяют так же остронефритический синдром. Под остронефритическим синдромом понимают сочетание макрогематурии (микрогематурии), олигурии, отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. Этот синдром характерен для острого гломерулонефрита. Однако он может быть клиническим проявлением и хронического гломерулонефрита. Наличие кратковременной макрогематурии на фоне изложенных симптомов имеет большое диагностическое значение. На практике далеко не всегда удается выявить изменение цвета мочи, так как пациенты не обращают на это должного внима-

ния. Отеки при остроснефритическом синдроме появляются внезапно, быстро нарастают и обуславливают заметную прибавку массы тела за короткое время. В отличие от отеков при нефротическом синдроме, остроснефритические отеки сопровождаются гиперволемией. Наряду с отеками появляется артериальная гипертензия. В основе ее развития лежит острая задержка натрия и воды, приводящая к гиперволемии и олигоурии. При исследовании общего анализа мочи выявляется протеинурия и эритроцитурия различной степени выраженности [Гринштейн Ю.И., 1995].

Классификация. Протеинурия и гематурия являются следствием различных заболеваний и патологических состояний.

Протеинурия

Протеинурия — выделение белка с мочой, является одним из важных диагностических тестов. Протеинурию по происхождению белка в моче подразделяют на гломерулярную и канальцевую; по уровню — на легкую (до 1 г/сут), умеренную (1–3,5 г/сут) и массивную (более 3,5 г/сут); по патогенезу — на патологическую и физиологическую. В утренней порции мочи в норме протеинурия может составлять 0,033–0,050 г/л. В отличие от скорости клубочковой фильтрации, которая отражает тяжесть дисфункции почек, степень протеинурии не всегда соответствует тяжести заболевания. При этом небольшое количество белка в суточной моче обнаруживается и у вполне здоровых лиц. Патологической считается протеинурия, превышающая 100–150 мг в сутки, но только в том случае, когда отсутствует мочево́й осадок, поскольку при наличии выраженной гематурии и/или лейкоцитурии положительная реакция на белок может быть следствием распада форменных элементов при длительном стоянии мочи. Это приводит к искажению получаемых результатов, так как в данном случае протеинурия может достигать 0,1–0,3–0,5 г/л. В норме в клубочках фильтруются низкомолекулярные плазменные белки, которые затем частично (альбумин) или полностью (β_2 -микроглобулин, лизоцим) реабсорбируются эпителием проксимальных канальцев и разрушаются. При патологических состояниях протеинурия развивается вследствие повышенной фильтрации белка в клубочках (при нарушении почечного фильтра или повышенном образовании низкомолекулярных белков) или при снижении его канальцевой реабсорбции. В зависимости от преобладающего механизма в патологических условиях различают протеинурию клубочковую и протеинурию канальцевую.

Клубочковая (гломерулярная) протеинурия наблюдается при заболеваниях почек. Она связана со структурными изменениями клубочкового фильтра или с его функциональными изменениями — потерей отрицательного заряда.

Причины гломерулярной протеинурии

- **«Первичные» гломерулярные поражения:** пролиферативные и непролиферативные гломерулонефриты.
- **Наследственные нефропатии:** синдром Альпорта, синдром Фабри, синдром ногтя — коленной чашечки (nait-patella syndrome).
- **Инфекции:** бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и гельминтные причины, включая бактериальный эндокардит, постстрептококковый гломерулонефрит, висцеральные абсцессы, вторичный сифилис, гепатит В и С, малярию.
- **Метаболические:** сахарный диабет.
- **Иммунные:** системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шенлейна — Геноха, гранулематоз Вегенера, микроскопический нодозный полиартериит, синдром Гудпасчера, криоглобулинемия и др.
- **Лекарства:** пеницилламин, золотосодержащие и ртутьсодержащие препараты, литий, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ, героин.
- **Опухоли:** множественная миелома, карцинома толстой кишки, легкого, грудной клетки, лимфома, лейкоз.
- **Смешанные:** серповидноклеточная анемия, аллергия, иммунизация, цирроз, иммунолактоидная гломерулопатия, амилоидоз, рефлюксная нефропатия, врожденный нефротический синдром.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся в нормальных клубочках. Количество выделяемого белка редко превышает 1 г/сут. Белок представлен альбумином, а также фракциями с еще более низкой молекулярной массой (лизоцим, β_2 -микроглобулин).

Причины канальцевой протеинурии

- **Наследственные нефропатии:** поликистоз почек, медулярная кистозная болезнь.
- **Инфекция:** пиелонефрит, туберкулез.

• **Метаболические расстройства:** сахарный диабет, гиперурикемия, урикозурия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия, оксалоз, цистиноз.

• **Иммунопатология:** синдром Шегрена, отторжение трансплантированной почки, лекарственная идиосинкразия, саркоидоз.

• **Токсические повреждения:** злоупотребление анальгетиками, радиационный нефрит, воздействие лития, тяжелых металлов (свинца, кадмия, ртути), циклоспорина, цисплатины, аминогликозидов, балканская нефропатия.

• **Анатомические:** обструкция, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, губчатая почка.

• **Комбинированные:** множественная миелома, амилоидоз, серповидноклеточная анемия.

Существует понятие *физиологической протеинурии*, представляющей собой повышенную экскрецию с мочой белка, обусловленную причинами, не связанными с патологией почек, физиологического непатогенного характера.

Физиологическая протеинурия

- *Маршевая* (рабочая, напряжения).
- *Эмоциональная*.
- *Центрогенная* (после приступа эпилепсии, сотрясения мозга).
- *Алиментарная* (после употребления большого количества мясной пищи).
- *Лихорадочная*.
- *Пальпаторная* (при глубокой пальпации).
- *Ортоstaticческая* (постуральная, лордотическая).
- *При смазывании больших участков кожи йодом*.
- *При длительном солнечном облучении*.
- *После грязевых ванн*.
- *При переохлаждении*.
- *Застойная* (при сердечной недостаточности).

Несмотря на определение физиологической протеинурии, ряд авторов относят к ее числу застойную, лихорадочную протеинурию, протеинурию при переохлаждении. Более того, бытует мнение, имеющее под собой доказательную экспериментальную основу, что некоторые виды протеинурии являются прогностически неблагоприятными. Например, ортоstaticческая протеинурия примерно в 20 %

случаев свидетельствует о наличии у больного хронического гломерулонефрита, верифицированного гистологически.

Гематурия

Гематурия — выделение эритроцитов с мочой. При обнаружении в утренней моче более двух эритроцитов в поле зрения говорят о гематурии. Гематурия может быть либо микроскопической (т. е. микрогематурией), либо макроскопической (т. е. макрогематурией). При микрогематурии цвет мочи не изменен, и эритроциты обнаруживают при микроскопии (более двух эритроцитов в поле зрения), и наиболее точно количественными методами: по Нечипоренко (более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи), Каковскому — Аддису (более 1 млн эритроцитов в суточной моче). Макроскопическая гематурия видна невооруженным глазом: чаще всего моча имеет оттенки цвета от красного (вид мясных помоев) до коричневого. Выделяют гломерулярную, связанную с поражением клубочков, и негломерулярную гематурию. Более чем в 60 % случаев гематурия — симптом урологических заболеваний.

Гломерулярная:

1. Пролиферативные гломерулонефриты.

2. Непролиферативные гломерулонефриты:

- липоидный нефроз;
- мембранозная нефропатия;
- очаговый сегментарный гломерулосклероз;
- амилоидоз;
- гемолитико-уремический синдром.

3. Наследственные гломерулонефриты:

- синдром Альпорта;
- болезнь тонкой гломерулярной базальной мембраны;
- идиопатическая семейная гематурия.

Негломерулярная:

1. Опухоли почек.

2. Туберкулез почек.

3. Доброкачественные кисты.

4. Туберозный склероз.

5. Патология сосудов почек:

- инфаркт почки;
- тромбоз почечных вен;

- артериовенозные фистулы;
- синдром приступообразной болевой гематурии (синдром сдавления левой почечной вены).

6. Наследственные заболевания:

- поликистоз;
- мультикистоз мозгового слоя;
- медуллярная губчатая почка.

7. Папиллярный некроз.

**Заболевания и патологические состояния,
при которых возможна гематурия:**

I. Заболевания паренхимы почек:

1. Поражения клубочков:

1) первичные заболевания почек:

- пролиферативные гломерулонефриты;
- непролиферативные гломерулонефриты;
- идиопатическая рецидивирующая гематурия;
- постстрептококковый гломерулонефрит.

2) множественные или врожденные заболевания:

- системная красная волчанка;
- системные васкулиты;
- инфекционный эндокардит и сепсис;
- синдром Альпорта;
- синдром Фабри;
- синдром ногтей и надколенника;
- тромботическая микроангиопатия;
- амилоидоз (редко);
- злокачественная артериальная гипертензия;
- гематурия марафонцев и бегунов трусцой.

2. Негломерулярные поражения:

1) *интерстициальный нефрит в результате реакции острой гиперчувствительности;*

2) *поликистоз почек;*

3) *губчатая почка;*

4) *папиллярный некроз в результате передозировки анальгетиков, при сахарном диабете, серповидноклеточной анемии, алкоголизме и др.;*

5) *травма;*

6) *опухоли (гипернефрома, опухоль Вильмса, метастазы опу-*

холи в почку);

7) лейкоэмическая инфильтрация;

8) гиперкальциурия;

9) выраженный гидронефроз;

10) инфаркт почки (эмболия или тромбоз);

11) поясничный гематурический болевой синдром.

II. Заболевания внепочечной паренхимы:

1. Мочеточник:

1) камни;

2) опухоли;

3) периуретеральное воспаление (аппендицит, ретроперитонеальный абсцесс, илеоколит);

4) ретроперитонеальный фиброз;

5) уретероцеле;

6) варикозное расширение вен;

7) уретрит (туберкулезной и др. этиологии);

8) эндометриоз.

2. Мочевой пузырь:

1) цистит (бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный);

2) хронический интерстициальный цистит;

3) радиационный цистит;

4) циклофосфамидный цистит;

5) аллергический цистит;

6) опухоли;

7) камни;

8) травма;

9) гематурия марафонцев или бегунов трусцой;

10) сосудистые поражения;

11) инородные тела;

12) эндометриоз.

3. Предстательная железа:

1) доброкачественная гипертрофия;

2) рак;

3) острый и хронический простатит.

4. Мочеиспускательный канал:

1) язва наружного отверстия;

2) пролапс;

- 3) карбункул;
- 4) острый и хронический простатит;
- 5) рак;
- 6) сосудистые поражения;
- 7) травма;
- 8) инородные тела;
- 9) кондиломы.

III. Гематурия, связанная с нарушениями свертывания крови:

1. Дефекты тромбоцитов:

- 1) идиопатическая или лекарственная тромбоцитопеническая пурпура;
- 2) тромбастения;
- 3) инфильтрация костного мозга с тромбоцитопенией.

2. Дефицит плазменных факторов свертывания:

- 1) гемофилия А или В;
- 2) гепаринотерапия;
- 3) терапия непрямыми антикоагулянтами;
- 4) другие врожденные и приобретенные дефекты коагуляции.

3. Прочее:

- 1) цинга;
- 2) наследственная телеангиоэктазия.

4. Идиопатическая гематурия:

- 1) доброкачественная рецидивирующая гематурия:
 - семейная;
 - спорадическая.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определение. Под нефротическим синдромом (НС) понимают клинико-лабораторный симптомокомплекс характеризующийся гипопротеинемией, гипоальбуминемией, диспротеинемией, гипер- α 2-глобулинемией, гиперфибриногенемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, потерей белка с мочой более 3,0–3,5 г/сутки, а также экстраренальными проявлениями в виде отеков достигающих степени анасарки с водянкой полостей [Гринштейн Ю.И., 2001]. При этом ведущими проявлениями в диагностике НС являются большая протеинурия и гипопротеинемия.

Эпидемиология. Нефротический синдром (НС) встречается у 8–30 % больных с различными заболеваниями почек [Маждраков Г. и др., 1980]. Наиболее часто развивается в детском возрасте (2–5 лет), а у взрослых он выявляется преимущественно в возрасте 20–40 лет. Однако описаны случаи заболевания как новорожденных, так и лиц пожилого и старческого возраста.

Классификация. В представленной схеме 1 изложены основные классификационные позиции нефротического синдрома.



Схема 1. Классификация нефротического синдрома

Приобретенный нефротический синдром подразделяется на первичный и вторичный. Первичный является следствием первичных заболеваний почек (хронический гломерулонефрит — 80 % всех случаев нефротического синдрома), вторичный — многих заболеваний, при которых почки вовлекаются в патологический процесс вторично. Вторичный нефротический синдром возникает при следующих заболеваниях:

- 1) амилоидоз;
- 2) сахарный диабет (при формировании диабетической нефропатии);
- 3) периодическая болезнь;
- 4) диффузные заболевания соединительной ткани: СКВ, дерматомиозит, крайне редко — системная склеродермия, синдром Стилла, синдром Фелти, болезнь Бехтерева и др., системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит и др.);
- 5) нефропатия беременных;
- 6) хронические инфекционные заболевания: малярия, туберкулез, сифилис;

7) миеломная болезнь (крайне редко, выраженная протеинурия при миеломе Бенс-Джонса развивается быстро, однако гипоальбуминемия развивается в терминальной стадии, и большинство больных умирает до того, как у них развивается нефротический синдром), лимфогранулематоз;

8) опухоли почек и других органов (паранеопластическая нефропатия);

9) отравление солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, золото, сулема и т. д.);

10) медикаментозное поражение почек;

11) укусы змей, пчел, аллергия на пищевые продукты и др.;

12) тромбоз почечных вен, нижней полой вены.

Острым считается нефротический синдром, формирующийся впервые (в анамнезе нет указаний на ранее имевший место нефротический синдром). Рецидивирующий (эпизодический) нефротический синдром характеризуется чередованием ремиссий и обострений заболевания с возвращением в период обострения признаков нефротического синдрома. Персистирующий вариант встречается примерно у половины больных с нефротическим синдромом и характеризуется стабильным упорным течением, несмотря на проводимую терапию. Прогрессирующий (быстропрогрессирующий) нефротический синдром характеризуется быстрым (в течение 1–3 лет) развитием хронической почечной недостаточности.

Причины возникновения нефротического синдрома можно разделить на две группы (таблица 1). К первой относят те, при которых вначале поражаются только почки (т. е. первичные почечные заболевания), и те, при которых поражаются также и другие органы (т. е. системные почечные заболевания). Примерами первичных почечных заболеваний, вызывающих нефротический синдром, являются гломерулонефрит с минимальными изменениями, мембранозный, мембранознопролиферативный гломерулонефрит. Примеры системных заболеваний, связанных с нефротическим синдромом: системная красная волчанка, системные васкулиты; другие болезни иммунных комплексов, вызываемые хронической инфекцией (например, гепатитом В и С, малярией, сифилисом, инфекционным эндокардитом, заражением шунтов, абсцессами); опухоли; цирроз печени; беременность; лекарства (пенициламин, препараты золота, ингибиторы АПФ, героин); амилоидоз, вызванный хронической инфекцией, отложением легких цепей или наследственными факторами; синдром приобретенного

иммунодефицита. Возможно развитие нефротического синдрома у больных сахарным диабетом. При выявлении нефротического синдрома важен дифференциальный диагноз, который наиболее достоверно осуществляется с помощью биопсии почки.

Таблица 1

Причины нефротического синдрома
(Дж. А. Шейман. Патофизиология почки, 1997)

Причины	Частота, в %	
	Дети	Взрослые
Первичные почечные		
Гломерулонефрит с минимальными изменениями	70	10
Другие причины (мембранозный гломерулонефрит, мембранозопролиферативный гломерулонефрит, фокальный гломерулосклероз)	25	40
Вторичные		
Сахарный диабет		25
Системные заболевания (СКВ, ССД, системные васкулиты)	5	15
Другие причины (инфекция, неоплазма, амилоидоз, побочное действие лекарств — препараты золота, каптоприл, пеницилламин)		10

Осложнения

К осложнениям нефротического синдрома относятся: нефротический криз, инфекционные осложнения, тромбозы и тромбоземболии, остеопороз как вариант нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Подробно остановимся на рассмотрении нефротического криза.

Нефротический криз — внезапное развитие перитонитоподобных симптомов с повышением температуры тела и рожеподобными кожными изменениями, резко ухудшающими состояние больных с выраженным нефротическим синдромом (анасарка, водянка серозных полостей, гипопротейнемия до 35 г/л, гипоальбуминемия до 8–4 г/л), при прогрессировании которого развивается гиповолемический шок с коллапсом и возможностью фатального исхода [Неотложная помощь в терапии и кардиологии, 2004]. Осложнением НС помимо прочих является формирование нефротического криза. Общее состояние больного является крайне тяжелым. Боль при нефротическом кризе напоминает боль при остром животе — интенсивная, постоянная, иногда — периодическая. Нередко отмечаются явления перитонизма в виде положительных симптомов натяжения брюшины, напряжения мышц

передней брюшной стенки. Если при нефротическом синдроме явления гипергидратации могут быть клинически невыраженными, т. е. не проявляться отеками, то при кризе, являющемся крайней степенью выраженности нефротического синдрома, отеки есть всегда. Нередко на коже живота, реже ног появляются разлитые красные или розовые пятна, иногда болезненные при прикосновении. Частым симптомом является гипертермия. Артериальное давление обычно снижается или сохраняется нормальным, реже бывает повышенным. Нередко можно отметить, что у больного со стойкой артериальной гипертензией на фоне тяжелого заболевания почек при нефротическом кризе давление снижается иногда до нормы. Явления гипергидратации проявляются появлением жидкости в серозных полостях, часто — развитием интерстициального или альвеолярного отека легких. Суточный диурез снижается вплоть до развития олигурии или анурии. Боли в животе обусловлены тем, что внутрисосудистая жидкость при низком онкотическом давлении усиленно пропитывает брыжейку и подсерозные слои кишечника, вызывая растяжение листка брюшины. Боль может удивительно точно копировать боль при остром животе, однако важным ее отличием является наличие клиники нефротического синдрома. Трудной является дифференциальная диагностика болевого синдрома, когда у больного имеется тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология с развитием явлений гипергидратации дисгемодинамического происхождения. Но в этом случае, руководствуясь клиникой заболевания (жалобами, анамнезом, объективными данными, результатами лабораторно-инструментальных исследований), в большинстве случаев удается правильно провести диагностику. При нефротическом кризе остается крайне низкой концентрация общего белка и альбумина в плазме крови, сохраняется выраженная протеинурия, нередко повышается концентрация мочевины и креатинина — предвестников острой почечной недостаточности, наблюдаются дисэлектролитемии. Объем циркулирующей крови снижается в большей степени за счет снижения объема циркулирующей плазмы, наблюдается сгущение крови (повышение гематокрита), снижение центрального венозного давления.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Определение. Под острой почечной недостаточностью понимают синдром, характеризующийся острым снижением функций почек, проявляющийся гипергидратацией, азотемией, нарушением кислотно-щелочного равновесия, дизэлектrolитемией.

Эпидемиология. Распространенность ОПН составляет 30–50 человек на 1 млн жителей в год [Рябов С.И., 2000]. В США приходится на ОПН порядка 5 % всех госпитализаций в стационары общего профиля и 10–30 % — в отделения интенсивной терапии [Джеймисон Р., 1995].

Классификация. По этиологии ОПН подразделяется на следующие группы [Кулаков Г.П., 1982]:

1. Острая циркуляторная нефропатия:

- 1) травматический шок;
- 2) разможение и некрозы мышц (краш-синдром);
- 3) электротравма;
- 4) ожоги и обморожения;
- 5) операционная травма (шок);
- 6) кровопотеря;
- 7) анафилактический шок;
- 8) переливание несовместимой крови;
- 9) перитонит;
- 10) острый панкреатит, панкреонекроз;
- 11) обезвоживание и потеря электролитов (рвота, понос, кишечные свищи);
- 12) тяжелые инфекционные заболевания;
- 13) бактериальный шок;
- 14) акушерские осложнения (септический аборт, преждевременная отслойка плаценты на фоне нефропатии, предлежание плаценты, эклампсия, послеродовое кровотечение и др.);
- 15) инфаркт миокарда (кардиогенный шок).

2. Острая токсическая нефропатия:

- 1) отравление ядовитыми веществами, применяемыми в промышленности, сельском хозяйстве, быту:
 - соли тяжелых металлов (ртути, меди, хрома, урана, золота и др.);
 - хлорированные углеводороды (четырёххлористый углерод, дихлорэтан);

-) алкоголя (этиленгликоль, метиловый спирт) и их суррогаты;
 - крепкие кислоты;
- 2) интоксикация ядами растительного и животного происхождения (грибной яд, змеиный яд, яд насекомых);
 - 3) интоксикация лекарственными препаратами и реакция на медикаменты (антибиотики, сульфаниламиды, хинин, акрихин, пахикарпин и др.).
- 3. Острая инфекционная нефропатия:**
- 1) геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;
 - 2) иктерогеморрагический лептоспироз.
- 4. Острая сосудистая нефропатия:**
- 1) тромбоз и эмболия почечных артерий;
 - 2) тромбоз почечных вен;
 - 3) острый гломерулонефрит;
 - 4) острый пиелонефрит (абсцедирующий, папиллярный некроз).
- 5. Обструкция мочевых путей:**
- 1) камни мочеточников;
 - 2) опухоль мочеточников;
 - 3) опухоль органов таза;
 - 4) радиационный отек (склероз) забрюшинной клетчатки;
 - 5) ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда).

По механизму развития ОПН подразделяют на три формы: преренальную, ренальную и постренальную. Выделение аренальной (ренопривной) формы осуществляется в рамках ренальной ОПН. Преренальная форма возникает по причинам расстройства системного кровообращения (хроническая и острая сердечно-сосудистая недостаточность, сепсис, массивная кровопотеря и т. д.). Причинами ренальной ОПН являются повреждения нефрона, обусловленные токсическими воздействиями, гемолизом, миолизом, повреждением микроциркуляторного русла почки различного генеза, а также воспалительным процессом (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). Постренальная ОПН является следствием обструкции мочевых путей. Наиболее частым вариантом ОПН является острый канальцевый некроз (44 %), а также преренальная ОПН (23 %); реже ОПН возникает на фоне ХПН (14 %), вследствие обструкции мочевых путей (11 %), еще реже встречаются ОПН вследствие гломерулонефрита (3 %), острого тубулоинтерстициального нефрита (2 %),

васкулитов (2 %) и др. (1 %) [Liano F. et al., 1996].

В течении ОПН выделяют четыре периода: олигурии или анурии, восстановления диуреза, полиурии и выздоровления. Следует оговориться, что существуют неолигурические формы ОПН, при которых олигурии не наблюдается. Олигурические ОПН классифицируются по степени тяжести на ОПН умеренной степени тяжести (продолжительность олигурии составляет 3–5 дней, суточный прирост мочевины < 5 ммоль/л), выраженной (продолжительность олигурии 5–8 дней, суточный прирост мочевины 5–8 ммоль/л), предельной степени тяжести (продолжительность олигурии более 8 дней, суточный прирост мочевины > 8 ммоль/л).

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Определение. Под хронической почечной недостаточностью понимают симптомокомплекс, вызванный необратимой гибелью массы действующих нефронов по причине первичных или вторичных заболеваний почек и приводящий к нарушению функции почек.

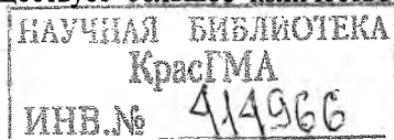
Эпидемиология. Распространенность ХПН составляет 150–200 случаев на 1 млн населения, однако речь идет только о диагностированных случаях ХПН. Причины ХПН на примере США представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота встречаемости ХПН у взрослых при различных заболеваниях в США

Причины ХПН	Частота встречаемости, в %
Сахарный диабет	34,2 %
Артериальная гипертензия	29,4 %
Гломерулонефрит	14,2 %
Кистозные заболевания почек	3,4 %
Интерстициальный нефрит	3,4 %
Обструктивная нефропатия	2,3 %
Коллагеновые сосудистые заболевания	2,2 %
Злокачественные новообразования	1,3 %

Классификация. Существует большое количество классификаций ХПН.



С.И. Рябовым и Б.Б. Бондаренко в 1978 г. была предложена классификация стадий ХПН, которая получила широкое распространение (таблица 3).

Таблица 3

Классификация ХПН (С.И. Рябов, 2000)

Стадии	Фаза	Название	Лабораторные критерии		Форма	Группа	Показатели, мало зависящие от степени ХПН
			Креатинин, ммоль/л	фильтрация			
I	A	Латентная	Норма	Норма до 50 % от должной	Обратимая	0	Биохимические: мочевины, остаточный азот, азот, электролиты, КЩР Клинические: АД, анемия
	Б		до 0,13	50 % от должной			
II	A	Азотемическая	0,14–0,44	20–50 % от должной	Стабильная	1	
	Б		0,45–0,71	10–20 % от должной			
III	A	Уремическая	0,72–1,24	5–10 % от должной	Прогрессирующая	3	
	Б		1,25 и выше	Ниже 5 % от должной			

Изменения касаются величины креатинина крови 0,13 ммоль/л. В последнее время по данным некоторых авторов верхней границей креатинина считается величина 0,1 ммоль/л (100 мкмоль/л). В основу классификации положены клинико-биохимические маркеры.

Клиника ХПН

Ранние признаки: снижение аппетита, сухость и неприятный вкус во рту, тошнота, тяжесть в эпигастрии. Также типичны полиурия и никтурия, утомляемость, зябкость, инверсия сна (бессоница ночью и сонливость днем), кожный зуд, тонические судороги икроножных мышц. При тяжелой артериальной гипертензии нередко бывают головные боли и снижение зрения вплоть до полной слепоты.

При осмотре кожа желтушная с серым оттенком (вследствие анемии и «прокрашивания» урохромами), сухая (больные не потеют), тургор снижен, с геморрагиями и следами расчесов. Мышцы дряблые. Характерны артралгии и моноартриты вследствие вторичной подагры, интенсивные боли и резкая слабость в нижних конечностях (уремическая полинейропатия), поражение костей (остеодистрофия),

частые носовые кровотечения, одутловатость лица, запах аммиака изо рта (признак тяжелой уремии). Больные вялы, апатичны, медлительны в движениях, ответах на вопросы.

Поражение нервной системы. Ранние признаки уремической энцефалопатии: снижение памяти, способности к простым математическим действиям, инверсия сна.

При тяжелой уремии наступает уремическая кома. Другие варианты поражения ЦНС: отек мозга (при тяжелом гипертоническом кризе, гипергидратации, гипонатриемии), а также диализные энцефалопатии.

Уремическая периферическая полинейропатия проявляется синдромом «беспокойных ног», парестезиями, жжением в нижних конечностях. На поздней стадии развиваются парезы, часто необратимые.

Водно-электролитные нарушения. Полиурия с никтурией — ранний симптом ХПН. Развивается вследствие снижения концентрационной функции почек. При переходе консервативной стадии ХПН в терминальную резко нарушается водовыделительная функция: принудительная полиурия сменяется олигурией, легко развиваются гипергидратация и отечный синдром. Нарушается реакция на водную нагрузку с риском водной интоксикации.

Синдром потери натрия характерен для тубулоинтерстициальных поражений почек (поликистоз, аналгетическая нефропатия, пиелонефрит и хронический тубулоинтерстициальный нефрит), а также для старческой почки.

Гиперкалиемия — одно из наиболее частых и опасных для жизни проявлений ХПН. Способность почек к поддержанию нормальной концентрации калия крови длительно сохраняется и утрачивается лишь при снижении КФ ниже 15–20 мл/мин. Терминальная гиперкалиемия (уровень калия крови более 7 мэкв/л), требует срочного ГД. При тяжелой гиперкалиемии (более 7,5 мэкв/л) клетки теряют способность к возбудимости, что проявляется мышечными параличами, острой дыхательной недостаточностью, диффузным поражением ЦНС, брадикардией, атриовентрикулярной блокадой вплоть до полной остановки сердца.

Нарушение азотистого обмена. При ХПН стойкое увеличение уровня азотистых шлаков (креатинина, азота мочевины, мочевой кислоты) крови наблюдается при снижении КФ ниже 40 мл/мин. Из всех показателей азотистого обмена креатинин крови наиболее специфичен для диагностики ХПН. К клиническим проявлениям нарушений азотистого баланса, присоединяющимся на поздней стадии ХПН, от-

носят: уремический энтероколит, вторичную подагру, запах аммиака изо рта.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертония — одно из наиболее частых проявлений ХПН. Обнаруживается в консервативной стадии ХПН у 60–70 % больных, в терминальной стадии — у 90 %.

Объем-натрийзависимая (гиперволемическая) гипертония вследствие почечной задержки натрия и воды развивается в 95 % случаев почечной гипертонии. Такая гипертония поддается лечению путем удаления избытка соли и жидкости (диетой, салуретиками, ГД).

В 5 % при ХПН наблюдается более тяжелая гипертония, не исчезающая после нормализации объема циркулирующей крови (ОЦК) и натриевого баланса. Она вызвана активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — **ренинзависимая гипертония**. Этот вид гипертонии часто приобретает черты злокачественности с тяжелым поражением сосудов глазного дна, ЦНС, миокарда.

Перикардит при ХПН, как правило, присоединяется в терминальной стадии уремии. Проявляется шумом трения перикарда, болевым синдромом, расширением границ сердца при появлении выпота. Уремический перикардит требует срочного ГД.

Застойная сердечная недостаточность формируется при тяжелой уремии, вследствие уремической (диализной) кардиомиопатии. Клиника напоминает проявления тяжелого миокардита: расширение всех отделов сердца, ритм галопа, диффузные изменения ЭКГ, аритмии, левожелудочковая недостаточность.

Основными причинами аритмий при уремии служат кардиомиопатия, ИБС, нарушения обмена калия, кальция, натрия.

Тяжелые аритмии бывают как при гиперкалиемии, так и при гипокалиемии.

Поражение системы крови. Анемия развивается уже на ранней стадии ХПН. По мере прогрессирования ХПН частота выявления анемии возрастает. В консервативную стадию ХПН анемию обнаруживают в 60–80 % случаев, а в терминальную стадию ХПН — почти в 100 %. При ХПН уровень креатинина крови обратно пропорционален гематокриту, так как по мере сморщивания почек снижается почечный синтез эритропоэтина. Почечная анемия нормоцитарная, нормохромная.

Поражение органов желудочно-кишечного тракта. При далеко зашедшей уремии бывает анорексия, постоянная тошнота, рвота,

ксеростомия, стоматит, паротит. Наиболее тяжелые проявления уремии — эрозивные поражения ЖКТ (язвенный эзофагит, эрозивный гастрит, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагический энтероколит) — опасны массивными желудочно-кишечными кровотечениями.

СИНДРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Повышение АД является частым симптомом острого и хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициального нефрита. Артериальная гипертензия развивается при хронических первичных и вторичных гломерулонефропатиях, хронической почечной недостаточности различной этиологии. Диагностика и своевременное лечение АГ является важным фактором, определяющим прогноз течения заболевания. Нефрогенная артериальная гипертензия является самой частой симптоматической гипертензией и составляет 4–5 % всех артериальных гипертензий. По данным специализированных медицинских центров, удельный вес нефрогенной гипертензии в структуре артериальной гипертензии выше. Нефрогенная АГ классифицируется на ренопаренхиматозную и реноваскулярную с одно- и двусторонним поражением почек. Безусловно, данная классификация не может отвечать всем требованиям современной нефрологии. Например, при двухстороннем нефросклерозе генез АГ как ренопаренхиматозный, так и реноваскулярный; при ХПН, развивающейся как при поражении паренхимы почек, так и при стенозе почечных артерий, также развивается АГ. Таким образом, существуют и комбинированные формы нефрогенной гипертензии.

Артериальная гипертензия, возникающая при одностороннем патологическом процессе в почке:

- 1) ренинсекретирующие доброкачественные опухоли;
- 2) опухоли юкстагломерулярного аппарата;
- 3) аденокарцинома;
- 4) опухоль Вильмса;
- 5) гидронефроз;
- 6) рефлюкс-нефропатия;
- 7) туберкулез почек;
- 8) стеноз почечной артерии.

Артериальная гипертензия, возникающая при двухстороннем патологическом процессе в почках:

1) острые заболевания почек: гломерулярные и сосудистые поражения — 73 %; тубулоинтерстициальные поражения — 15 %, другие — 2 %;

2) хронические заболевания почек: гломерулярные, сосудистые и тубулоинтерстициальные поражения почек, поликистоз;

3) стеноз почечных артерий.

Из всех разновидностей нефрогенной артериальной гипертензии на долю ренопаренхиматозной формы приходится около 60 %, реноваскулярной — 30 %, и около 10 % объясняется коарктацией аорты. При этом при проведении реконструктивных операций на почечном сосудистом русле атеросклеротические сужения регистрируются примерно в 72,6 % случаев, фибромускулярная дисплазия — в 21,3 %, аневризмы почечных артерий — в 2,5 %, гипоплазия — в 1,2 %, тромбоз и эмболия — в 0,4 % случаев [Переверзев А.С., 1996].

Более подробно остановимся на диагностике вазоренальной гипертензии.

ДИАГНОСТИКА ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ВРГ)

1. Активность ренина плазмы.

Забор крови осуществляется в утренние часы натощак в положении больного сидя. Активность ренина плазмы повышена у 75 % больных с ВРГ.

2. Тест с каптоприлом.

После определения базального уровня ренина плазмы выполняют инъекцию каптоприла. В последующем регистрируется существенное повышение активности ренина у больных с ВРГ по сравнению с больными с эссенциальной гипертонией. Критериями диагностики ВРГ являются повышение активности ренина после введения каптоприла на 12 нг/мл/ч и более, абсолютное повышение активности ренина на 10 нг/мл/ч и более, относительное повышение активности ренина на 150 % и более, повышение активности на 400 % и более, если базисный уровень ренина был ниже 3 нг/мл/ч. Чувствительность метода — 74 %, специфичность — 89 %.

3. Определение активности ренина в почечных венах.

Используется при одностороннем поражении почки. Осуществляется определение активности ренина в плазме крови, взятой при кате-

теризации обеих почечных вен. В норме соотношение активности ренина с двух сторон находится в пределах 1:1–2:1, при ВРГ активность ренина в двух почечных венах отличается более чем в два раза. Тест чувствителен более чем в 50 % случаев.

4. Сцинтиграфия почек.

Чувствительность — 70 %, специфичность — 79 %.

5. Радионуклидная ренография с каптоприлом.

До и после введения каптоприла проводят ренографию. Снижение почечного кровотока и замедление выделения радиофармпрепарата отмечается при воздействии каптоприла при ВРГ. При одностороннем поражении асимметрия более чем на 40 % свидетельствует в пользу ВРГ. Чувствительность метода составляет 92 %, специфичность — 93 %.

6. Инфузионная экскреторная урография.

Чувствительность — 75 %, специфичность — 85 %.

7. Внутривенная дигитальная субтракционная ангиография.

Чувствительность — 88 %, специфичность — 90 %.

8. Магнитно-резонансная ангиография.

8 из 9 стенозов выявляются с помощью данной методики.

9. Ренография с физической нагрузкой.

Ренография проводится до и после выполнения больным комплекса физических упражнений. При ЭГ отмечается замедление выделения радиофармпрепарата, при ВРГ отмечается нормальный ответ на физическую нагрузку.

10. Ультразвуковое сканирование почечных артерий.

Удается визуализировать почечные артерии в 75–90 % случаев, помехой этому служат ожирение, метеоризм, спаечная болезнь, множественные почечные артерии.

СИНДРОМ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ

Наиболее распространенная форма болевого синдрома в нефрологии — это почечная колика.

Синдром почечной колики представляет собой сильнейшую схваткообразную боль в поясничной области, несколько ниже и сзади реберной дуги, распространяющуюся по ходу мочеточника и отдающую в мошонку, головку полового члена (у мужчин), бедро, половые

губы (у женщин). Возникает колика чаще без предвестников внезапно и заканчивается также внезапно. Иногда колике предшествуют неинтенсивные, тупые или периодические пульсирующие боли в поясничной области. Вынужденного положения, приносящего облегчения больному, нет. Колика сопровождается в разной степени выраженным психомоторным возбуждением, больной «лезет на стены». Нередко ей сопутствуют повышение АД (90 %), иногда с формированием гипертонического криза, брадикардии или тахикардии (95 %), тошнота (90 %), рвота (35 %), нарушение мочеиспускания (89 %). Это классическая картина почечной колики. Иногда наблюдаются вздутие живота, парез кишечника и детрузора мочевого пузыря с острой рефлекторной ишурией.

Причиной почечной колики в большинстве случаев является мочекаменная болезнь (40–50 %) с локализацией камня в мочеточнике (90–95 % всех случаев мочекаменной болезни), иногда она обусловлена тромбозом сосудов почки или обструкцией мочеточника сгустком крови или фибрина, отхождением «песка», перекрутом мочеточника при нефроптозе, острой компрессией мочеточника извне гематомой, абсцессом (редко) и другими факторами, остро нарушающими отток мочи [Вайнберг З.С., 1997]. Продолжительность почечной колики — от 2 до 4 часов, однако известны случаи, когда колика продолжалась около 12–15 часов и более, и наоборот, купировалась в течение нескольких десятков минут. Иррадиация боли в половые органы и уретру наблюдается в 35,3 % случаев, в бедро — в 14,4 %, в поясницу — в 12,6 %, в пах — в 11,2 %, в низ живота — в 10,2 %, на противоположную от патологического процесса сторону — в 5,6 %, в эпигастральную область — в 3,2 % [Шорох Г.П., 1960]. Значительно реже боль отдает в плечо, лопатку, грудную клетку, шею.

В диагностике почечной колики помогают правильно собранный анамнез заболевания, осмотр больного, минимальное объективное обследование и некоторые лабораторные и инструментальные процедуры.

Следует произвести ориентировочную поверхностную пальпацию живота с целью определения зон болезненности, признаков напряжения мышц передней брюшной стенки. В 95 % случаев явлений перитонизма не наблюдается, однако в 5 % случаев они выявляются в виде напряжения мышц передней брюшной стенки, положительных симптомов раздражения брюшины. Обязательным в данной ситуации является проведение дифференциальной диагностики с перитонитом

(таблица 4). Симптом поколачивания по пояснице обычно заменяется пальпацией с определением зон болезненности (в области перекреста XI, XII ребер с *m. erector spinae*) или легким поколачиванием ребром ладони. Следует заметить, что симптом поколачивания по поясничной области резко положителен при почечной колике в 76 %, положителен — в 22,2 %, отрицателен — в 1,8 % случаев [Вайнберг З.С., 1997].

Таблица 4

Дифференциальная диагностика перитонизма при почечной колике от перитонита

Критерии	Перитонизм при почечной колике	Перитонит
Возникновение боли	Обычно внезапное	Чаще постепенное
Анамнез болезни	Заболевания мочевых путей: часто мочекаменная болезнь	Часто — заболевания органов брюшной полости
Психическая сфера	Психомоторное возбуждение	Апатия, ипохондрия, депрессия
Положение	Больной лежит, сидит, стоит	Больной лежит ¹
Вынужденное положение	Отсутствует	Часто: лежа на боку с приведенными к животу бедрами
Симптомы раздражения брюшины	Положительны, не выражены, нестойки	Положительны, стойки, часто выражены
Признаки пареза кишечника	Часто — стул регулярный. При аускультации шум перистальтики определяется	Запор. Шум перистальтики быстро исчезает
Симптом поколачивания по пояснице	Практически всегда положительный, отмечаются зоны гиперестезии в поясничной области	Чаще отрицательный ² , но бывает положительный при панкреатите, холецистите, иногда гепатите, других процессах
Расстройства мочеиспускания	Часто	Редко
АД	Часто повышено	Снижено, нормальное или повышено
Частота сердечных сокращений	Брадикардия, реже тахикардия	Тахикардия, нормо- или брадикардия
Признаки внутреннего кровотечения	Крайне редко ³	Часто

Макроскопические изменения мочи	Часто гематурия, иногда сгустки крови, мутная моча с хлопьевидным осадком (пиурия), конкремент в моче ¹	Часто моча не изменена, иногда — мутная с хлопьевидным осадком
Микроскопические изменения мочи	Часто эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, соли	Часто без изменений, может отмечаться эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия ²
Общий анализ крови	Примерно в половине случаев — лейкоцитоз, иногда сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ	В большинстве случаев — лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ
Обзорная рентгенограмма брюшной полости (обзорная урограмма) в положении стоя	Возможна визуализация рентгенконтрастного конкремента в мочеточнике: увеличение размеров почки	Возможно выявление признаков свободного газа под куполом диафрагмы, чаш Клойбера
Экскреторная урография	Возможно выявление рентгеннегативных конкрементов, симптома «указующего перста», гидронефроза, расширения мочеточника выше места обструкции, изменения топики мочеточника при сдавлении гематомой, абсцессом, изгиб или стриктура мочеточника	Без патологии, возможно выявление конкрементов, аномалий развития мочевых путей и др. без признаков обструкции, как сопутствующей патологии
УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства	Характерно увеличение размеров почки, пиелокаликотазии, расширение начального сегмента мочеточника, иногда визуализация конкремента, сгустков крови в виде экзогенных образований в мочевом пузыре	Иногда полостные образования печени, поджелудочной железы, конкременты желчного пузыря с утолщением его стенки, признаки свободной жидкости в полости брюшины и т. д.

Примечания:

¹ При прободении язвы задней стенки желудка в сальниковую сумку в начальной стадии перитонита возникает симптом «ваньки-встаньки», когда больной занимает положение сидя, а в положении лежа боль усиливается;

² Бывает положительным при панкреатите, холецистите, иногда гепатите, других процессах;

³ Встречается при перфорации конкрементом мочеточника, при наличии кровотечения с образованием забрюшинной гематомы, сдавливающей мочеточник и вызывающей колику;

⁴ При возникновении колики больной обязательно должен собирать мочу в посуду и сохранить ее для осмотра врачом; иногда в моче можно обнаружить конкремент, вышедший при мочеиспускании, который стал причиной колики;

⁵ Возможна при: 1) вовлечении в воспалительный процесс органов мочевой системы — при тазовом расположении аппендикса при его воспалении, последнее переходит на мочевой пузырь, вызывая локальное воспаление его стенки; 2) развитии токсической нефропатии на фоне выраженной интоксикации; 3) наличии сопутствующей патологии мочевых путей.

Примерно в 25 % случаев почечная колика протекает с гастроинтестинальными симптомами, при этом в подавляющем большинстве случаев симулирует клинику острого аппендицита, реже язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, острого холецистита, острого панкреатита, воспалительных заболеваний органов малого таза, непроходимости кишечника, расслоения аневризмы брюшной аорты, грыжи межпозвоночного диска. С целью дифференциальной диагностики аппендицита и почечной колики широко применяют новокаиновую блокаду семенного канатика или круглой связки матки по М.Д. Лорину-Эпштейну. В случае почечной колики эта процедура приводит к облегчению страдания или купированию колики. При аппендиците обезболивающего эффекта блокады не отмечается. Однако следует учесть, что отсутствие эффекта от блокады не исключает почечной колики.

Безусловно, существует и много других отличий клиники почечной колики от аппендицита, но, несмотря на это, немалая часть аппендэктомий является необоснованной и производится при невозможности увидеть истинную причину болевого синдрома — почечную колику.

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС-СИНДРОМ)

Определение. ДВС-синдром — это неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и др.), образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбгеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению

вторичных профузных кровотечений [Баркаган З.С., 1988]. Этот синдром может встречаться у больных с тяжелым иммунопатологическим поражением почек, при сепсисе и уремии.

Классификация. ДВС-синдром может развиваться вследствие следующих патологических состояний и воздействий (по данным З.С. Баркагана, 1988, с сокращениями):

1. Инфекции, особенно генерализованные, и септические состояния (бактериемия, вирусемия), в том числе при абортах, во время родов, длительной катетеризации сосудов и т. д. При септическом шоке острый ДВС-синдром регистрируется в 100 % случаев.

2. Все виды шока — травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный, септический и др.

3. Травматические хирургические вмешательства (особенно при злокачественных новообразованиях, операциях на паренхиматозных органах, использовании аппаратов искусственного кровообращения, протезирования сосудов и внутрисосудистых вмешательствах). Факторы, ведущие к резкому учащению ДВС: кровотечение, коллапс, массивные трансфузии крови.

4. Все терминальные состояния (ДВС регистрируется при них в 100 % случаев), остановка сердца с реанимационными мероприятиями.

5. Острый внутрисосудистый гемолиз и цитолиз, в том числе при несовместимых трансфузиях и многих видах «кризовых» гемолитических анемий (серповидноклеточной, при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.).

6. Акушерская патология — преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, предлежание плаценты, эмболизм околоплодными водами, внутриутробная гибель плода и др. При этих состояниях выраженный ДВС регистрируется в 20–35 % случаев, но резко учащается у женщин с предшествующим поздним токсикозом беременности, при инфицировании околоплодных вод, кесаревом сечении, обильных кровотечениях гипотонического генеза, интенсивном массаже матки. Изредка ДВС развивается и при нормальных родах.

7. Опухоли, особенно гемобластозы; лейкозы, протекающие с полиглобулией и гипертромбоцитозом (эритремия) или синдромом повышенной вязкости (миелома, болезнь Вальденстрема); рак легкого, печени, поджелудочной и предстательной желез, почки и др. При острых лейкозах этот синдром на разных этапах болезни развивается у

33–45 % больных, а при промиелоцитарном лейкозе — у подавляющего большинства больных.

8. Деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и других органах.

9. Термические и химические ожоги, химические ожоги пищевода и желудка, особенно с выраженным гемолизом.

10. Иммунные и иммунокомплексные болезни, в том числе системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, геморрагический васкулит Шенлейна — Генوخа, гломерулонефриты и др.

11. Аллергическая реакция лекарственного и иного генеза.

12. Гемолитико-уремический синдром.

13. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц) — осложняется ДВС-синдромом в 20–25 % случаев.

14. Обильные кровотечения.

15. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови; введения гемопрепаратов, содержащих активированные факторы свертывания, и др.

16. Наложение перитонеального шунта.

17. Отравления гемокоагулирующими змеиными ядами.

18. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциал, особенно при комбинированном их применении (β -адреностимуляторы, синтетические прогестины, Е-АКК и другие ингибиторы фибринолиза).

19. Неправильное применение фибринолитиков и антикоагулянтов в дозах, вызывающих истощение резерва антитромбина III и фибринолитической системы.

20. Лечение препаратами дефибринирующего действия — арвином, анкродом, дефибразой, рептилазой и др. (терапевтический ДВС-синдром).

21. Затяжные гипоксии (в том числе с применением длительной искусственной вентиляции).

22. Множественные и гигантские ангиомы (типа Казабаха — Мерритта).

Течение ДВС-синдрома может быть молниеносным, острым, затяжным, рецидивирующим, хроническим и латентным. В развитии ДВС-синдрома выделяют стадии:

1) стадия I — гиперкоагуляции;

2) стадия II — коагулопатии и тромбоцитопении;

- 3) стадия III — глубокой гипоксагуляции;
- 4) стадия IV — восстановительная (при неблагоприятном течении — стадия терминальная).

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепаторенальный синдром представляет собой совокупность функциональных почечных расстройств, возникающих как следствие портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Согласительная конференция Международного Асцит-клуба разработала критерии диагностики гепаторенального синдрома [Arroyo V. et al., 1996]. Выделены пять главных и пять дополнительных критериев синдрома.

Главные критерии:

- 1) хроническая или острая патология печени с явной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией;
- 2) креатинин крови более 1,5 мг% (130 мкмоль/л) или 24-часовой клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- 3) отсутствие избыточных потерь жидкости (ренальных или гастроинтестинальных), шока, бактериальной инфекции или недавнего использования нефротоксических лекарственных средств;
- 4) нет существенного улучшения почечной функции после отмены диуретиков или вливания 1,5 л солевого кровезаменителя (уменьшение креатинина сыворотки до 1,5 мг% или повышение клиренса креатинина до 40 мл/мин);
- 5) протеинурия меньше 500 мг/сут и нет УЗ-доказательств обструктивной уропатии или паренхиматозного заболевания почек.

Дополнительные критерии:

- 1) объем мочеотделения менее 500 мл/сут.;
- 2) Na мочи более 10 ммоль/л;
- 3) осмолярность мочи больше осмолярности плазмы;
- 4) количество эритроцитов в моче менее 50 в большом поле;
5. На сыворотки крови менее 130 ммоль/л.

Поставить синдром можно только при наличии главных критериев, отсутствие которых даже при наличии дополнительных критериев не позволяет думать о гепаторенальном синдроме. Дополнительные критерии лишь дополняют диагноз, поскольку практически всегда присутствуют при данном синдроме.

Существуют предикторы гепаторенального синдрома, т. е. те факторы, наличие которых часто ассоциируется с его развитием.

Предикторы гепаторенального синдрома у больных, страдающих циррозом печени:

- 1) печень не увеличена;
- 2) эпизоды асцита;
- 3) истощение больного;
- 4) снижение СКФ;
- 5) повышение креатинина сыворотки крови;
- 6) гиперкалиемия и/или гипонатриемия;
- 7) низкая экскреция натрия с мочой;
- 8) низкая осмолярность плазмы;
- 9) высокая осмолярность мочи;
- 10) низкое АД;
- 11) высокий уровень ренина плазмы крови;
- 12) высокий уровень норадреналина в плазме крови;
- 13) наличие варикозных вен пищевода;
- 14) уменьшенное выделение мочи после водной нагрузки.

В основе гепаторенального синдрома лежат расстройства гемодинамики в виде системной вазодилатации, что приводит к массивному выбросу в кровоток вазоконстрикторных субстанций (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение выработки антидиуретического гормона, эндотелина) и развитию вазоконстрикции сосудов почек. Поражение почек можно рассматривать как вариант ОПН, однако без структурных нарушений нефрона.

Выделяют два типа гепаторенального синдрома. Первый тип характеризуется быстрым нарастанием мочевины и креатинина (в течение дней, недель), стремительным снижением СКФ. При втором типе отмечается медленное снижение СКФ; развивается на фоне изначально сохранной функции почек. Несмотря на то, что второй тип гепаторенального синдрома развивается медленнее, продолжительность жизни таких больных немногим отличается от таковой при первом типе. При гепаторенальном синдроме средняя выживаемость составляет 1,7 недель. Таким образом, гепаторенальный синдром является исходом тяжелого поражения печени и наблюдается примерно у 10 % больных с циррозом печени на первом году развития цирроза, у 40 % больных — на пятом году болезни.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под паранеопластическим синдромом следует понимать патологическое состояние, возникающее в ответ на развитие злокачественной опухоли и обусловленное непрямым иммуноопосредованным влиянием опухоли и продуктов ее распада на органы и ткани организма. Прямое влияние опухоли проявляется компрессией и прорастанием окружающих тканей, интоксикацией, возникающей при попадании в кровоток продуктов распада опухоли, а также изменениями обмена веществ при инкреции гормонально активной опухолью гормонов. Непрямое действие реализуется посредством активизации иммунопатологических реакций.

Одна из наиболее известных в нашей стране классификаций паранеопластического синдрома следующая [Тареев Е.М. и соавт., 1983]:

1) ревматические и близкие к ним заболевания (дерматомиозит, ревматоидный артрит, СКВ, полисерозит, геморрагический васкулит, тиреоидит Хашимото, выраженная лекарственная непереносимость с лекарственным шоком);

2) костно-суставно-связочные поражения (гипертрофическая остеоартропатия, синдром «барабанных палочек», артропатии, тендовагиниты);

3) мышечные поражения (миопатии, миалгии);

4) поражение кроветворной и лимфатической систем (флеботромбозы, тромбоцитоз, лимфоаденопатия);

5) другие паранеопластические синдромы (нефротический синдром в связи с амилоидозом или нефритом, лихорадка).

Данную классификацию можно дополнить еще тремя пунктами:

6) кожные поражения (болезнь Bowen — интраэпителиальная сквамозная карцинома, болезнь Pager — экзема сосков молочных желез, acanthosis nigricans, узловатая эритема, гиперкератоз, ихтиоз, витилиго, алопеция, синдром Peutz — Jeghers, эксфолиативный дерматит);

7) нервно-мышечные поражения (церебеллярная дегенерация, сенсорная нейропатия, лимбический энцефалит, опсоклонус/миоклонус, опухоль-ассоциированная ретинопатия, моторная нейропатия, миастения gravis, миастенический синдром Lambert — Eaton);

8) интестинальные поражения (ахалазия пищевода, интестинальная псевдообструкция).

Выделяются следующие варианты поражения почек при опухолевых заболеваниях [Мухин Н.А. и соавт., 1986; Тареева И.Е., 2000]:

- 1) амилоидоз;
- 2) нефропатия по типу гломерулонефрита (паранеопластическая нефропатия);
- 3) метаболический ацидоз и алкалоз;
- 4) нарушение обмена электролитов с развитием нефрокальциноза и гипокалиемической почки;
- 5) нарушение обмена мочевой кислоты с обструкцией почечных канальцев уратами или развитием интерстициального нефрита;
- 6) токсическое действие белка Бенс-Джонса или закупорка им канальцев почек;
- 7) лизоцимурия.

Можно констатировать, что примерно 40 % больных при паранеопластическом синдроме направляются на госпитализацию с лихорадкой неясного генеза, у 60 % госпитализируемых больных отмечаются проявления диффузных заболеваний соединительной ткани. Паранеопластические поражения почек часто сочетаются с другими проявлениями этого синдрома: с лихорадкой (46,4 %), остеоартропатией (10 %); артритами (7,1 %); лимфоаденопатией (7,1 %), а также тромбофлебитами, трофическими расстройствами, анемией [Мухин Н.А. и соавт., 1986].

При подозрении на паранеопластическую нефропатию выполнение нефробиопсии позволяет установить частоту встречаемости разных морфологических вариантов гломерулонефритов (таблица 5).

Таблица 5

**Морфологические изменения в почках (в %)
при паранеопластической гломерулопатии
(по Н.А. Мухину и соавт., 1986, P.M. Costa, 1974)**

Морфологический вариант нефрита	Costa P.M.	Мухин Н.А.
Мембранозный	89	25
Лобулярный	5,5	—
Мембранозно-пролиферативный	—	31,2
Мезангиопролиферативный	—	37,5
Фибропластический	—	6,3
«Минимальные» изменения	5,5	—

У врачей существует целый ряд догм, сформировавшихся от недостаточной освещенности и разработанности вопросов диагностики паранеопластического синдрома. Однако некоторые вопросы имеют ответы и могут быть усвоены как аксиомы. Ниже приведены некото-

рые из них, имеющие большое значение в диагностике синдрома:

1. Можно ли по паранеопластической реакции предположить топику опухоли?

Ответ: Нет.

2. Можно ли судить о стадии опухоли по наличию паранеопластической реакции?

Ответ: Нет.

3. Можно ли по степени выраженности паранеопластического синдрома судить о стадии опухоли?

Ответ: Нет.

4. Всегда ли обратим паранеопластический синдром после эрадикации опухоли?

Ответ: Возможно полное обратное развитие. Однако в ряде случаев иммуноопосредованный процесс сохраняется.

5. Требуется ли самостоятельного лечения паранеопластический синдром?

Ответ: Да.

6. Соотносится ли прогрессирование паранеопластического синдрома с прогрессированием опухоли?

Ответ: Да.

7. В каком проценте случаев доказанному диагнозу малигнизации предшествовала паранеопластическая реакция?

Ответ: В 90–95 % случаев.

СИНДРОМ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ И СИНДРОМ ПОЗИЦИОННОГО СДАВЛЕНИЯ

Синдром длительного раздавливания (краш-синдром, миоренальный синдром, синдром Байуотерса) представляет собой патологический процесс, формирующийся вследствие декомпрессии конечности после длительного ее сдавливания, сопровождающийся развитием миоглобинурической почки (ОПН).

Во время длительной компрессии конечности происходит травматическое и ишемическое повреждение сосудов, мышц, нервов и в меньшей степени других мягких тканей, сопровождающееся попаданием в сосудистое русло продуктов клеточного распада (миоглобина, тканевого тромбопластина и т. д.). После декомпрессии и восстановления кровотока в поврежденной конечности продукты распада устремляются в кровоток, вызывая формирование ОПН.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют три периода в клиническом течении синдрома длительного раздавливания [Кузин М.И., 1978].

I период наблюдается от 24 до 48 часов после освобождения конечности от сдавления. Характерны признаки травматического шока: боль, эмоциональный стресс, последствия плазмо- и кровопотери. Возможно развитие гемоконцентрации, патологических изменений в моче, повышение остаточного азота крови. Регистрируется светлый промежуток, который наблюдается после оказания медицинской помощи как на месте происшествия, так и в лечебном учреждении. Однако состояние пострадавшего вскоре начинает вновь ухудшаться, и развивается II период, или промежуточный.

II период, промежуточный: с 3–4 по 8–12 дни — формирование острой почечной недостаточности. Отек пораженной конечности продолжает нарастать, образуются пузыри, кровоизлияния. Конечности приобретают такой же вид, как при анаэробной инфекции. При исследовании крови обнаруживается прогрессирующая анемия, гемоконцентрация сменяется гемодилюцией, уменьшается диурез, растет уровень остаточного азота. Если лечение оказывается неэффективным, развиваются анурия и уремическая кома. Летальность достигает 35 %.

III период, восстановительный: начинается обычно с 3–4 недели болезни. На фоне нормализации функции почек, положительных сдвигов в белковом и электролитном балансе остаются тяжелыми изменения со стороны пораженных тканей. Это обширные язвы, некрозы, остеомиелит, гнойные осложнения со стороны суставов, флебиты, тромбозы и т. д. Нередко именно эти тяжелые осложнения, которые подчас заканчиваются генерализацией гнойной инфекции и приводят к летальному исходу.

Существует четыре клинические формы синдрома длительного раздавливания: легкая (длительность сдавления сегментов конечности не превышает 4 часов), среднетяжелая (сдавление в течение 6 часов), тяжелая форма (возникает вследствие сдавления всей конечности, чаще бедра и голени, в течение 8 часов, отчетливо проявляются симптоматика почечной недостаточности и гемодинамических расстройств), крайне тяжелая форма (развивается, если сдавлению подвергаются обе конечности в течение 6 часов и более; пострадавшие умирают от ОПН в течение первых 2–3 суток).

Помимо синдрома длительного раздавливания, выделяют еще целый ряд синдромов рабдомиолиза, среди которых синдром позиционного сдавления, синдром мышечно-фасциального компартмента, прямое повреждение мышц, а также повреждение вследствие электротравмы, отморожения и ожога. Схематически рассмотрим синдром позиционного сдавления (схема 2).



Схема 2. Этиология и патогенез синдрома позиционного сдавления
(Б.Д. Комаров, И.И. Шиманко, 1984)

Безусловно, синдромы позиционного сдавления и длительного раздавливания отличаются. Ниже приведена таблица 6, где отражены основные отличия этих патологических состояний.

Таблица 6

**Отличительные особенности синдрома позиционного сдавления и синдрома длительного раздавливания
(Б.Д. Комаров, И.И. Шиманко, 1984)**

Признаки	Синдром позиционного сдавления	Синдром длительного раздавливания
Причины развития	Наркотическое и токсическое воздействие, кома, позиционная компрессия	Раздавливание, декомпрессия
Частота возникновения	Непостоянно	Постоянно
Проявления травмы	Отсутствие болевого шока. На фоне токсической и наркотической комы и охлаждения — коллапс; после выхода из комы — умеренная болезненность, онемение и гипостезия тканей	Резкое болевое раздражение при раздавливании, турникетный и болевой шок после декомпрессии, выраженные и стойкие гемодинамические нарушения (коллапс, нарушение центральной гемодинамики)
Локальные изменения	Очаговые некрозы, фликтены; медленно развивающийся, но выраженный отек тканей, медленно нарастающая плазмопотеря; отсутствие выраженного сгущения крови	Выраженная деструкция тканей с механическим разрушением, лизисом; после декомпрессии — раннее и быстрое развитие умеренного отека тканей; быстро нарастающая плазмопотеря, выраженное сгущение крови
	Миоренальный синдром Пигментный нефроз	
	Токсическая почка	Шоковая почка
	ОПН-олигурия	
Лабораторные показатели	Менее выражена гиперазотемия, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия и анемия	Резко выраженные и быстро нарастающие нарушения гомеостаза (гиперазотемия, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия), выраженная анемия
	ОПН-полиурия	
Течение	Осложнения нечасты	Тяжелое клиническое течение, частые осложнения (гангрена, абсцессы, пневмония, перитониты)
Своевременная диагностика	Редко	Не представляет трудностей

Правильная и быстрая диагностика, а также слаженные и четкие действия по оказанию первой медицинской и врачебной помощи определяют успешный прогноз течения этих синдромов.

Безусловно, далеко не все синдромы освещены в данном разделе книги, были выбраны наиболее распространенные из них.

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ГЛАВЕ

АГ — артериальная гипертензия

ВРГ — вазоренальная гипертония

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

КЩР — кислотно-щелочное равновесие

НС — нефротический синдром

ОПН — острая почечная недостаточность

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЭГ — эссенциальная гипертония

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Для нефротического синдрома характерно все, кроме:

- а) анемии;
- б) гиперхолестеринемии;
- в) отеков;
- г) массивная протеинурии.

2. Для какого заболевания характерна поллакиурия?

- а) рак почки;
- б) цистит;
- в) амилоидоз почек;
- г) гломерулонефрит.

3. Повышение мочевой кислоты в моче характерно для:

- а) пиелонефрита;
- б) гломерулонефрита;
- в) подагры;
- г) сахарного диабета.

4. Эклампсия осложняет течение одного из нижеперечисленных заболеваний:

- а) острый гломерулонефрит;
- б) острый пиелонефрит;
- в) хронический гломерулонефрит;
- г) хронический пиелонефрит.

5. Для какого клинического варианта хронического гломерулонефрита характерно повышение артериального давления?

- а) латентного;
- б) нефротического;
- в) смешанного.

6. Появление тонических и клонических судорог характерно для:

- а) уремии;
- б) почечной колики;
- в) почечной эклампсии.

7. Какой симптом не характерен для хронической почечной недостаточности?

- а) тошнота, рвота;
- б) кожный зуд;
- в) кровохарканье;
- г) полиурия;
- д) сухость во рту;
- е) жажда.

8. К развитию ХПН приводят следующие заболевания:

- а) острый гломерулонефрит;
- б) острый пиелонефрит;
- в) хронический гломерулонефрит;
- г) геморрагический цистит.

9. Для какого заболевания характерна бактериурия?

- а) гломерулонефрит;
- б) рак почки;
- в) пиелонефрит.

10. Для какого заболевания характерна оксалатурия?

- а) пиелонефрит;
- б) поликистоз почек;
- в) пиелонефрит;
- г) мочекаменная болезнь.

11. Какими причинами обусловлены гемодинамические нарушения при остром гломерулонефрите?

- а) гиперрениемией и спазмом сосудов;
- б) гиперволемией и повышением концентрации простагландинов;
- в) гиперволемией, задержкой натрия и воды.

12. Что включает в себя классическая триада симптомов острого гломерулонефрита?

- а) отеки, гипертония, сердцебиение;
- б) отеки, одышка, гематурия;
- в) отеки, гипертония, гематурия.

13. С чем могут быть связаны боли в области поясницы при ост-

ром гломерулонефрите?

- а) с набуханием почек;
- б) с апостематозными изменениями паренхимы почек;
- в) с наличием конкрементов в мочевыводящей системе;
- г) с ишемическим инфарктом почки.

14. Какой показатель не относится к диагностическим критериям «нефротического синдрома»?

- а) гиперхолестениемия;
- б) протеинурия более 3,5 г/сутки;
- в) гипергаммаглобулинемия;
- г) гипоальбуминемия.

15. Какой признак помогает отличить нефротический вариант гломерулонефрита от сердечных отеков (застойные почки)?

- а) суточная протеинурия более 3,5 г;
- б) увеличение печени;
- в) локализация отеков на нижних конечностях и крестце.

16. Назовите признак, характерный для уремического перикардита?

- а) боли в области сердца;
- б) повышение температуры тела;
- в) шум трения перикарда;
- г) накопление геморрагической жидкости в полости перикарда.

17. Самым достоверным признаком ХПН является:

- а) олигурия;
- б) анемия;
- в) гиперкалиемия;
- г) артериальная гипертензия;
- д) повышение уровня креатинина крови.

18. При остром гломеруло-

нефрите справедливы утверждения:

- а) наиболее частой формой болезни является нефротическая;
- б) в начальном периоде артериальная гипертензия развивается у всех больных;
- в) все перечисленное верно;
- г) все перечисленное неверно.

19. Что характерно для гипернефромы?

- а) гематурия;

- б) полицитемия;
- в) лихорадка;
- г) метастазы в кости и легкие;
- д) лейкоцитурия.

20. Что наиболее характерно для тромбоза почечных вен?

- а) артериальная гипертензия;
- б) лейкоцитурия;
- в) лихорадка;
- г) протеинурия;
- д) приступ болей в пояснице и гематурия.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1. а	5. в	9. в	13. а	17. д
2. б	6. в	10. г	14. в	18. г
3. в	7. в	11. в	15. а	19. д
4. а	8. в	12. в	16. в	20. д

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия: Справочное руководство по диагностике и лечению. М.: «Ремедиум», 1999.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: «Медицина», 1988.
3. Батюшин М.М. Нефрология. Основы диагностики / Под ред. проф. В.П. Терентьева. Серия «Медицина для Вас». Ростов н/Д: «Феникс», 2003. С. 322–357.
4. Ганджа И.М., Децик Ю.И., Пелешук А.П. и др. Редкие и атипичные синдромы и заболевания в клинике внутренних болезней / Под ред. И.М. Ганджи. Киев: «Здоров'я», 1983.
5. Гринштейн Ю.И. Диагностика и лечение гломерулонефритов. Красноярск, 1995. 75 с.
6. Гринштейн Ю.И. Васкулиты. Красноярск: ИПК «Платина», 2001. 224 с.
7. Неотложная помощь в терапии и кардиологии. Методическое

руководство / Под ред. проф. Ю.И. Гринштейна. Красноярск, 2004. С. 142–143.

8. Кулаков Г.Н. Острая почечная недостаточность // *Болезни почек / Под ред. С.И. Рябова*. Л.: «Медицина», 1982.

9. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Будапешт: Академия наук Венгрии, 1987. Т. 1, 2.

10. Маждраков Г., Попов Н. *Болезни почек*. София, 1980.

11. Меньшиков В.В. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*. М.: «Медицина», 1987.

12. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н., Невраева О.Г. и др. Паранеопластические поражения почек // *Терапевтический архив*. 1986. № 8.

13. *Нефрология: Руководство / Под ред. И.Е. Тареевой*. М.: «Медицина», 1995. Т. 1.

14. *Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой*. М., 2000. 426 с.

15. *Руководство по урологии / Под ред. Л. Липшульца, И. Клеймана*. СПб.: «Питер», 2000.

16. *Рябов С.И. Нефрология*. СПб.: «Спецлит», 2000.

17. Шейман Дж. А. *Патофизиология почки / Пер. с англ*. М.: «Восточная книжная компания», 1997. 224 с.

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ НЕФРОСКЛЕРОЗ (ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ НЕФРОПАТИЯ)

В.В. Шабалин, Ю.И. Гринштейн

ВВЕДЕНИЕ

Почки играют ключевую роль в патогенезе эссенциальной гипертонии (ЭГ), являясь, с одной стороны, одним из важнейших органов-мишеней, а с другой — с самого начала принимая участие в формировании повышенного артериального давления (АД). Это обстоятельство дало основание L. Ruilore и J. Rodicio образно назвать их «виновником» и «жертвой» одновременно [58].

В 1914 г. F. Volgard выделил гипертензиогенную («первично сморщенные почки») и воспалительную форму повреждения почек («вторично сморщенные почки»). В 1919 г. Теодор Фар обозначил поражение почек при ЭГ как «доброкачественный нефросклероз». Позднее были описаны морфологические особенности «злокачественного нефросклероза» [1, 5, 6]. Однако на практике к биопсийной верификации данного осложнения гипертонии прибегают крайне редко, в связи с чем более уместным представляется клинический термин «гипертензивная нефропатия» (ГНП) [68].

Немного статистики

Имеется немало доказательств в пользу того, что АД представляет из себя независимый фактор риска развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). Так, M. Klag и соавт. [37] в исследовании MRFIT после проспективного 16-летнего наблюдения

за группой из 332 544 человек выявили, что относительный риск развития ТПН у лиц с артериальным давлением $> 210/120$ мм рт. ст. составил 22,1 по сравнению с имеющимся оптимальным уровнем АД ($< 120/80$ мм рт. ст.). Почки оказываются чрезвычайно чувствительными даже к минимальному отклонению уровня АД от оптимального ($< 120/80$ мм рт. ст.). К примеру, в проспективном исследовании с длительностью наблюдения 20 лет, включавшем в себя 23 534 лиц обоего пола, M. Naoum и соавт. [30] обнаружили, что уже при так называемом нормальном уровне АД ($120-129/80-84$ мм рт. ст.) относительный риск развития ТПН возрастает до 3,0 у женщин и 1,4 у мужчин; при «высоком нормальном» ($130-139/85-89$) данный показатель составляет 3,8 для женщин и 3,3 для мужчин, а при I степени АГ он достигает 6,3 и 3,0 для женщин и мужчин соответственно.

Однако удивительным является тот факт, что если гистологические изменения, соответствующие понятию гипертензивной нефропатии, могут быть обнаружены у многих пациентов с АГ, то переход процесса в прогрессирующую почечную недостаточность отмечается менее чем у 2 % больных [37]. В то же самое время широкая распространенность гипертонической болезни (достигающая в развитых странах 20–40 % общей популяции) способствует тому факту, что на долю гипертонии среди причинных факторов ТПН, требующей подключения заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), приходится 25,8 % всех случаев в США [24], 21 % — в Латинской Америке [45], 27 % — в Италии, 21 % — во Франции; средние показатели по Европе составляют 12 % [20], Австралии — 9 % [75]. Примечательно, что на этом фоне относительно скромны удельный вес пациентов с гипертоническим нефроангиосклерозом, находящихся на заместительной терапии, в Белоруссии — 8,2 %, в Польше — 5,4 %, в Хорватии — 3,8 %, в Чехии — 3 % (данные 1998 г.) [60].

Этот факт кажется парадоксальным, поскольку эффективный фармакологический контроль АД в экономически развитых странах Запада в последние десятилетия привел к значительному сокращению частоты злокачественных форм АГ и кардиоваскулярной смертности, связанной с гипертонией [23, 28]. Некоторые авторы видят объяснение данному феномену в том, что эффективная антигипертензивная терапия, снижая кардиоваскулярную смертность, увеличивает продолжительность жизни, тем самым удлиняет период времени, достаточный для формирования гипертонического нефросклероза и

терминальной почечной недостаточности [17]. Поскольку адекватность антигипертензивной терапии в России еще далека от идеальной (по некоторым данным, не более 8 % [4]), то это дает все основания ожидать схожие тенденции и в нашей стране. С другой стороны, Y. Seedat, отмечая, что улучшение в лечении гипертонии не привело к снижению частоты ТПН, делает предположение, что иные факторы, помимо повышенного АД, оказывают влияние на прогрессирование нефросклероза, в том числе неоптимальный спектр используемых лекарственных препаратов [65].

Патогенез

Патогенез гипертензивной нефропатии и ее эволюции в терминальную почечную недостаточность остаются предметом дискуссий.

Тем не менее, в качестве основных патогенетических механизмов гипертензивной нефропатии рассматриваются следующие:

1) ишемические нарушения вследствие сужения или обструкции прегломерулярных сосудов;

2) увеличение внутривисочкового давления как вследствие прямой передачи избыточного системного АД, так и вследствие нарушенной локальной ауторегуляции почечного кровотока (теория гиперфилтратии);

3) в последнее время повышенное внимание уделяется важности тубулоинтерстициального воспалительного компонента.

Длительное время приоритет отдавался ишемическому фактору, поскольку изменения в прегломерулярном артериальном русле («артериальный блок» [5]) приводят к ухудшению кровотока в различных структурах почек с нарастающей ишемией и гипоксией со всеми вытекающими отсюда последствиями. При этом важнейшим патогенетическим механизмом при ишемическом повреждении считается не только гипоксия, но и чрезмерная активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — «рениновый стресс» [7].

Универсальная гемодинамическая теория (теория гиперфилтратии) прогрессирования нефропатий была предложена В. Brenner и соавт. в начале 80-х годов, которые придали исключительно важное значение такому механизму, как внутривисочковая гипертензия, которая, независимо от первичного этиологического фактора, в конечном итоге приводит к формированию ТПН [12–14]. Сущность этой теории состоит в том, что повышение интрагломерулярного давления приводит к возникновению состояния гиперфилтратии в каждом от-

дельно взятом клубочке, что, в свою очередь, вызывает нарушение барьерной функции гломерулярного фильтра и избыточной ультрафильтрации плазменных белков. Последние пропитывают различные структуры почек и индуцируют развитие нефросклероза. Уменьшение вследствие этого общей функционирующей массы почек приводит к компенсаторному увеличению кровотока в оставшихся жизнеспособных клубочках, т. е. к еще большему повышению в них гидростатического давления. Таким образом, замыкается порочный круг, способствующий формированию в конечном итоге ТПН. При этом, что особенно важно, степень внутриклубочковой гипертензии не обязательно соответствует уровню системного АД.

Механизм тубуло-интерстициального воспаления при гипертензивной нефропатии, активно обсуждаемый в последние годы, логично вытекает из гемодинамической теории М. Brenner, поскольку альбумин (а также иные плазменные белки), фильтрующиеся в избыточном количестве через гломерулярный фильтр в условиях повышенного внутриклубочкового давления, способны повреждать канальцевый эпителий, индуцировать интерстициальное воспаление и интерстициальный склероз [8, 15, 32].

Существенно переработав и дополнив предложенную Р. Ruggenenti и соавт. (1999), а также М. Brenner (2002), схему общего механизма прогрессирования нефропатий, мы попытались изобразить возможную патогенетическую взаимосвязь повышения системного АД, клубочковой гипертензии, избыточной трансгломерулярной фильтрации белка, в том числе альбумина, и прогрессирования нефропатии применительно к эссенциальной гипертонии. По-видимому, дирижирует всем эти сложным процессом прогрессирования патологическое влияние ангиотензина II (АТ II).

Однако одним лишь повышением системного АД нельзя объяснить происходящие при ЭГ изменения в почках. Подобно мультифакториальной природе ЭГ, развитие ГНП также гетерогенно и определяется целым комплексом факторов (более того, имеются сообщения о развитии патоморфологических изменений в почках, напоминающих таковые при ГНП, даже у нормотензивных субъектов, но имеющих отягощенную наследственность по гипертонии [68]). Ничем иным, кроме как наличием дополнительных факторов, приводящих, помимо АГ, к развитию почечных структурных изменений, объяснить нельзя.



Схема 3. Взаимосвязь клубочковой гипертензии, избыточной фильтрации белка и прогрессирования поражения почек при артериальной гипертензии и подходы к ранней диагностике

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о наличии дополнительных факторов риска развития ГНП (таблица 7).

Таблица 7

**Факторы риска развития
гипертензивного нефроангиосклероза**

Факторы риска развития гипертензивного нефроангиосклероза	Комментарий
Генетические факторы (гены «повышенной предрасположенности почек» [42] к развитию гипертензивного нефросклероза — ГНС)	DD и DI генотипы достоверно преобладают у пациентов с ГНП в сравнении с группой контроля. Другими генами-кандидатами являются гены калликреина [74], NO-синтетазы [10], эндотелинов [27] и, возможно, гены, связанные с антиоксидантным гомеостазом [68]
Возраст	Частота развития ГНП как причинного фактора ТПН у пациентов старше 64 лет достигает 31 %, у более молодых — 19,2 % [24]. АГ, наслаиваясь на инволютивные процессы в почках, ускоряет развитие структурных и функциональных изменений в последних [69]. В среднем после 40 лет СКФ снижается на 1 % в год [40], по другим данным, после 30 лет — на 0,8 мл/мин/1,73 м ² [69]
Расовая принадлежность	У чернокожих пациентов имеется существенно более высокая предрасположенность к развитию ГНП и в более молодом возрасте [34, 44, 75], причем это особенность не может быть объяснена ни более тяжелым характером гипертонии, ни социально-экономическим положением, ни меньшей доступностью медицинской помощи. Если в США среди кавказцев ГНС является 2-м этиологическим фактором ТНП (21 %), то среди афроамериканцев занимает 1-е место (34 %) [75]; максимальное количество вновь выявленных ТПН у афроамериканцев приходится на возрастную группу 45–64 года (для сравнения: у кавказцев — на возраст > 65 лет) [42]
Гиперлипидемия	Механизм липид-индуцированного повреждения почек включает в себя стимулирование гломерулосклероза, развитие интерстициального воспаления, нарушение функции эндотелия с вовлечением в патологический процесс окисленных ЛПНП [9, 68]
Инсулинорезистентность	Усиливает развитие повреждения почек, связанных с гипертонией, по-видимому, посредством клубочковой гиперfiltrации [22], а также нарушением липидного обмена, эндотелиальной дисфункции [51]
Ожирение	Являясь составной частью метаболического синдрома, совершенно отчетливо ассоциируется с более частым поражением почек [54]

Гиперурикемия	Частота выявления — до 33 % среди пациентов с нелеченной ЭГ [47]. Даже небольшие нарушения пуринового обмена способны вызвать повреждения канальцев у больных ЭГ [59]
Гипергомоцистемия	Встречается чаще при ЭГ, чем при отсутствии последней [41, 46]. Гомоцистеин может вызывать повреждение эндотелия, эндотелиальную дисфункцию [68], пролиферацию гладкомышечных клеток [16], усиление адгезии моноцитов [38]. Важнейшая роль придается гомоцистеин-индуцированному оксидативному стрессу [49]
Курение	Курение является независимым фактором риска нарушения функции почек у пациентов с АГ [55]
Потребление соли	Повышенное потребление соли ведет к снижению почечного плазмотока, увеличению внутриклубочкового капиллярного давления [73] — гемодинамических факторов риска развития ГНП. Экспериментальные работы демонстрируют повышение экспрессии TGF- β 1, стимулирующего гломерулосклероз [61]
Задержка внутриутробного и перинатального развития	У лиц с низкой массой тела при рождении (причиной может быть, например, недостаточное питание матери во время беременности) отмечается уменьшение количества нефронов [13, 35, 56], что приводит к увеличению нагрузки на каждый отдельно взятый нефрон, т. е. к гиперфилтрации. Афроамериканцы, особенно предрасположенные к ЭГ и ГНП, имеют меньшие размеры почек и больший размер клубочков [52]
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	НПВП, подавляя продукцию защитных простагландинов, способны вызывать почечную вазоконстрикцию и тем самым усугублять повреждение почек при ЭГ. С учетом широкого использования среди населения данной группы препаратов, их вклад в развитие нефросклероза при АГ выглядит вполне реальным. При этом нефротоксичность отмечается как среди традиционных НПВП, так и среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 [66]
Кокаин	Лица, употребляющие кокаин, более склонны к раннему развитию нефросклероза с худшим прогнозом, при этом развивается поражение сосудов, гломерулосклероз и интерстициальное воспаление [68]
Контакт со свинцом	Длительный контакт даже с малыми дозами свинца способен ускорить развитие нефросклероза [36]
Охратоксин	Охратоксин А является токсическим метаболитом грибов, накапливающихся в продуктах питания при неправильном хранении последних. Данный субстрат способен вызвать повреждение интерстиция почек и развитие ТПН [62]

Морфологические изменения

Специфическим является поражение артерий малого и среднего калибра вплоть до уровня междольковых артерий.

К традиционным морфологическим признакам гипертензивного

нефросклероза (конечной стадией развития которого являются «первично сморщенные почки») относят утолщение интимы, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток, а также неравномерность и расщепленность внутренней эластической пластинки в дуговых и интерлобулярных артериях; в артериолах — гиалиноз стенки, уменьшение просвета сосуда относительно толщины стенки; в клубочках на ранних стадиях — увеличение матрикса, пролиферация мезангиальных клеток, на поздних — сморщивание капилляров; в канальцах — разная степень атрофии с изменениями перитубулярных капилляров; в интерстиции — диффузный склероз, потеря целлюлярности, гибель простагландин-синтезирующих клеток мозгового слоя почки; в случае злокачественной гипертензии — фибриноидный некроз афферентных и интерлобулярных артерий и повреждение сосудистого эндотелия [1, 5, 6, 26, 42, 68].

А. Meyrier и P. Simon (1996) сгруппировали морфологические признаки гипертензивного нефросклероза следующим образом:

Важнейшие гистологические признаки ГНС (А. Meyrier, P. Simon, 1996)

- 1) миоинтимальная гипертрофия, утолщение (редупликация) внутренней эластической мембраны, гипертрофия меди;
- 2) гиалиноз, эозинофильные депозиты в стенках артерий и артериол;
- 3) артерио- и артериолосклероз;
- 4) атрофия канальцев, наличие в них белковых цилиндров;
- 5) интерстициальный склероз в сочетании с воспалительно-клеточной инфильтрацией;
- 6) фокальный или генерализованный гломерулосклероз;
- 7) утолщение и складчатость стенок капилляров.

Клинические проявления гипертензивной нефропатии

Ведущими симптомами при развитии клинически явной гипертензивной нефропатии является минимальная и умеренная протеинурия (чаще < 0,5–1 г/сут), изредка микрогематурия, позднее присоединяются гипостенурия (снижение удельного веса мочи) и прогрессирующее снижение СКФ по клиренсу эндогенного креатинина.

Вместе с тем, имеются сообщения о возможном развитии массивной протеинурии, достигающей уровня нефротического синдрома, у

лиц с ЭГ и морфологически подтвержденным гипертензивным нефроангиосклерозом (при исключении первично почечной патологии, сахарного диабета, СКВ, длительного применения НПВП), однако чаще такой клинический вариант регистрируется у лиц негроидной расы [50].

Интересные данные были получены Е. Caetano и соавт. [18] в процессе 10-летнего проспективного наблюдения за 81 пациентом с АГ и с нарушенной функцией почек, кому первоначально клинически был выставлен диагноз ГНС (т. к. клинические признаки первичной почечной патологии и ишемической болезни почек на момент скрининга отсутствовали). Гистологическое исследование подтвердило диагноз ГНС у 53 из них (65 %), у 12 обнаружены признаки хронического гломерулонефрита, у 1 — признаки интерстициального нефрита, у 15 (19 %) наблюдалась картина фокально-сегментарного гломерулосклероза. 53 пациента с гистологически подтвержденным ГНС имели следующие клинические характеристики: преобладали лица мужского пола (89 %); средняя длительность гипертонии составила 8,3 года; средний уровень АД 183/117 мм рт. ст. (при этом у 64 % диастолическое АД превышало 110 мм рт. ст.); ретинопатия III–IV степени (экссудаты, геморрагии, отек соска зрительного нерва) выявлялась у 46 % пациентов; суточная протеинурия в 36 % случаев превышала 1 г/сут, а в 7,4 % — 3,0 г/сут; гематурия регистрировалась в 4 % (причем во всех случаях гистологически обнаруживались признаки «злокачественного» ГНС); средний размер почек составил 98 мм; уровень мочевой кислоты — 0,517 ммоль/л, толщина межжелудочковой перегородки — 13,4 мм.

Авторы делают вывод о невозможности осуществить дифференциальный диагноз между гипертензивной нефропатией и первично-почечной патологией на основании одних лишь клинических данных, без проведения ренальной биопсии. Примечательно, что по данным приведенного исследования, гематокрит у больных с ГНС был достоверно выше по сравнению с субъектами с первично-почечной патологией (40 % против 32 %).

Диагностика гипертензивной нефропатии

Согласно определению, диагноз гипертензивного нефросклероза должен основываться на гистологических данных. Однако традиционно диагноз ставится лишь исходя из клинической картины, при этом исключают широкий спектр первично-почечной патологии.

S.D. Schlessinger и соавт. [63] предложили следующие клинические критерии гипертензивной нефропатии:

**Клинические критерии гипертензивной нефропатии
(по S.D. Schlessinger et al., 1994)**

- 1) семейный анамнез гипертонии (у родственников первой линии родства);
- 2) гипертрофия левого желудочка (или гипертензивная ретинопатия);
- 3) протеинурия;
- 4) длительное течение гипертонии, предшествующее клиническим проявлениям нефропатии;
- 5) отсутствие воздействия нефротоксических веществ;
- 6) отсутствие врожденной или первичной почечной патологии;
- 7) отсутствие системной патологии, ассоциированной с поражением почек.

В рекомендациях ЕКО/ЕОГ 2003 г. по ведению артериальной гипертонии (ЕКО — Европейское Кардиологическое Общество, ЕОГ — Европейское Общество по Гипертонии) правомочным считается делать заключение о гипертензивной нефропатии на основании повышенного уровня сывороточного креатинина (133 мкмоль/л для мужчин, 124 мкмоль/л для женщин) или сниженной СКФ (расчетным методом $< 60\text{--}70$ мл/мин), микроальбуминурии, макроальбуминурии, а также при уровне мочевой кислоты сыворотки > 416 мкмоль/л [29].

Насколько точен клинический подход в диагностике ГНА?

Таких исследований существует немного, но они обычно свидетельствуют о большем числе расхождений клинического и морфологического диагноза у лиц белой расы и высоком проценте совпадений у чернокожих пациентов. Так, Zucchelli и Zuccala на основании биопсии почек смогли подтвердить диагноз выставленного клинически гипертензивного нефросклероза у 40–50 % пациентов [76], E. Caetano и соавт. — в 65 % случаев [18], в то же самое время A. Fogo с соавт. в рамках исследования AASK (в котором принимали участие исключительно чернокожие американцы) обнаружил совпадение клинического и морфологического диагноза в 85 % случаев [25].

Однако, учитывая широкую распространенность первичной гипертонии, нереально рассматривать всех гипертензивных пациентов с минимальными изменениями в анализах мочи как кандидатов для

ренальной биопсии. Принимая во внимание это обстоятельство, известный американский нефролог Роберт Льюк в своем блестящем обзоре «Гипертензивный нефросклероз: патогенез и распространенность» [42] делится собственным мнением по этому поводу. Кажется, ничего принципиально нового в этом нет, но автор еще раз подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза, выявления наследственной отягощенности, целенаправленного поиска поражения органов-мишеней, таких, как гипертрофия левого желудочка, изменения на глазном дне, внимательное исследование анализов мочи с определением суточной потери белка, осуществление УЗИ почек, а по показаниям — проведение дополнительных тестов на наличие гломеруло-нефрита, системных заболеваний. По его мнению, целесообразность биопсии следует обсуждать лишь у пациентов без признаков быстро прогрессирующей гипертонии или без длительного предшествующего анамнеза гипертонии, но с уровнем сывороточного креатинина, превышающего 2,5–3,0 мг/дл (\cong 0,22–0,26 ммоль/л) либо суточной протеинурией $> 1,5$ г/24 часа, поскольку преимущественный уровень суточной потери белка с мочой у лиц с ГНП составляет $< 0,5$ г/24 часа.

Вместе с тем, вряд ли вызовет возражения следующий тезис: развитие любого патологического состояния, в том числе и гипертензивной нефропатии, будет легче замедлить, а быть может, и подвергнуть регрессу, в случае ранней диагностики, когда еще отсутствуют клинически явные симптомы данной патологии (протеинурия, сниженный клиренс креатинина).

Изучением этого вопроса мы занимались вплотную на протяжении нескольких лет (1996–2001 гг.), и полученные результаты позволили нам сделать вывод, что у лиц с гипертонической болезнью целесообразно проводить скрининг на выявление доклинической стадии поражения почек, к маркерам которой могут быть отнесены, помимо микроальбуминурии (МАУ), β 2-микроальбуминурия и сниженный функциональный почечный резерв (ФПР), свидетельствующий в пользу наличия состояния внутриклубочковой гиперфилтрации [2, 3]. Подобный подход позволит, по нашему мнению, выделять среди всех пациентов с ЭГ группу лиц, имеющих повышенный риск развития поражения органов-мишеней и прежде всего почек и нуждающихся в более агрессивной специфической гипотензивной терапии. Мы сгруппировали лабораторные маркеры ГНП следующим образом (таблица 8).

Таблица 8

**Лабораторные маркеры поражения почек у больных ГБ
(Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, 2001)**

А. Ранние	Б. Поздние.
1. Гиперфильтрация (СКФ > 140 мл/мин)	1. Транзиторная, а затем постоянная протсинурия.
2. Пониженный ФПР (скрытая гиперфильтрация)	2. Нарушение концентрационной функции почек (снижение относительной плотности мочи, никтурия)
3. Микроальбуминурия	3. Повышение уровня креатинина крови, снижение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина
4. β_2 -микроглобулинурия	

В качестве комментария следует отметить, что микроальбуминурия (под ней понимают уровень экскреции альбумина с мочой в диапазоне 30–300 мг/сут, либо отношение альбумин/креатинин в моче > 22 для мужчин, > 31 мг/г для женщин [29]; согласно рекомендациям JNC-7, микроальбуминурии соответствует отношение альбумин/креатинин в моче 30–200 мг/г [19]) уже давно стала «золотым стандартом» в ранней диагностике поражения почек при различных заболеваниях, прежде всего, сахарном диабете. Накопленные к настоящему моменту данные убедительно свидетельствуют о том, что МАУ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений не только у больных с сахарным диабетом, не только при недиабетических нефропатиях, не только у гипертоников, но и в общей популяции [31, 53]. Частота выявления МАУ среди лиц, страдающих гипертонией, колеблется от 7 % до 40 % (по нашим данным — 17,2 %). В исследовании PREVEND в общей популяции (выборка составила 40 548 обследуемых) МАУ определялась в 7,2 % [31]. Примечательно, что 2003 год стал переломным моментом, накопившаяся «критическая масса» данных позволила сразу в двух серьезных рекомендациях по гипертонии (Европейских [29] и Американских [19]) включить МАУ в число полноправных основных факторов риска, что дает основания совершенно официально рассматривать данный показатель как необходимый параметр на этапе скринингового обследования больных с ЭГ [21, 57, 72].

Все новые подтверждения получает значимость гиперфильтрации в механизме повреждения почек. В уже упоминавшемся масштабном популяционном исследовании PREVEND предварительные данные свидетельствуют о том, что гиперфильтрация (определяемая по аб-

солютному значению СКФ) предшествует развитию МАУ в общей популяции (максимальным — и достоверно увеличенным — уровень клубочковой фильтрации оказался у лиц с «повышенным нормальным» уровнем МАУ, т. е. 15–30 мг/сут). Сместе предположить, что результаты этого исследования оказались бы еще более убедительными и впечатляющими, если бы гиперфильтрация оценивалась бы по функциональному почечному резерву, так как мы на собственном материале убедились в его большей чувствительности при выявлении состояния, именуемого «гиперфильтрацией».

В завершение этого раздела хотелось бы акцентировать внимание еще на одном существенном практическом моменте, имеющем значение не только в диагностике гипертензивной нефропатии, но и в целом в нефрологии — о ценности определения расчетного показателя СКФ. Дело в том, что изолированное определение уровня сывороточного креатинина несет в себе достаточно ограниченную информацию, поскольку не учитывает такие факторы, как возраст пациента, пол, массу тела. Все эти параметры вносят поправки (и весьма существенные!) в итоговый показатель СКФ, что прекрасно реализуется в модифицированной формуле Cockcroft — Gault:

$$\text{СКФ} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса (кг)} \times 1,23}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

(для женщин результат умножить на 0,85)

Ценность полученного результата еще более возрастает, если его привести к стандартной площади тела (1,73 м²), что осуществляются при помощи специальных номограмм. Данный метод не уступает по своей точности широко распространенному в нашей стране способу, основанному на суточном сборе мочи (а в ряде случаев превосходит — на стадии ХПН дополнительная часть креатинина может секретироваться канальцами, что приводит к завышению реальных цифр СКФ; неаккуратный сбор мочи пациентом также внесет неизбежные погрешности); кроме того, он имеет неоспоримые преимущества в необременительности для персонала и самого больного. Как в Европейских, так и в Американских рекомендациях по гипертонии 2003 г. при оценке функциональной способности почек опираются именно на расчетный метод определения СКФ. За основу этот показатель принят и в Национальных Рекомендациях США по Хронической Патологии Почек 2002 г [33]. К сожалению, приходится признать, что в нашей стране отсутствует единая унифицированная классификация

ХПН, основанная на четких современных научно обоснованных критериях. Предложенная в 2002 г. американскими экспертами классификация [33] могла бы стать удобной и приемлемой альтернативой:

- СКФ > 90 мл/мин/м² — функция почек не нарушена (или имеется гиперфилтрация);
- СКФ 60–89 мл/мин/м² — легкое снижение функции почек;
- СКФ 30–59 мл/мин/м² — умеренное снижение функции почек;
- СКФ 15–29 мл/мин/м² — тяжелое снижение функции почек;
- СКФ < 15 мл/мин/м² — терминальная почечная недостаточность.

Таблица 9

Подходы к терапии гипертензивной нефропатии

Изменение образа жизни	Ограничение соли < 5–6 г/сут, контроль массы тела, отказ от курения, снижение дозы потребляемого белка до 0,8 г/кг и ниже.
Блокада воздействия ангиотензина II	Достигается применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ ₁ -блокаторов) — рассматриваются как препараты выбора. Получены данные о том, что комбинация ИАПФ + АТ ₁ -блокатор безопасна и превосходит по своей эффективности монотерапию каждого из составных компонентов [48].
Жесткий контроль АД	Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. (имеются данные, что при протеинурии > 1 г/сут максимальная польза достигается при АД < 125/75 мм рт. ст.). В большинстве случаев требуется комбинированная терапия (при отсутствии эффекта от двух препаратов в состав комбинации должен быть обязательно включен диуретик — тиазидный или тиазидоподобный при СКФ > 30 мл/мин, петлевой — при СКФ < 30 мл/мин) [29].
Воздействие на сопутствующие факторы риска	Гиперлипидемия: статины. Инсулинорезистентность: инсулин-сенситайзеры (метформин, глитазоны?) [57]. Агрегация тромбоцитов: аспирин, другие антитромбоцитарные средства (?) [29, 57].

Появляются все новые данные о безопасности и дополнительной пользе в отношении замедления прогрессирования почечной патологии сочетанного применения ингибиторов АПФ и ангиотензиновых антагонистов. Так, японские исследователи N. Nakaо и соавт. [48] в проспективном исследовании на 336 пациентах (конечными точками являлись удвоение сывороточного креатинина + развитие терминаль-

ной почечной недостаточности) показали, что комбинация трандолаприла в дозе 3 мг/сут и лозартана в дозе 100 мг/сут более эффективно тормозит прогрессирование недиабетической патологии почек, чем каждый из препаратов в отдельности, при том же количестве нежелательных явлений.

Противопоказаниями для применения ИАПФ и АГ₁-блокаторов являются беременность, гиперкалиемия ($> 5,5$ ммоль/л), двусторонний стеноз почечных артерий.

Ренопротективный эффект статинов, проявившийся в замедлении снижения функции почек у больных с ХПН, был показан в *post-hoc* анализе исследования CARE [67]. Будучи добавленными к ингибиторам АПФ [11], ангиотензиновым блокаторам или другим гипотензивным средствам [39], статины приводят к снижению уровня протеинурии. При этом Lee и соавт. [39] удалось показать, что антипротеинурический эффект правастатина у больных с гипертензивным нефросклерозом является гемодинамически- и липид-независимым, и может объясняться подавлением почечной продукции эндотелина-1 и улучшением функции канальцев. И все же накопленные к настоящему времени данные позволяют расценивать статины еще не в качестве альтернативы имеющимся стратегическим подходам к замедлению прогрессирования патологии почек, но как дополнительные средства при наличии определенных показаний, прежде всего, гиперлипидемии [43].

ВОПРОСЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ПО ТЕМЕ «ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ НЕФРОПАТИЯ»

1. Какой термин сложился исторически для описания конечной стадии поражения почек при артериальной гипертонии?

а) первично сморщенные почки;

б) вторично сморщенные почки.

2. Какой клинико-лабораторный синдром наиболее характерен для гипертензивной нефропатии?

а) нефротический;

- б) острый нефритический;
- в) минимальный мочево́й синдром.

3. Какой из перечисленных ниже показателей наиболее точно отражает функциональное состояние почек при гипертензивной нефропатии?

- а) уровень мочевины сыворотки;
- б) уровень мочево́й кислоты сыворотки;
- в) абсолютный уровень сывороточного креатинина;
- г) скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина;
- д) уровень креатинина мочи.

4. Ассоциация с каким из перечисленных ниже синдромов НЕ ХАРАКТЕРНА для гипертензивной нефропатии?

- а) гипертензивная ретинопатия;
- б) полинейропатия;
- в) гипертрофия левого желудочка.

5. С чем приходится дифференцировать гипертензивную нефропатию?

- а) с хроническим гломерулонефритом;
- б) с вазоренальной гипертонией;
- в) с хроническим тубуло-интерстициальным нефритом;
- г) со всем перечисленным;
- д) ни с чем из перечисленного.

6. Возможна ли уверенная дифференциальная диагностика между гипертензивным нефросклерозом и хроническим гломерулонефритом без осуществления биопсии почек?

- а) да;
- б) нет.

7. Что такое «микроальбуминурия»?

- а) выявление в моче особого белка микроальбумина, секретлируемого почками;
- б) содержание альбумина в моче в диапазоне 30–300 мг/сут.

8. Какие лекарственные препараты, по современным представлениям, являются препаратами первого ряда при лечении клинически явной гипертензивной нефропатии?

- а) ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II;
- б) диуретики и антагонисты альдостерона;
- в) β -блокаторы;
- г) антагонисты кальция;
- д) агонисты имидазолиновых рецепторов.

9. Каков целевой уровень снижения АД при поражении почек на фоне артериальной гипертонии, согласно рекомендациям Европейского Кардиологического Общества и Европейского Общества по Гипертонии 2003 г.?

- а) < 140/90 мм рт. ст.;
- б) < 130/85 мм рт. ст.;
- в) < 130/80 мм рт. ст.;
- г) < 125/75 мм рт. ст.

10. Что из ниже перечисленного НЕ ЯВЛЯЕТСЯ абсолютным противопоказанием для назначения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II?

- а) беременность;
- б) двусторонний стеноз почечных артерий;
- в) СКФ < 30 мл/мин;
- г) гиперкалиемия > 5,5 ммоль/л.

ВОПРОСЫ КОНЕЧНОГО УРОВНЯ ПО ТЕМЕ «ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ НЕФРОПАТИЯ»

1. Какой из морфологических признаков НЕ ХАРАКТЕРЕН для гипертензивного нефросклероза?

- а) утолщение интимы сосудов мелкого и среднего калибра;
- б) увеличение матрикса и пролиферация мезангиальных клеток в клубочках;
- в) воспалительная инфильтрация клубочков;
- г) гиалиноз стенок артериол;
- д) атрофия канальцев.

2. Что из ниже перечисленного НЕ ОТНОСИТСЯ к факторам риска развития гипертензивной нефропатии?

- а) ожирение;
- б) DD-генотип ангиотензин-превращающего фермента;
- в) низкая масса тела при рождении;
- г) гипергомоцистеинемия;
- д) принадлежность к европеоидной расе;
- д) гиперурикемия.

3. Какой из перечисленных ниже показателей наиболее точно отражает функциональное состояние почек при гипертензивной нефропатии?

- а) отношение альбумин/креатинин в моче;
- б) расчетная формула Cockcroft — Gault;
- в) абсолютный уровень сывороточного креатинина;
- г) скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного

креатинина, определяемая методом 24-часового сбора мочи.

4. Что из ниже перечисленного является определяющим в дифференциальной диагностике гипертензивной нефропатии и вазоренальной гипертонии?

- а) общий анализ мочи;
- б) резистентный характер гипертонии;
- в) экскреторная урография;
- г) доплеровское ультразвуковое исследование почечных артерий.

5. Что из перечисленного относится к ранним лабораторным признакам поражения почек при артериальной гипертонии?

- а) низкий удельный вес мочи;
- б) повышенное содержание креатинина сыворотки;
- в) микроальбуминурия, гиперfiltrация;
- г) СКФ < 80 мл/мин;
- д) протеинурия > 300 мг/сут.

6. Выберите оптимальную, на ваш взгляд, комбинацию гипотензивной терапии у больного с уровнем АД 210/120 мм рт. ст., протеинурией 0,9 г/сут и клубочковой фильтрацией 25 мл/мин:

- а) нифедипин-ретард + биспролол + фуросемид;
- б) амлодипин + атенолол + гипотиазид;
- в) рамиприл + фуросемид + верапамил-ретард;
- г) рамиприл + гипотиазид + верапамил-ретард.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. У 25-летнего больного весом 72 кг в течение года периодически отмечается отечность век по утрам, иногда — тянущие боли в поясничной области, АД — до 160/170/100–110 мм рт. ст. В анализе мочи — удельный вес 1022, белок — 1,5–2,5 г/л, лейкоциты — 3–4 в п/зр, эритроциты — до 5–6 в п/зр. Сахар крови — 4,5 ммоль/мин. Креатинин сыворотки — 0,088 ммоль/л. По ЭКГ — без патологии. На глазном дне — умеренное сужение артерий. УЗИ: почки обычных размеров и положения, чашечно-лоханочная система не изменена.

Каков наиболее вероятный диагноз? Определите скорость клубочковой фильтрации. Какие группы гипотензивных препаратов вы бы назначили пациенту? Каков целевой уровень АД?

Ответ: Наиболее вероятный диагноз — хронический гломерулонефрит, гипертонический вариант. Расчетная СКФ — 115,7 мл/мин. Гипотензивную терапию целесообразно начать с комбинации ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков, при недостаточном гипотензивном эффекте — третьим препаратом может стать антагонист кальция группы верапамила. Целевой уровень АД < 125/75 мм рт. ст.

Задача № 2. У 68-летней больной (рост 164 см, вес — 78 кг) с 30-летним анамнезом по артериальной гипертензии (максимальные цифры АД до 200/120 мм рт. ст.) при обследовании в анализе мочи выявлена протеинурия 0,4 г/сут, лейкоциты — 4–5 в п/зр, гиалиновые цилиндры 1–2 в п/зр, удельный вес мочи — 1016. В анализе крови креатинин — 0,126 ммоль/л, общий холестерин — 7,1 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л, сахар — 5,1 ммоль/мин. По ЭКГ — гипертрофия левого желудочка. На глазном дне — признаки гипертензивной ретинопатии. УЗИ почек — без грубой патологии.

Наиболее вероятный диагноз? Оцените функциональное состояние почек, определив скорость клубочковой фильтрации. Какую терапию следует назначить больной? Целевой уровень АД?

Ответ: Наиболее вероятный диагноз — гипертоническая болезнь 3 степени, II стадии (по классификации ВНОК 2001 г.). Гипертензивная нефропатия. ХПН с умеренным снижением СКФ (54,8 мл/мин). Гипертрофия левого желудочка. Гипертензивная ретинопатия. Гиперхолестеринемия.

В состав терапии следует включить ингибитор АПФ (или ангиотензиновый блокатор) + тиазидный диуретик в малых дозах + статины; при недостаточном гипотензивном эффекте антагонисты кальция. Целевой уровень АД при хорошей переносимости < 130/80 мм рт. ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: 1997. 400 с.
2. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В. Гипертония. Красноярск: ИПК «Платина», 2001. 124 с.
3. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В. Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 4. С. 50–53.
4. Гринштейн Ю.И. Шабалин В.В. Диагностика поражения почек при гипертонической болезни // Тер. архив. 2004. № 4. С. 40–43.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) // Клинич. фармакол. и терапия. 2000. № 3. С. 5–30.
6. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. М.: «Медицина», 1993. 255 с.
7. Шулуток Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: «Ренкор», 2002. 780 с.
8. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Ишемическая болезнь почек // V Сибирская научно-практическая конференция по актуальным вопросам кардиологии: Лекции, обзоры и тезисы докладов. Красноярск, 2000. С. 208–227.
9. Abbate M., Benigni A., Bertani T. et al. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. № 2. P. 304–312.
10. Alebioso C.O. An update on «progression promoters» in renal diseases // *J. Natl. Med. Assoc.* 2003. V. 95. № 1. P. 30–42.
11. Asakimori Y., Yorioka N., Yamamoto I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 influences the progression of renal disease // *Nephron.* 2001. V. 89. P. 219–223.
12. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A. et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. V. 41. № 3. P. 565–570.
13. Brenner B.M. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease // *Kidney Int.* 1983. V. 23. № 4. P. 647–655.
14. Brenner B.M. Remission of renal disease: recounting the challenge,

acquiring the goal // *J. Clin. Invest.* 2002. V. 110. № 12. P. 1753–1758.

15. Brenner ВМ, Kurokawa K. *International Handbook of Renal Disease.* Chippenham, 1999. 93 p.

16. Brunskill N.J. Albumin and proximal tubular cells-beyond endocytosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. № 11. P.1732–1734.

17. Buemi M., Marino D., Di Pasquale G. et al. Effects of homocysteine on proliferation, necrosis, and apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture and influence of folic acid // *Thromb. Res.* 2001. V. 104. P. 207–213.

18. Caetano E., Zatz R., Saldanha L. et al. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure // *Hypertension.* 2001. V. 38. P. 171–176.

19. Caetano E.P., Zatz R., Praxedes J.N. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis — how reliable is it? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. P. 288–290.

20. Chobanian A., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 2560–2572.

21. D'Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. V. 25. P. 113–118.

22. De Jong P., Hillege H., Pinto-Sietsma S.-J. et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. P. 10–13.

23. Denegl D.R., Goldberg A.P., Mayuga R.S. et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // *Hypertension.* 1996. V. 28. P. 127–132.

24. El-Khashab O. Hypertension and end-stage renal disease in the developing world // *Artif. Organs.* 2002. V. 26. № 9. P. 765–766.

25. Experts from United States renal Data System: 1999 Annual Data Report // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. V. 34. Suppl. 1. P. 1–176.

26. Fogo A., Breyer J.A., Smith M.C. et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial // *Kidney Int.* 1997. V. 51. P. 244–252.

27. Freedman B.I., Iskander S.S., Appel R.G. The Link Between Hypertension and Nephrosclerosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. V. 25. № 2. P. 207–221.

28. Freedman B.I., Yu H., Anderson P.J. et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. P. 1794–1800.

29. Frohlich E.D. Local Hemodynamic Changes in Hypertension. Insights for Therapeutic Preservation of Target Organs // *Hypertension.* 2001. V. 38. P. 1388–1394.

30. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2003. V. 21. P. 1011–1053.

31. Haroun M.K., Jaar B.G., Hoffman S.C. et al. Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. V. 14. № 11. P. 2934–2941.

32. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population // *Circulation.* 2002. V. 106. P. 1777–1782.

33. Iglesias J., Levine J.S. Albuminuria and renal injury—beware of proteins bearing gifts // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. V. 16. № 1. P. 215–218.

34. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. V. 39. № 2. Suppl. 1. S1–246.

35. Kaperonis N., Bakris G. Blood pressure, antihypertensive therapy and risk for renal injury in African-Americans // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003. V. 12. № 1. P. 79–84.

36. Keller G., Zimmer M.G., Ritz E. et al. Nephron number in patients with primary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. № 2. P. 101–108.

37. Kim R., Rotnitsky A., Sparrow D. et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study // *JAMA.* 1996. V. 275. P. 1177–1181.

38. Klag M.J., Whelton P.K., Bryan L. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. № 1. P. 13–18.

39. Koga T., Clacombe K., Meydani M. Homocysteine increases monocyte and T-cell adhesion to human aortic endothelial cells // *Atherosclerosis.* 2002. V. 161. P. 365–374.

40. Lee T.-M., Su S.-F., Tsai C.-H. Effect of pravastatin on proteinuria

in patients with well-controlled hypertension // *Hypertension*. 2002. V. 40. P. 67–73.

41. Lindeman R.D. Assessment of renal function in the old. Special considerations // *Clin. Lab. Med.* 1993. V. 13. № 1. P. 269–277.

42. Lip G.Y., Edmunds E., Martin S.C. et al. A pilot study of homocysteine levels in essential hypertension: Relationship to von Willebrand factor, an index of endothelial damage // *Am. J. Hypertens.* 2001. V. 14. P. 627–631.

43. Luke R.G. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. P. 2271–2278.

44. Maisch N.M. HMG-CoA reductase inhibitors for the prevention of nephropathy // *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004. V. 38. № 2. P. 342–345.

45. Marcantoni C., Ma L.J., Federspiel C. et al. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians // *Kidney Int.* 2002. V. 62. № 1. P. 172–180.

46. Mazzuchi N., Schwedt E., Fernandez J.M. et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. V. 12. P. 2521–2527.

47. Mendis S., Athauda S.B., Naser M. et al. Association between hyperhomocysteinemia and hypertension in Sri Lankans // *J. Intern. Med. Res.* 1999. V. 27. P. 38–44.

48. Messerli F.N., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. et al. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement // *Ann. Intern. Med.* 1980. V. 93. P. 817–821.

49. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial // *Lancet*. 2003. V.11. P. 117–24.

50. Nappo F., De Rosa N., Marfella R. et al. Impairment of endothelial function by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins // *JAMA*. 1999. V. 281. P. 2113–2118.

51. Obialo C.I., Hewan-Lowe K., Fulong B. Nephrotic proteinuria as a result of essential hypertension // *Kidney Blood Press. Res.* 2002. V. 25. № 4. P. 250–254.

52. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension // *Lancet*. 1994. V. 344. P. 14–18.

53. Pesce C., Schmidt K., Fogo A. et al. Glomerular size and the inci-

dence of renal disease in African Americans and Caucasians // *J. Nephrol.* 1994. V. 7. P. 355–358.

54. Pinto-Sietsma S.-J., Janssen W., Hillege H. et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in nondiabetic population // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. V. 11. P. 1882–1888.

55. Ramirez S., McClellan W., Port F. et al. Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast asian population // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. V. 13. P. 1907–1917.

56. Regalado M., Yang S., Wesson D.E. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe hypertension // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. V. 35. P. 687–694.

57. Rostand S.G. Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: is the child father to the man? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. P. 1434–1438.

58. Ruilope L.M. New European guidelines for management of hypertension: what is relevant for the nephrologists // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. P. 524–528.

59. Ruilope L.M., Rodicio J.L. Renal surrogation in essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* 1999. V. 21. № 5–6. P. 609–614.

60. Rutkowski B., Tylicki L., Manitus J. et al. Hypertensive nephropathy – An increasing clinical problem // *Myner. Electrolyte Metab.* 1999. V. 25. P. 65–68.

61. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. № 2. P. 156–160.

62. Sanders P.W. Salt Intake, Endothelial Cell Signalling and Progression of Kidney Disease // *Hypertension.* 2004. V. 43. P. 42.

63. Schaaf G.J., Nijmeijer S.M., Maas R.F. et al. The role of oxidatative stress in the ochratoxin A-mediated toxicity in proximal tubular cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1588. P. 149–158.

64. Schlessinger S.D., Tankersley M.R., Curtis J.J. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. V. 23. № 5. P. 655–660.

65. Sealey J.E., Blumenfeld J.D., Bell J.M. et al. On the renal basis for hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship // *J. Hypertension.* 1988. V. 6. № 10. P. 763–767.

66. Seedat Y.K. Improvement in treatment of hypertension has not reduced incidence of end-stage renal disease // *J. Hum. Hypertens.* 1999.

V. 13. № 11. P. 747–751.

67. Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2000. V. 133. P. 1–9.

68. Tonneli M., Moye L., Sacks F.M. et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. V. 14. P. 1605–1613.

69. Tylicki L., Rutkowski B., Hörl W.H. Multifactorial Determination of Hypertensive Nephroangiosclerosis // *Kidney Blood Pr. Res.* 2002. V. 25. № 6. P. 341–353.

70. Ungar A., Cristofari C., Torrini M. et al. Changes in renal autacoids in aged human hypertensives // *J. Physiol. Pharmac.* 2000. V. 51. № 4. P. 619–630.

71. United States Renal Data System 1997. Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. V. 30. Suppl. 2. P. 40–53.

72. Vogt L., Laverman G., Dullart R. et al. Lipid management in the proteinuric patient: do not overlook the importance of proteinuria reduction // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. P. 5–8.

73. Volpe M., Cosentino F., Ruilope L.M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? // *J. Hypertens.* 2003. V. 21. № 7. P. 1213–1220.

74. Weir M.R., Dengel D.R., Behrens M.T. et al. Salt-induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics and proteinuria // *Hypertension.* 1995. V. 25. P. 1339–1344.

75. Yu H., Song Q., Freedman B.I. et al. Association of the tissue kallikrein gene promoter with ESRD and hypertension // *Kidney Int.* 2002. V. 61. P. 1030–1039.

76. Zarif L., Covic A., Iyengar S. et al. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. P. 1801–1807.

77. Zucchelli P., Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. V. 10. Suppl. 6. P. 2–5.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ. ВОПРОСЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.В. Куцаев

Почти уже 80 лет прошло с того знаменательного события, когда канадские хирурги F.G. Banting и С.Н. Best совместно с биохимиком J.B. Collip осуществили прорыв в лечении СД, выделив из поджелудочной железы животных инсулин, пригодный для лечения инсулинзависимого СД у людей. Это событие ознаменовалось вручением канадским ученым в 1922 г. Нобелевской премии. На тот период времени казалось, что проблема СД решена. Если до 1922 г. смертность детей от кетоацидотической комы составляла 90 %, а продолжительность их жизни после выявления диабета не превышала 2-3 лет, то после открытия инсулина ситуация резко изменилась. Продолжительность жизни больных диабетом возросла во много раз. В настоящее время смертность от острых осложнений СД (диабетических ком) не превышает 1 %. Однако одновременно с увеличением продолжительности жизни больных диабетом открылась новая проблема, связанная с наличием этого заболевания, — проблема поздних сосудистых осложнений. Диабетическая нефропатия (ДН) — это одно из наиболее грозных сосудистых осложнений СД, влекущее за собой раннюю инвалидизацию больных и их гибель от терминальной почечной недостаточности.

Диабетическое поражение почек (диабетическая нефропатия) впервые было описано американскими патологоанатомами Киммельстилем и Вильсоном в 1936 г., которые обнаружили специфические

изменения почечной ткани при аутопсии больных инсулиннезависимым СД. Учитывая широкую распространенность СД в промышленно развитых странах (4–5 % от общей популяции), непрерывный рост заболеваемости СД (каждые 10–15 лет во всех странах мира число больных возрастает в среднем в два раза), а также увеличение продолжительности жизни больных СД, специалисты прогнозируют существенный рост распространенности диабетического поражения почек. Предполагают, что в 2000 году одну треть всех больных, нуждающихся в лечении хроническим гемодиализом, будут составлять больные СД.

Возможно ли остановить столь безудержный рост распространенности диабетического поражения почек? На наш взгляд, это вполне реальная задача, поскольку диабетическая нефропатия — это прогнозируемое и ожидаемое осложнение, развивающееся при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. В то же время — это не фатальное, а предотвратимое осложнение в случае своевременного начала профилактических и лечебных мероприятий. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы все специалисты, занимающиеся проблемами СД, проводили активную политику по профилактике развития и прогрессирования ДН, которая должна базироваться на четких представлениях о причинах и механизмах формирования этого осложнения. Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД. Эта зависимость более детально изучена для больных СД 1 типа (СД 1 типа), поскольку этот вариант диабета, как правило, имеет относительно точную дату своего дебюта. Общепринято, что в первые пять лет от начала СД 1 типа ДН (даже самая ранняя ее стадия — стадия микроальбуминурии) не развивается. По данным исследования EURODIAB (The EURODIAB IDDM Complications Study), в котором изучалась частота развития ДН в 26 различных центрах Европы, микроальбуминурия была выявлена у 18 % больных СД 1 типа с длительностью заболевания менее пяти лет [4]. Более выраженная стадия ДН — стадия протеинурии — действительно редко развивается в сроки до пяти лет от начала СД 1 типа. По данным клиники Steno в Копенгагене (Дания), выявляемость ДН у больных СД 1 типа с длительностью диабета до 10 лет составляет 5–6 %, до 20 лет — 25–30 %, до 30 лет — 35–40 % [4]. При длительности заболевания более 30–35 лет, если ДН еще не развилась, вероятность ее возникновения крайне мала (не превышает 1 % новых случаев в год), что свидетельствует о некоей защищенности этих больных (возможно, генетической)

от патологического воздействия метаболических факторов на почки. Максимальный пик развития ДН приходится на сроки от 15 до 20 лет течения СД.

Частота развития ДН при СД 1 типа также зависит и от возраста, в котором дебютировал СД. Так, частота обнаружения ДН достигает максимальной величины (44–45 %) у лиц с развитием диабета в пубертатном возрасте от 15 до 20 лет, снижается до 30–35 % при дебюте диабета после 20 лет и не превышает нескольких процентов при дебюте заболевания после 35 лет [1, 5].

В последние годы в развитых странах Европы наметилась тенденция к снижению частоты развития ДН при СД 1 типа [6]. Возможные причины этой обнадеживающей тенденции кроются в несомненно более тщательном и более качественном контроле нарушений углеводного обмена и в своевременном подключении к лечению антигипертензивной терапии (особенно препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)). Именно эти два подхода позволяют добиться наиболее эффективной профилактики развития сосудистых осложнений СД [1, 3].

РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Эпидемиология ДН при инсулиннезависимом типе сахарного диабета (СД 2 типа) менее изучена, поскольку точное установление времени начала заболевания, как правило, затруднено. Кроме того, СД 2 типа, развиваясь у лиц пожилого возраста, может наслаиваться и на другие сопутствующие или конкурирующие заболевания, появившиеся до начала СД: гипертоническую болезнь, сердечно-сосудистую патологию, хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменную болезнь и т. д. Поэтому оценить частоту развития истинно ДН (не проводя пункционной биопсии почки) достаточно сложно. Более того, микроальбуминурия в 15–40 % случаев обнаруживается сразу при первом выявлении СД 2 типа или даже предшествует установлению диагноза диабета [4]. При этом важно помнить, что микроальбуминурия при СД 2 типа может являться предвестником развития не только почечной патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний. Протеинурия у 7–10 % больных также может быть обнаружена сразу при первом выявлении СД 2 типа [4].

При СД 2 типа прослеживается такая же, как и при СД 1 типа зави-

симость частоты развития ДН от длительности заболевания, составляющая 7–10 % у больных с длительностью диабета не более 5 лет; 20–35 % у пациентов, страдающих СД 2 типа в течение 20–25 лет; 50–57 % — при более длительных сроках заболевания [7]. Несмотря на сходную частоту развития ДН у больных СД 1 типа и СД 2 типа, смертность от терминальной почечной недостаточности у лиц, страдающих СД 2 типа, наступает заметно реже, чем у больных диабетом 1 типа (в 5–10 % случаев при СД 2 типа по сравнению с 45 % при СД 1 типа). Связано это с тем, что больные СД 2 типа, имеющие развернутую клиническую картину поражения почек, как правило, одновременно имеют практически весь спектр факторов риска сердечно-сосудистой патологии (артериальную гипертонию, гиперлипидемию, протеинурию, ожирение и др.). Поэтому гибель этих больных в первую очередь наступает от сердечно-сосудистых катастроф [1, 3].

В последние годы проведение активной работы по созданию государственного регистра СД в Российской Федерации позволило получить эпидемиологические данные, характеризующие распространенность СД 1 и 2 типов и сосудистых осложнений диабета в нашей стране. По данным Государственного регистра сахарного диабета и его осложнений по г. Москве оказалось, что фактическая распространенность осложнений диабета (т. е. выявляемая при направленном исследовании) во много раз превышает регистрируемую участковыми эндокринологами. Так, при СД 1 типа фактическая распространенность ДН составляет 33 %, что в два раза превышает регистрируемую [8]; при СД 2 типа фактическая распространенность ДН составляет 25 %, что в восемь раз выше регистрируемой [9]. Полученные данные еще раз обращают внимание специалистов на необходимость более тщательного обследования больных СД с целью раннего выявления сосудистых осложнений этого заболевания, поскольку только на ранних стадиях развития осложнений соответствующие медикаментозные вмешательства позволят предотвратить их быстрое прогрессирование [1].

За последние 10–15 лет было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов развития ДН. В настоящее время в мире наиболее доказанной и обоснованной считается гемодинамическая теория развития ДН, выдвинутая Т. Hostetter и В. Brenner в 1982 г. [10]. Согласно этой теории основным иницирующим фактором в развитии ДН является внутриклубочковая гипертензия, т. е. высокое гидростатическое

давление, возникающее внутри капилляров клубочков. Клиническим (лабораторным) проявлением внутриклубочковой гипертензии может служить гиперфльтрация, т. е. высокая скорость клубочковой фильтрации (более 140–150 мл/мин). При этом белок в моче рутинными методами не выявляется, и складывается ложное впечатление о благополучии. Однако длительное воздействие гидравлического пресса внутри капилляров клубочков, оказывая мощное механическое давление на все структуры почек, в конечном итоге приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для белков, липидов и других компонентов плазмы. Вследствие этого белок начинает проникать в мочу, и появляется вначале селективная альбуминурия (так называемая «микроальбуминурия»), затем — неселективная протеинурия. Кроме того, проникающие через почечный фильтр белки и липиды откладываются в межкапиллярном пространстве (в мезангиуме клубочков), стимулируя склероз почечной ткани. С течением времени этот процесс приводит к полной окклюзии клубочков почек и нарушению процесса фильтрации мочи. Поэтому постепенно гиперфльтрация, обнаруживаемая на ранних стадиях ДН, при появлении протеинурии начинает снижаться и на выраженных стадиях ДН сменяется гипофльтрацией. Снижение клубочковой фильтрации неизбежно сопровождается нарастанием азотемии (креатинина и мочевины сыворотки крови) и появлением симптомов уремической интоксикации.

Перечисленный «каскад» патофизиологических явлений в почках при СД. — внутриклубочковая гипертензия, гиперфльтрация, микроальбуминурия и другие нарушения — обусловлен прежде всего длительным воздействием гипергликемии. Доказано, что именно гипергликемия является пусковым фактором, инициирующим функциональные нарушения почек и структурные изменения почечной ткани на ранних стадиях ДН [11]. По мере прогрессирования ДН — при появлении неселективной протеинурии — патологический процесс в почках уже теряет свою первоначальную зависимость от вызвавшей его гипергликемии, в связи с чем на этой стадии даже самая тщательная коррекция нарушений углеводного обмена уже не способна остановить или существенно затормозить быстрое прогрессирование ДН. С момента появления протеинурии скорость клубочковой фильтрации начинает снижаться на 1 мл/мин в месяц (или около 10 мл/мин в год), что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 7–10 лет с момента выявления стойкой протеинурии [12].

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Наиболее детально классификация ДН была разработана датским исследователем С.Е. Mogensen в 1983 г. Характеристика стадий ДН по Mogensen представлена в таблице 10.

Таблица 10

Стадии развития диабетической нефропатии, предложенные С.Е. Mogensen (1983)

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
I. Стадия гиперфункции	- Гиперфилтрация - Гиперперфузия - Гипертрофия почек - Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут.)	Дебют сахарного диабета
II. Стадия начальных структурных изменений почек	- Утолщение базальной мембраны клубочков - Экспансия мезангия - Гиперфилтрация - Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут.)	> 2 лет < 5 лет
III. Стадия начинающейся ДН	- Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) - Нормальная или умеренно повышенная СКФ	> 5лет
IV. Стадия выраженной ДН	- Протеинурия - Артериальная гипертензия - Снижение СКФ - Склероз 50–75 % клубочков	> 10–15 лет
V. Стадия уремии	- СКФ < 10 мл/мин - Тотальный гломерулосклероз	> 15–20 лет

Как следует из таблицы, протеинурия — первый клинический признак патологического процесса в почках — появляется лишь на IV стадии развития ДН. Первые же три стадии протекают бессимптомно и клинически не выявляются. Эти три стадии и составляют так называемый «доклинический» период в развитии ДН. Все выявляемые в этот период изменения (гиперфилтрация, гиперперфузия почек, микроальбуминурия) не могут быть обнаружены при рутинном обследовании пациентов и требуют применения специальных методик. Однако врач, наблюдающий больного СД, всегда должен иметь в виду возможность скрытого течения ДН и назначать необходимые методы исследования у больных, входящих в группу риска развития ДН.

Драматизм диабетического поражения почек заключается в том, что только первые три (бессимптомные) стадии ДН, возможно, могут быть обратимыми при тщательной и рано начатой коррекции ги-

пергликемии: нормализуются внутрипочечная гемодинамика и объем почек, исчезает микроальбуминурия, и даже подвергаются обратному развитию структурные изменения клубочков [14]. Появление же протеинурии говорит о том, что уже около 50 % клубочков склерозировано и процесс в почках принял необратимый характер. С момента появления протеинурии при СД скорость клубочковой фильтрации (СКФ) начинает снижаться с математически рассчитанной величиной, составляющей 1 мл/мин в месяц (или около 10–15 мл/мин в год), что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5–7 лет с момента выявления стойкой протеинурии [15]: На этой стадии даже самая тщательная коррекция нарушений углеводного обмена уже не способна остановить или существенно затормозить столь быстрое прогрессирование ДН [1].

Формулировка диагноза ДН

Гиперфункция почек, характеризующая первую стадию ДН, не является стабильным состоянием и зависит от многих факторов (компенсации углеводного обмена, характера белковой диеты и др.). Во многом диагностика этой стадии определяется точностью используемых методик. Поэтому во избежание гипердиагностики ДН первая стадия функциональных изменений в диагноз не выносится.

Начальные структурные изменения почечной ткани, характеризующие вторую стадию ДН, можно диагностировать только при морфологическом анализе ткани почек, полученной при проведении чрескожной биопсии органа. Этот метод не рекомендуется в качестве рутинной диагностической процедуры, а показан только в тех случаях, когда имеются подозрения на наличие поражения почек недиабетического генеза.

В настоящее время во всем мире принято диагностировать ДН начиная с третьей стадии, характеризующейся появлением микроальбуминурии. Четвертая стадия выраженной ДН соответствует стадии протеинурии; пятая стадия соответствует стадии хронической почечной недостаточности.

Таким образом, диагноз ДН на разных стадиях формулируется следующим образом:

- 1) диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии;
- 2) диабетическая нефропатия, стадия протеинурии, с сохраненной азотовыделительной функцией почек;
- 3) диабетическая нефропатия, стадия хронической почечной недостаточности.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Стадия гиперфункции почек

Эта стадия характеризуется появлением первых функциональных нарушений в работе почек, которые клинически никак не проявляются. Экскреция белка с мочой в норме, отечного синдрома нет, системное артериальное давление (АД) также остается в пределах нормальных значений. Однако при детальном изучении функционального состояния почек можно выявить начальные изменения.

Суммарная клинико-морфологическая характеристика первой стадии ДН представлена в таблице 11.

Таблица 11

Клинико-морфологическая характеристика I стадии диабетической нефропатии

Клинико-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • АД в норме ↓ Общ. анализ мочи в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ СКФ > 140 мл/мин • ↑ Почечный кровоток • Гипертрофия почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия клубочков • Гипертрофия канальцев

Самые ранние функциональные нарушения работы почек при СД обнаруживаются уже в дебюте заболевания. Эти изменения характеризуются развитием так называемой «гиперфильтрации», т. е. повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше нормальных значений (> 140 мл/мин), и «гиперперфузии почек», т. е. увеличенным почечным кровотоком.

Гиперфильтрация при СД была описана еще в 50-е годы G. Stalder и R. Schmid (1959), однако долгое время патофизиологическое значение этого феномена оставалось неизвестным. Детально изменения почечной гемодинамики при диабете были изучены в работах В. Brenner и соавт. (1982), С.Е. Mogensen и соавт. (1989), G.C. Viberti и соавт. (1990).

Установлено, что у больных СД 1 типа в первые недели-месяцы после появления гипергликемии СКФ повышается на 20–40 % по сравнению с нормой. Повышение СКФ в дебюте диабета безусловно связано с реакцией почек на стойкую гипергликемию. При этом чем выше уровень глюкозы крови, тем выше СКФ. Однако такая прямая зависимость между гликемией и СКФ сохраняется только при умеренно высоких значениях сахара крови (до 13–14 ммоль/л); при более

высоком уровне гликемии СКФ начинает линейно снижаться. Поэтому нередко при выраженной декомпенсации СД, при явлениях кетоацидоза обнаруживаются низкие значения СКФ и даже повышается креатинин сыворотки крови [1].

Хорошая компенсация углеводных нарушений (достижение около нормогликемии) приводит и к нормализации СКФ. Однако у 25 % больных СД I типа даже идеальная компенсация СД сопровождается лишь незначительным снижением СКФ, оставаясь на высоком уровне на долгие годы вплоть до появления протеинурии. Именно эта когорта больных относится к группе высокого риска в отношении будущего развития клинической стадии ДН [1, 2, 3].

Среди причин развития гиперфилтрации при СД рассматриваются различные гормонально-метаболические факторы [16]:

- 1) гипергликемия;
- 2) гиперкетонемия;
- 3) гиперпродукция гормона роста и глюкагона;
- 4) нарушение баланса простагландинов;
- 5) гиперпродукция предсердного натрийуретического пептида;
- 6) гиперпродукция эндотелиального фактора релаксации (оксида азота NO);
- 7) нарушенная тубуло-гломерулярная обратная связь;
- 8) высокое потребление белка.

Перечисленные факторы способствуют повышению СКФ, действуя через единый механизм: все они вызывают расширение приносящей артериолы клубочка почек, что приводит к увеличению плазмотока в капиллярах клубочка и, следовательно, к увеличению СКФ. При этом гипергликемия, как правило, повышает СКФ на 5 %, инфузия гормона роста и глюкагона (до концентраций, наблюдаемых при некомпенсированном СД) — на 6–7 %, кетоновые тела — на 30 % [1].

Гиперперфузия почек — увеличение почечного кровотока (плазмотока). Медиаторы, вызывающие гиперперфузию почек и гиперфилтрацию, едины. Эти два процесса тесно взаимосвязаны, поскольку почечный кровоток является определяющим фактором в регуляции СКФ. Чем выше почечные кровотоки, тем выше СКФ. Однако полностью объяснить феномен гиперфилтрации увеличенным почечным кровотоком нельзя, поскольку при СД почечный кровоток повышается приблизительно на 10–15 %, что в два раза меньше, чем увеличение СКФ [1].

Гипертрофия почек (увеличение почек в размере) наблюдается у 40 % больных СД. Если исключить такие очевидные причины уве-

личения объема почек, как гидронефроз или удвоение почек, то СД является наиболее частой причиной гипертрофии этого органа. Даже у больных с хронической почечной недостаточностью, развившейся вследствие прогрессирования ДН, размер почек всегда больше, чем у больных, погибших от уремии недиабетического генеза [1].

Воздействием каких именно факторов вызвана диабетическая гипертрофия почек, остается пока неясным. Обсуждается роль нарушенного метаболизма клеточных и внеклеточных белков, составляющих ткань почек; не исключается роль различных факторов роста (гормона роста, инсулиноподобных факторов роста, трансформирующего фактора роста В, эпидермальных и тромбоцитарных факторов роста и др.) [18].

Стадия начальных структурных изменений

Эта стадия также относится к бессимптомным (латентным) стадиям ДН. Экскреция белка с мочой и уровень артериального давления по-прежнему остаются в пределах нормальных значений; СКФ и почечный кровоток повышены, как и на первой стадии ДН. Однако постепенно, вследствие тех патологических механизмов, которые были запущены воздействием гипергликемии, почечная ткань начинает претерпевать первые структурные изменения. Эти изменения характеризуются утолщением базальных мембран капилляров (БМК) клубочков и увеличением объема мезангиального матрикса [19].

Суммарная характеристика второй стадии ДН представлена в таблице 12.

Таблица 12

Клинико-морфологическая характеристика II стадии диабетической нефропатии

Клинико-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • АД в норме • Ретинопатия у 5 % больных • Общий анализ мочи в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ СКФ • ↑ Почечный кровоток • Гипертрофия почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия клубочков и канальцев • Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса • Умеренная пролиферация мезангиальных клеток

Увеличение объема мезангиального матрикса обнаруживается через 3–5 лет от начала СД. При этом в мезангиальном матриксе накапливаются глыбки PAS-положительного вещества, коллаген IV типа, ламинин, фибронектин. Этот процесс в последующем и приводит к

окклюзии капилляров клубочков. По мнению R. Osterby (2002), именно структурные изменения мезангиального матрикса, а не БМК играют ведущую роль в прогрессировании гломерулосклероза при СД.

Стадия начинающейся диабетической нефропатии

Эта стадия последняя в ряду бессимптомных (латентных) стадий ДН. Как и предыдущие стадии она характеризуется высокой СКФ и почечного кровотока, отсутствием белка в общеклинических рутинных анализах мочи, нормальным или чуть повышенным уровнем АД. Однако именно эта стадия является решающей в судьбе больного СД, поскольку именно на этой стадии решается вопрос — разовьется или нет клиническая стадия ДН, будет ли нефропатия прогрессировать и дальше до своей терминальной стадии или это прогрессирование будет остановлено [1, 20].

Суммарная характеристика III стадии ДН представлена в таблице 13.

Таблица 13

Клинико-морфологическая характеристика III стадии диабетической нефропатии

Клинико-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ АД на 10–15 % • Ретинопатия у 20–50 % больных • Периферическая полинейропатия у 30–50 % больных • Общий анализ мочи в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ СКФ • ↑ Почечный кровоток • Гипертрофия почек • Микроальбуминурия 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия клубочков и канальцев • Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса > 20 % от объема клубочка

Отличительная черта этой стадии заключается в появлении так называемой микроальбуминурии (МАУ). Микроальбуминурией называют состояние, которое характеризуется повышенной экскрецией с мочой альбумина (в пределах 30–300 мг/сут или 20–200 мкг/мин). При СД 1 типа МАУ появляется обычно не ранее чем через 3–5 лет от начала заболевания, при СД 2 типа может быть выявлена при первом обращении больного к врачу [1, 20].

В настоящее время уже не требует доказательств тот факт, что МАУ является не только предвестником развития клинически-развернутой стадии ДН, но и связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у этих больных [20]. Состояния, сцепленные с наличием МАУ, перечислены ниже:

- 1) плохой контроль глюкозы в крови;

- 2) повышенное артериальное давление;
- 3) атерогенный липидный профиль;
- 4) инсулинорезистентность тканей;
- 5) повышенная выявляемость:
 - ретинопатии;
 - нейропатии;
 - поражения периферических сосудов;
 - левожелудочковой гипертрофии;
 - клинически не выявляемой ишемической болезни сердца.

Стадия выраженной диабетической нефропатии

Появление постоянной протеинурии, выявляемой в общеклинических анализах мочи, свидетельствует о наступлении развернутой стадии ДН. При этом экскреция альбумина с мочой превышает 200 мкг/мин, или 300 мг/сут, а экскреция белка в рутинных исследованиях мочи превышает 0,5 г/сут.

Суммарная характеристика IV стадии ДН представлена в таблице 14.

Таблица 14

Клинико-морфологическая характеристика IV стадии диабетической нефропатии

Клинико-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия у 100 % больных • Ретинопатия у 100 % больных • Периферическая полинейропатия у 100 % больных • Автономная нейропатия (ортостатизм, энтеропатия) • ↑ АД у 80–90 % больных • Гиперлипидемия у 60–80 % больных • ИБС у 50–70 % больных 	<ul style="list-style-type: none"> • СКФ — норма или ↓ • Почечный кровоток — норма или ↓ • Размер почек в норме • Альбуминурия > 300 мг/сут (200 мкг/мин) • Креатинин, мочевины, калий крови в норме 	<ul style="list-style-type: none"> • Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса > 37 % от объема клубочка • Склероз 25–50 % клубочков • Артериологиалиноз • Тубулоинтерстициальный фиброз

Протеинурия обычно выявляется через 15–20 лет от начала СД. С момента появления протеинурии у больных начинается неуклонное снижение СКФ со скоростью от 0,1 до 2,4 мл/мин в месяц (в среднем — 1 мл/мин в месяц), что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности в среднем через 5–7 лет от момента появления протеинурии [1].

Увеличение протеинурии до 3,5 г/сут и более может привести к

развитию классического нефротического синдрома (НС), включающего в себя помимо высокой протеинурии также гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и появление гипоальбуминемических отеков вплоть до анасарки. Частота развития классического НС у больных СД 1 типа невелика и колеблется, по данным различных авторов, от 10 до 30 % [Шулутко Б.И., 2002] [3].

Нефротический синдром при СД имеет ряд особенностей [3]:

1) отечность тканей развивается при более высоком уровне альбумина крови, чем у больных с первично-почечными заболеваниями;

2) высокая протеинурия сохраняется даже на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), в то время как у больных с первичными гломерулонефритами протеинурия снижается при развитии ХПН;

3) отечный синдром при СД резистентен к лечению диуретиками.

Протеинурическая стадия характеризуется быстрым ростом уровня АД [1, 3].

Стадия хронической почечной недостаточности (ХПН)

На этой стадии фильтрационная функция почек продолжает неуклонно снижаться, приводя к нарастанию концентрации в крови токсических азотистых шлаков. Биохимическими маркерами сниженной СКФ являются повышение креатинина и мочевины сыворотки крови, гиперкалиемия и гиперфосфатемия [1, 3].

Суммарная характеристика пятой (терминальной) стадии ДН представлена в таблице 15.

Таблица 15

Клинико-морфологическая характеристика V стадии диабетической нефропатии

Клиника-лабораторные обследования	Специальные методы обследования	Структура почечной ткани
<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия у 100 % больных • Ретинопатия у 100 % больных • Потеря зрения у 30–40 % больных • Периферическая и автономная полинейропатия у 100 % больных • ↑ АД у 90–100 % больных • Дислипидемия у 80–100 % больных • ИБС у 80–100 % больных • Ансемия • Ренальная остеодистрофия 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ СКФ • ↓ Почечный кровоток • Размер почек в норме • Альбуминурия > 300 мг/сут (200 мкг/мин) • ↑ Креатинин, мочевина крови • Гиперкалиемия • Гиперфосфатемия • Гипокальциемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Склероз > 80 % клубочков • Артериологлия-линоз • Тубуло-интерстициальный фиброз

Клинико-морфологическая характеристика V стадии диабетической нефропатии

Снижение СКФ происходит за счет прогрессирующей окклюзии почечных клубочков, морфологически определяемой как тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз. Однако объем почек даже на этой стадии может оставаться нормальным или умеренно сниженным за счет того, что изначально почки были резко увеличены в размерах [1, 3, 20].

На стадии ХПН может отмечаться снижение протеинурии, что является неблагоприятным прогностическим признаком, говорящим о прогрессирующей окклюзии почечных клубочков.

Терминальная стадия поражения почек характеризуется неуклонным ростом уровня АД, иногда приобретающим неуправляемый характер. Часто на этой стадии присоединяется выраженная задержка жидкости с развитием отечного синдрома, даже при отсутствии гипоальбуминемии. К клиническим признакам ХПН могут присоединиться симптомы сердечной недостаточности. Состояние может осложниться развитием отека легких.

На стадии ХПН, как правило, резко прогрессируют и другие микро- и макрососудистые осложнения СД [Bilous R.W. и Marshall S.M., 2000] [22]:

1) все 100 % больных диабетом с ХПН имеют диабетическую ретинопатию, из них 80 % — пролиферативную стадию ретинопатии, приводящую к полной потере зрения у 30–40 % больных;

2) все больные с ХПН имеют периферическую полинейропатию, которая усугубляется при уремии вследствие присоединения специфического уремического поражения нервных волокон;

3) усугубляется автономная нейропатия, проявляющаяся ортостатической гипотензией в положении стоя при выраженной гипертензии в положении лежа, что осложняет подбор адекватной дозы антигипертензивных препаратов больным на стадии ХПН;

4) прогрессирует нейропатическое и ишемическое поражение нижних конечностей, приводящее к развитию глубоких незаживающих язв стоп; полная окклюзия артерий стоп и, как следствие, гангрена, требующая немедленного оперативного вмешательства, — обнаруживается у 1–2 % больных на стадии ХПН;

5) инфаркты миокарда и инсульты являются основной причиной смерти больных СД на стадии ХПН и получающих лечение гемодиализом.

На стадии уремии присоединяются специфические симптомы, характерные для больных с выраженной потерей фильтрационной функции почек.

К ним относятся:

1. **Почечная анемия**, как правило, нормохромная и нормоцитарная, развивающаяся вследствие нарушенного синтеза эритропоэтина в почках. Диагностируется почечная анемия у 80 % больных при повышении креатинина до 250–300 мкмоль/л и у 100 % больных при повышении креатинина более 700 мкмоль/л.

2. **Почечная остеодистрофия** — поражение скелета и мягких тканей, развивающееся вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Для ХПН характерна гиперфосфатемия и гипокальциемия, которая, стимулируя секрецию паратгормона, приводит к гиперплазии паращитовидных желез и развитию вторичного гиперпаратиреоза. Гиперпаратиреоз обнаруживается даже при умеренном снижении СКФ до 60–40 мл/мин. При более выраженном падении фильтрационной функции почек до 40–20 мл/мин развиваются признаки остеомалации. Основные клинические симптомы остеодистрофии — боли в костях и мышечная слабость, возможно развитие патологических переломов, компрессия позвонков. В мягких тканях, различных органах и в стенках сосудов можно обнаружить отложение фосфорно-кальциевых солей (кальцинатов).

3. При снижении СКФ менее 10 мл/мин развиваются **уремическая интоксикация** организма азотистыми шлаками (зуд, тошнота, рвота) и явления метаболического ацидоза, вызывающие дыхание Куссмауля. Нередко определяется шум трения перикарда, называемый «похоронный звон уремика». Такое состояние требует немедленного перевода больного на экстракорпоральные методы лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ) или проведение хирургического лечения — трансплантации почки [1, 3, 20].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

АГ развивается в два раза чаще у больных СД по сравнению с общей популяцией. В возрасте старше 50 лет около 85 % больных СД имеют ту или иную степень повышения АД [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

СД и артериальная гипертензия (АГ) — две взаимосвязанные па-

тологии, обладающие мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу против нескольких органов-мишеней: сердца, почек, сосудов сетчатки и магистральных сосудов. Основными причинами высокой инвалидизации и смертности больных СД с сопутствующей АГ являются:

- 1) ИБС (инфаркты);
- 2) поражение сосудов головного мозга (инсульты);
- 3) заболевание периферических сосудов (гангрены и ампутации);
- 4) терминальная почечная недостаточность (уремия);
- 5) прогрессирование диабетической ретинопатии (потеря зрения).

Поэтому крайне важно рано распознавать и диагностировать как СД, так и присоединившуюся АГ, чтобы вовремя назначить соответствующее лечение и остановить развитие тяжелых сосудистых осложнений.

Этиология артериальной гипертонии при сахарном диабете

Причины развития АГ при СД 1 и 2 типов сходны, но частота различных вариантов гипертонии различается в зависимости от типа диабета (таблица 16).

Таблица 16

Основные причины развития АГ при сахарном диабете

Сахарный диабет 1 типа	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая нефропатия • Эссенциальная гипертония • Изолированная систолическая гипертония • Гипертония в положении лежа с ортостатической гипотонией
Сахарный диабет 2 типа	<ul style="list-style-type: none"> • Эссенциальная гипертония • Изолированная систолическая гипертония • Диабетическая нефропатия • Реноваскулярная гипертония • Гипертония в положении лежа с ортостатической гипотонией
Эндокринная гипертония	<ul style="list-style-type: none"> • Тиреотоксикоз • Гипотиреоз • Гиперкортицизм • Феохромоцитома • Акромегалия • Альдостерома

Как следует из приведенных данных, у больных СД 1 типа основной причиной развития АГ является ДН. Ее доля составляет приблизительно 80 % среди всех других причин повышения АД при

СД 1 типа. При СД 2 типа, напротив, в 70–80 % случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая предшествует развитию самого СД. И только у 30 % больных СД 2 типа АГ развивается вследствие поражения почек. Повышение АД на фоне других эндокринопатий у больных СД развивается достаточно редко — не более чем в 10 % случаев.

АГ является одновременно и следствием поражения почек при СД 1 типа и фактором быстрого прогрессирования почечной недостаточности. Развитие АГ ускоряет переход стадии микроальбуминурии в стадию протеинурии, провоцирует прогрессирующее снижение СКФ и повышение креатинина сыворотки крови. На стадии протеинурии АГ становится более значимым фактором прогрессирования ДН, чем гипергликемия. Эффективная антигипертензивная терапия при ДН способна затормозить прогрессирование почечной патологии и отсрочить наступление ХПН более чем в два раза [17].

Лечение и профилактика диабетической нефропатии

Стратегию в лечении ДН можно условно подразделить на три этапа [1]:

1. *Первичная профилактика ДН* — направлена на предупреждение развития патологии почек у больных с нормоальбуминурией.

2. *Вторичная профилактика ДН* — лечение больных с микроальбуминурией для предупреждения развития выраженной протеинурической стадии ДН.

3. *Третичная профилактика ДН* — включает лечебные мероприятия у больных СД с протеинурией и имеет целью затормозить снижение фильтрационной функции почек и прогрессирование ХПН.

Целью первичной профилактики ДН является предупреждение появления микроальбуминурии (МАУ) у больных СД с нормоальбуминурией, но относящихся к группе высокого риска развития диабетического поражения почек. Перечень факторов риска развития МАУ у больных СД 1 типа и СД 2 типа указан в таблице 17.

Таблица 17

Факторы риска развития микроальбуминурии у больных СД

Факторы риска	СД 1 типа	СД 2 типа
• HbA _{1c}	> 7,0 %	> 7,0 %
• Пол	муж > жен	муж > жен
• Длительность диабета	> 5 лет	Не установлено

• Возраст дебюта диабета	< 20 лет	Не установлено
• Наследственность по артериальной гипертензии	Отягощенная	Отягощенная
• Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента	DD*	DD*
• Высокий Na/Li противотранспорт в эритроцитах	> 400 мкмоль Li/л клеток/ч	> 400 мкмоль Li/л клеток/ч
• Гиперфилтрация	СКФ > 140 мл/мин	Не установлено
Функциональный почечный резерв	Отсутствует	Не установлено
• Гиперлипидемия	Да	Да
• Ретинопатия	Да	Да
• Курение	Да	Не установлено

Диабетическая нефропатия — грозное осложнение СД, которое развивается у 20–25 % больных обоих типов. Обычно через 15–20 лет после манифестации болезни у 40 % больных развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Механизм развития ДН хорошо описан в многочисленных руководствах и учебниках. Алгоритм терапевтических мероприятий при ДН представлен в таблице 18.

Таблица 18

Алгоритм лечебных мероприятий при диабетической нефропатии

Механизмы развития диабетической нефропатии	Терапевтический подход
Гипергликемия	Тщательный контроль гликемии
Артериальная гипертензия	Антигипертензивные препараты (целевое АД — 130/85 мм рт. ст.)
Внутриклубочковая гипертензия	Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, низкобелковая диета
Гиперлипидемия	Антилипидемические препараты
Окислительный стресс	Антиоксиданты (актовегин; токоферол; аскорбиновая кислота и др.)
Повышение полиолового обмена	Ингибиторы альдозоредуктазы

Примечание: В терминальной стадии диабетической нефропатии по показаниям применяется гемодиализ, плазмаферез, трансплантация почки.

Компенсация углеводного обмена

Самым мощным из всех факторов риска развития ДН является неудовлетворительная компенсация углеводных нарушений и длительность ее воздействия. Многие из перечисленных в таблице 18 фак-

торов риска также обусловлены гипергликемией (гиперфилтрация, гиперлипидемия, ретинопатия). Поскольку именно гипергликемия является тем пусковым фактором, который приводит сначала к обратимым, а затем к необратимым изменениям структуры и функции почек, то только нормализация углеводных нарушений, начиная с дебюта заболевания, будет способна предотвратить развитие патологии почек, а также других сосудистых осложнений [1, 26].

Критерии оптимальной компенсации углеводного обмена у больных СД 1 типа: гликемия натощак 5,1–6,5 ммоль/л (90–120 мг %); гликемия через два часа после еды 7,9–9,0 ммоль/л (136–160 мг %); HbA_{1c} 6,2–7,5 % (норма < 6,1 %) [1].

НОРМАЛИЗАЦИЯ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Ингибиторы АПФ (ИАПФ)

Исходя из главенствующей роли нарушений внутрипочечной гемодинамики в развитии ДН, наиболее оптимальными патогенетическими средствами, препятствующими быстрому прогрессированию ДН, могли бы стать препараты, способные устранить внутриклубочковую гипертензию. Лишь немногим более 15 лет назад на мировом рынке появилась именно такая группа препаратов — это ИАПФ. Эти препараты блокируют активность фермента, превращающего неактивный ангиотензин I в активный сосудосуживающий гормон — ангиотензин II. Десятилетие назад эти препараты использовались только в кардиологической практике для лечения АГ и застойной сердечной недостаточности. И лишь совсем недавно (в 1985–1987 гг.) было обнаружено, что эти препараты обладают не только кардиопротективной активностью, но и мощным нефропротективным эффектом и способны нормализовать внутриклубочковую гемодинамику [1, 22, 23, 26].

ИАПФ в последние годы стали наиболее популярной группой антигипертензивных препаратов в связи с их максимальным нефропротективным, кардиопротективным и ангиопротективным эффектами, предупреждающими развитие почечной, сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. В рекомендациях ВОЗ/Международного общества гипертонии (1997 г.) и Докладе российских экспертов по АГ (2000 г.) ИАПФ названы препаратами первого ряда для лечения АГ

в сочетании с ДН, ИБС, сердечной недостаточностью. Мета-анализ исследований (ABCD, FACET, CAPPP), в которых сравнивались отдаленные эффекты ИАПФ и препаратов других групп у больных СД 2 типа и АГ, выявил значительное снижение риска острого инфаркта миокарда (на 63 %), сердечно-сосудистых событий (на 51 %) и общей смертности (на 62 %) по отношению к группам сравнения.

Одним из первых крупных исследований, которое подтвердило нефропротективные свойства препаратов этой группы у больных СД было EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM) [32]. В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 530 мужчин и женщин в возрасте 20–50 лет с СД 1 типа, у которых имелись нормоальбуминурия или микроальбуминурия. У всех пациентов отсутствовала АГ. Больные были рандомизированы на группы лизиноприла и плацебо, не отличавшиеся по основным характеристикам. Длительность наблюдения составила два года. Исходная альбуминурия в двух группах составила 8,0 мкг/мин (в норме ≤ 20 мкг/мин). Через два года в группе лизиноприла альбуминурия была на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо ($P = 0,03$; абсолютная разница между двумя группами 2,2 мкг/мл). У больных с исходной нормоальбуминурией различия экскреции альбуминов с мочой между двумя группами в конце исследования составили 12,7 % ($p = 0,1$), а у больных с микроальбуминурией — 49,7 % ($p = 0,04$). Таким образом, длительная терапия лизиноприлом у больных СД 1 типа задерживала развитие и прогрессирование нефропатии. Как и следовало ожидать, наибольший эффект препарат давал при наличии микроальбуминурии, т. е. у пациентов со скрытой ДН. Отсутствие достоверных различий эффектов лизиноприла и плацебо у больных с нормоальбуминурией (т. е. при отсутствии ранних маркеров повреждения почек) не вызывает удивления, так как ДН характеризуется медленным развитием, а двухлетний срок наблюдения в исследовании EUCLID и число обследованных пациентов, по-видимому, были недостаточными для выявления статистически значимого эффекта. Тем не менее, достоверное снижение альбуминурии при лечении лизиноприлом у всех больных, включенных в исследование (доля пациентов с микроальбуминурией составляла всего 13–17 % в двух группах), и тенденция к ее уменьшению у больных с нормоальбуминурией косвенно свидетельствуют об эффективности препарата в первичной профилактике нефропатии. Результаты лечения нельзя было объяснить антигипертензивными свойствами ИАПФ (у всех больных АД было нормальным) или более эффек-

тивным контролем гликемии. Весьма эффективны следующие ИАПФ: эналаприла малеат (ренитек, энап, энаренал), моноприл, периндоприл (престарум) и др.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ₂)

В настоящее время активно изучаются отдаленные эффекты антагонистов АТ₁-рецепторов у больных СД 2 типа. Недавно завершилось крупное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование препарата этой группы (лозартана) у 1513 больных СД 2 типа с нефропатией на стадии начальной ХПН (RENAAL). Длительность наблюдения в среднем 3,4 года. Отмечено значительное снижение риска прогрессирования ДН. Ренопротективный эффект препарата не зависел от его гипотензивного действия. Хотя сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в основной группе снизилась недостоверно (на 10 %), тем не менее терапия лозартаном привела к значительному снижению риска первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 32 %).

Результаты исследования LIFE показали, что лозартан превосходит селективный БАБ атенолол по влиянию на риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с СД и АГ. Это превосходство особенно ярко выражено у небольшой подгруппы с лечением АГ [5].

Согласно самым последним данным Международного общества по артериальной гипертонии, опубликованным в г. Сан-Паулу (Бразилия), АТ₂ являются препаратами первого ряда в лечении ДН у больных СД 2 типа [5a].

Исследование UKPDS убедительно показало необходимость эффективного контроля АД у больных СД 2 типа и АГ (независимо от возраста). Активная антигипертензивная терапия снизила риск микро- и макрососудистых осложнений (на 37 % и 34 %, соответственно). Особенно показательно снижение риска инсульта – на 44 %. Отмечено также снижение общей смертности и частоты ИМ, хотя эти показатели не достигли статистической значимости [32].

Диуретики

Диуретики — препараты, увеличивающие мочеотделение за счет усиления выведения солей и воды почками. По локализации действия на уровне нефрона диуретики делятся на несколько групп: препараты, действующие на уровне проксимальных канальцев (проксимальные),

на уровне петли Генле (петлевые), на разводящий сегмент петли в корковом слое (кортикальные) и на дистальные каналы (дистальные).

Поскольку в генезе АГ при СД 1 и 2 типов существенную роль играет задержка Na и жидкости и развивающаяся вследствие этого гиперволемиа, то применение диуретиков для нормализации АД при СД вполне оправдано. Однако не все группы диуретиков одинаково безопасны и эффективны у больных СД [1].

Тиазиды — препараты, действующие в основном на клетки дистального извитого канальца, где они блокируют реабсорбцию NaCl. Эти препараты обладают умеренным натрийуретическим и выраженным калийуретическим эффектами. При СД применение тиазидовых диуретиков нежелательно вследствие целого ряда побочных действий [1].

Тиазидовые диуретики обладают диабетогенным эффектом, повышая инсулинорезистентность тканей приблизительно на 20 %. Обычно нарушение толерантности к углеводам появляется через 2–3 года от начала постоянного лечения этими препаратами в больших дозах (более 25 мг/сут гипотиазида). В меньших дозах эти препараты редко вызывают нарушение углеводного обмена. Поэтому при назначении этих препаратов больным СД необходимо использовать низкие дозы (6–16 мг/сут).

Петлевые диуретики воздействуют на толстые восходящие отделы петли Генле (отсюда название «петлевые»), где со стороны просвета канальца блокируют реабсорбцию ионов хлора, натрия и воды, что вызывает выраженный диурез и натрийурез.

Фуросемид обладает свойством увеличивать почечный кровоток и СКФ, снижая сопротивление почечных сосудов. Это важное свойство позволяет использовать фуросемид при ХПН, когда СКФ резко снижена. Однако необходимо помнить, что среднетерапевтические дозы фуросемида (40–80 мг/сут) на стадии ХПН практически неэффективны, поскольку на этой стадии поражения почек резко снижено поступление препарата в просвет канальцев. Поэтому для увеличения диуреза у больных ХПН необходимо введение чрезвычайно больших доз фуросемида — 800–1000 мг/сутки [Рябов С.И., Наточин Ю.В., 1997]. В последние годы появились сообщения о том, что повышения эффективности петлевых диуретиков на стадии ХПН можно достичь путем их сочетанного применения с тиазидами [2].

Петлевые диуретики не обладают диабетогенным эффектом, не

нарушают метаболизм липидов и в отличие от тиазидов благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. В связи с этим петлевые диуретики активно используются для лечения АГ при СД обоих типов [1].

Калийсберегающие диуретики. Механизм их действия связан с нарушением связывания альдостерона с рецепторами собирательных трубок, вследствие чего нарушается реабсорбция натрия и секреция калия. В результате повышается выведение натрия и воды при сохранении калия в кровотоке. Эти диуретики обладают относительно слабым мочегонным эффектом. Больным СД к применению калийсберегающих диуретиков следует относиться крайне осторожно вследствие того, что СД несет в себе опасность развития гиперкалиемии (синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма с гиперкалиемией). У больных СД с признаками ХПН применение этой группы препаратов противопоказано [1].

Арифон (индапамид) — сульфаниламидный нетиазидный диуретик. Особенностью его действия является то, что структурно относясь к группе мочегонных препаратов, по механизму действия он не является диуретиком. Гипотензивное действие этого препарата осуществляется за счет его сосудорасширяющего эффекта. В среднетерапевтической дозе (2,5 мг/сут однократно) арифон применяется только как антигипертензивный препарат, поскольку не оказывает диуретического эффекта, но обладает выраженной гипотензивной активностью. При увеличении дозы до 25 мг/сут гипотензивный эффект не возрастает, но увеличивается его диуретическое действие. При проведении длительных курсов лечения этим препаратом было показано, что арифон не влияет на углеводный и липидный обмен, что делает безопасным его прием у больных СД. Препарат не ухудшает фильтрационную функцию почек, в связи с чем может применяться и у больных с ХПН. Более того, недавно проведенное исследование показало, что арифон обладает способностью снижать микроальбуминурию у больных СД [1].

Диуретики обладают минимальной кардиопротективной активностью и не обладают нефропротективными свойствами. Поэтому монотерапия этими препаратами у больных СД лишена смысла. Их применяют, как правило, в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (чаще всего с ИАПФ) для усиления гипотензивного эффекта, при отежном синдроме и при застойных явлениях.

Исключением из этой группы является препарат арифон, у которого в экспериментальных и клинических исследованиях доказано и

кардио- и нефропротективное действие [1].

В лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом предпочтение отдается петлевым диуретикам и новым тиазидоподобным препаратам.

Какой группе антигипертензивных средств следует отдать предпочтение у больных СД 2 типа пожилого возраста? Согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) препаратами выбора для лечения АГ у пожилых больных, в том числе с СД 2 типа, являются диуретики.

Бета-блокаторы (БАБ) наряду с диуретиками остаются основной группой антигипертензивных препаратов. Показаниями для их назначения больным СД 2 типа является ИБС, перенесенный инфаркт миокарда. При выборе препарата из этой группы для лечения АГ у больных СД необходимо учитывать спектр метаболических нарушений, характерных для БАБ. Это нарушение липидного обмена, уменьшение секреции инсулина, повышение инсулинорезистентности, снижение почечного кровотока, эректильная дисфункция, бронхоспазм. Определенная опасность при применении БАБ у лиц пожилого возраста связана с экранированием ощущения гипогликемии. Перечисленные побочные эффекты в меньшей степени выражены у кардиоселективных БАБ, в связи с чем они предпочтительны в лечении АГ при СД [33, 34]. Основные представители наиболее часто применяемых кардиоселективных БАБ, их дозы и кратность приема указаны в таблице 19.

Таблица 19

Дозы и кратность приема кардиоселективных бета-блокаторов

Препарат	Доза (мг) и кратность приема
Атенолол	100–200 в 1–2 приема
Бисопролол	5–10 в 1 прием
Метопролол тартрат	100–400 в 2–3 приема
Метопролол сукцинат	50–100–200 мг в 1 прием
Талинолол	5–20 в 1–2 приема
Бетаксолол	150–600 в 1–3 приема
Небиволол	2,5–5 в 1 прием

Альфа-блокаторы

Альфа-блокаторы обладают целым рядом преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами в отношении их метаболических эффектов. Так, альфа-блокаторы не только не нарушают липидный обмен, но напротив, уменьшают атерогенность сыворотки

крови, снижая холестерин липопротеидов низкой плотности и повышая холестерин липопротеидов высокой плотности. Эти данные были получены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании HALT (Hypertension and lipid trial) [Pickering T.G. и соавт., 1994]. Более того, альфа-блокаторы являются практически единственной группой препаратов, способных снизить инсулино-резистентность тканей, иными словами, повысить чувствительность тканей к действию инсулина. Этот эффект чрезвычайно важен для применения у больных СД 2 типа.

Однако существенным побочным эффектом альфа-блокаторов является постуральная (ортостатическая) гипотония. Она часто осложняет течение СД вследствие развития автономной полинейропатии, поэтому применение альфа-блокаторов у больных с этим осложнением не показано [1].

Препараты центрального действия

У больных СД эта новая группа препаратов в последние годы завоевывает все больше доверия. Связано это с несколькими моментами. Во-первых, активация симпатической нервной системы играет немаловажную роль в патогенезе АГ, особенно у больных СД 2 типа с выраженной инсулинорезистентностью, поскольку гиперинсулинемия сама по себе сопровождается симпатической активацией. Поэтому применение группы препаратов, устраняющей этот фактор, способствует более успешному лечению АГ. Во-вторых, есть данные, что стимуляторы имидазолиновых рецепторов не оказывают отрицательного воздействия на обмен глюкозы и липидов и даже, напротив, могут оказывать некоторое положительное воздействие на эти виды обмена, стимулируя секрецию инсулина [35].

Антагонисты ионов кальция

Антагонисты Са различных групп обладают неодинаковой кардио- и нефропротективной активностью. Во всех отношениях недигидропиридиновые антагонисты Са (группа верапамила и дилтиазема) оказывают больший защитный эффект на сердце и почки, и в том и другом случае занимая второе место после ИАПФ. Дигидропиридиновые антагонисты Са (группа нифедипина пролонгированного действия) обладают менее выраженными, чем ИАПФ, но достоверными нефропротективными свойствами. Нифедипин короткого действия, напротив, оказывает неблагоприятное воздействие и на сердце (вызывая синдром

обкрадывания), и на почки, усиливая протеинурию [36].

При лечении больных СД с ДН предпочтение отдается недигидропиридиновым антагонистам кальция (группы верапамила или дилтиазема), во вторую очередь — дигидропиридином продленного действия [1].

Принципы комбинированной антигипертензивной терапии при сахарном диабете

Течение АГ при СД, осложненном ДН, нередко приобретает трудноуправляемый характер. У 20–60 % больных монотерапия даже самыми мощными препаратами не способна стабилизировать АД на необходимом уровне (130/85 мм рт. ст.). В этом случае для достижения поставленной цели показано назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различных групп. У больных с выраженной почечной недостаточностью (при креатинине сыворотки > 500 мкмоль/л) врачи вынуждены прибегать к комбинации более чем четыре антигипертензивных препаратов [1, 22].

Комбинированная терапия обладает определенными преимуществами перед монотерапией [1, 22].

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии:

- 1) усиление антигипертензивного и органопротективного эффекта;
- 2) нейтрализация побочных эффектов применяемых средств;
- 3) уменьшение дозы применяемых препаратов

Допустимые сочетания антигипертензивных средств представлены в таблице 20.

Таблица 20

Допустимые комбинации антигипертензивных препаратов

Препараты	Диуретик	Бета-блокатор	АПФ-ингибитор	Нифедипин
Верапамил	Да	Нет	Да!	Нет
Нифедипин	Да	Да!	Да	
АПФ-ингибитор	Да!	Да		
Бета-блокатор	Да!			

Примечание. Наиболее оптимальные сочетания препаратов выделены «!».

В таблице 21 представлены преимущества и недостатки различных комбинаций ангиотензивных препаратов.

Таблица 21

**Преимущества и недостатки некоторых комбинаций
антигипертензивных препаратов**

Комбинация	Преимущества	Недостатки
Ингибитор АПФ + диуретик	Ингибитор АПФ предотвращает активацию РАС, вызываемую диуретиком; диуретик способствует выведению калия, предотвращая гиперкалиемию, вызываемую АПФ-ингибитором	Высокий риск гипотонии при назначении первой дозы ИАПФ ингибитора у больных, ранее получавших диуретик
Ингибитор АПФ + антагонист Са (недигидропиридин)	Усиление кардиопротективного и нефропротективного эффектов	Нет
Диуретик + антагонист Са (дигидропиридин)	Диуретик устраняет отечность голеней, вызываемую антагонистом Са	Нет
Бета-блокатор + нифедипин	Бета-блокатор устраняет тахикардию, вызываемую нифедипином. Усиление антиангинального эффекта	Возможно развитие сердечной недостаточности (оба препарата обладают отрицательным инотропным действием)
Диуретик + бета-блокатор	Бета-блокатор предотвращает активацию РАС, вызываемую диуретиком	Более выраженные нарушения углеводного и липидного обмена, чем при монотерапии этими препаратами

Примечание. РАС — ренин-ангиотензиновая система.

Основной аргумент, приводимый против комбинированной терапии, заключается в том, что больной ежедневно вынужден принимать огромное количество лекарств, что порой снижает его желание больного лечиться. Преодолеть это препятствие позволяет создание комбинированных препаратов, в которых сочетаются фиксированные дозы двух или трех препаратов различных групп. В настоящее время наиболее оправданными с точки зрения высокой клинической эффективности при минимальных побочных эффектах являются следующие комбинированные препараты:

- 1) каптоприл (капотен) + гипотиазид = КАПОЗИД;
- 2) эналаприл (ренитек) + гипотиазид = КО-РЕНИТЕК;
- 3) эналаприл (энап) + гипотиазид = ЭНАП-Н и ЭНАП-НЛ;
- 4) лосартан (козаар)+ гипотиазид = ГИЗААР;
- 5) трандолаприл (гоптен) + верапамил = ТАРКА;

б) периндоприл (престариум) + индапамид (арифон) = НОЛИ-ПРЕЛ.

В таблице 22 представлен органопротективный эффект основных антигипертензивных препаратов, применяемых при СД.

Таблица 22

Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов

Группа препаратов	Кардиопротективный эффект	Нефропротективный эффект
Диуретики	+++	+
β-Блокаторы	+++	++
α-Блокаторы	=	=
Антагонисты Са (дигидропиридины)	+	=/+
Антагонисты Са (недигидропиридины)	++	+++
Ингибиторы АПФ	+++	+++
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	+/?	+/?
Препараты центрального действия	++	+/?

Учитывая, что основные антигипертензивные препараты, применяемые при СД, сочетающиеся с АГ, имеют свои достоинства и недостатки перед практическим врачом встает ряд вопросов: какому из препаратов отдать предпочтение; какие комбинации антигипертензивных препаратов наиболее эффективны?

В схеме 4 представлена схема выбора антигипертензивной терапии у больных с СД и АГ.

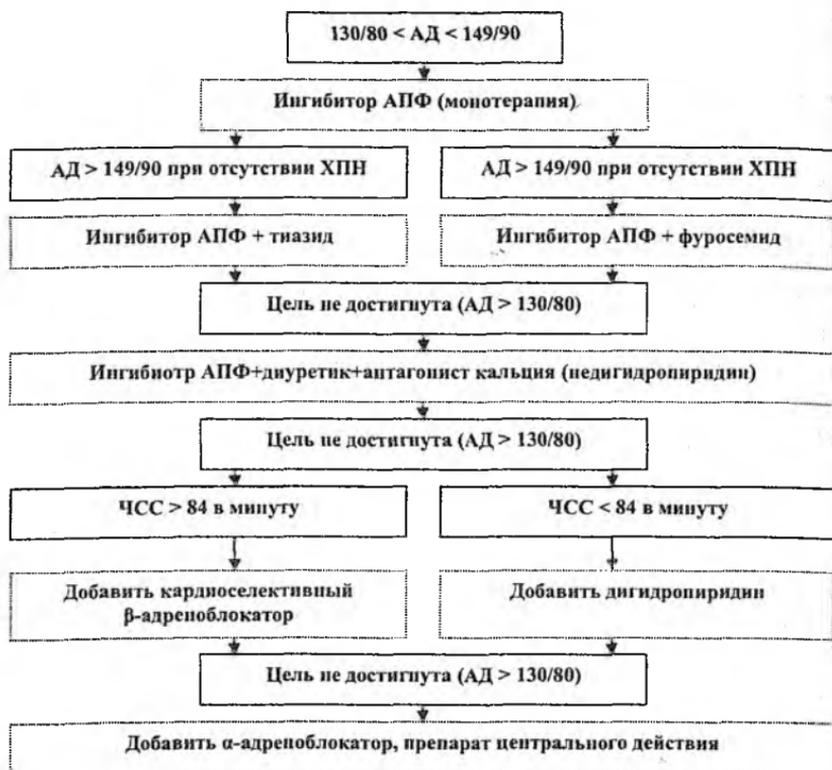


Схема 4. Схема выбора антигипертензивной терапии у больных с СД и АГ

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРЛИПЕДИМИИ

Гиперлипидемия представляет собой высокий фактор риска развития и почечной и сердечно-сосудистой патологии у больных как СД 1 типа, так и СД 2 типа. Наиболее часто дислипидемия развивается у больных СД 2 типа (иногда даже при нормальной экскреции альбумина с мочой) [1].

Дислипотеинемия является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Нарушения липидного спектра развиваются уже на этапе, предшествующем СД 2 типа, и ассоциированы с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, АГ, повышенным тромбогенным потенциалом

сыворотки крови. Такая совокупность важнейших факторов риска существует многие годы и приводит к формированию атеросклероза еще на этапе нарушенной толерантности к углеводам. В этот период липидные нарушения характеризуются типичной триадой: повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых триглицеридами (ТГ); снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), наиболее атерогенных, при нормальных количественных значениях ЛПНП [22].

При назначении ИАПФ пожилым больным диабетом важно не упускать из виду возможность атеросклеротического стеноза почечных артерий. Стеноз почечных артерий провоцирует компенсаторную ангиотензин-II-зависимую констрикцию эфферентной артериолы, за счет чего внутривенное давление поддерживается на рабочем уровне. В такой ситуации ИАПФ, блокируя образование ангиотензина II, нарушают приспособительную реакцию и приводят к снижению СКФ, иногда необратимому. Таким образом, применение ИАПФ у пожилых больных с распространенным атеросклерозом требует соблюдения осторожности и контроля фильтрационной функции почек.

Среди ИАПФ, использовавшихся для первичной профилактики ДН у больных СД, входящих в группу высокого риска развития почечной патологии использовался, в частности, эналаприла малеат (коммерческое название «Ренитек» фирмы Merck Sharp Dohme, США) в субпрессорной форме 5 мг/сут [30].

Считается, что вышеперечисленные изменения наиболее характерны для липидного спектра больных СД 2 типа. Однако у 54–77 % больных СД выявляется повышенный уровень общего холестерина (ХС) за счет повышения ЛПНП. Аналогичные изменения характеризуют и в целом популяцию без СД. Следовательно, можно охарактеризовать липидный спектр больных СД 2 типа, как совокупность (в количественном плане) самых атерогенных нарушений.

Характеристика дислипидемий при СД 2 типа:

ЛПОНП(ТГ)↑↑ ХС ЛПНП↑ ХС ЛПВП↓

Одним из наиболее значительных исследований, убедительно показавших, что чем выше уровень ХС у больных СД 2 типа, тем выше риск сердечно-сосудистой смерти, является исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).

В этом же исследовании было установлено, что при одинаковом уровне ХС смертность больных СД 2 типа в связи с ИБС была в три-четыре раза выше, чем у пациентов без СД. Гипертриглицеридемия — более строгий маркер ИБС у больных СД 2 типа, чем у лиц без этого заболевания. По данным одиннадцатилетнего проспективного наблюдения за больными СД (Paris Prospective Study), уровень ТГ крови был связан с риском смерти от ИБС. Показано, что у больных СД 2 типа гипертриглицеридемия выше 2,3 ммоль/л ассоциирована с двукратным, а снижение уровня ХС ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л — четырехкратным увеличением риска заболеваемости и смертности в связи с ИБС.

Одним из основополагающих исследований, определившим на долгие годы подходы к лечению дислиппротеинемий у больных СД 2 типа, было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [35], в которое было включено 4444 пациента со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда. В подгруппе из 202 больных СД применение симвастатина снизило риск коронарной смерти на 55 %, острые нарушения мозгового кровообращения на 62 %, общую смертность на 43 %. В исследовании 4S впервые было продемонстрировано, что снижение ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных СД 2 типа и ИБС, а абсолютная польза снижения ЛПНП у больных СД с ИБС превышала таковую у лиц без СД.

Весьма впечатляющие результаты применения симвастатина у больных СД были получены в недавно проведенном исследовании HPS (Heart Protection Study) [29]. В это исследование было включено 5963 больных с СД (в возрасте от 40 до 80 лет) и 14573 больных с окклюзионными заболеваниями периферических артерий (но без СД). При этом уровень общего холестерина (ХС) в крови должен был составлять не менее 3,5 ммоль/л (135 мг/сут). Больные рандомизированно получали либо симвастатин (по 40 мг/сут), либо плацебо.

При анализе частоты возникновения первого неблагоприятного клинического исхода, связанного с поражением коронарных артерий, было показано, что в целом прием симвастатина по сравнению с плацебо статистически значимо снижал данный показатель на 27 % при 95 % ДИ от 21 до 33 % ($p < 0,0001$). Степень снижения частоты развития такого неблагоприятного исхода оказалась практически одинаковой в подгруппе больных с СД (на 27 % при 95 % ДИ от 15 до 38 %; $p \leq 0,0001$) и в подгруппе больных высокого риска, но без СД (на 27 % при 95 % ДИ от 19 до 34; $p < 0,0001$). При СД применение симвас-

татаина по сравнению с плацебо снижало коронарную смертность на 20 % при 95 % ДИ от 4 до 34 % (умерло 193, или 6,5 %, и 239, или 8,0 %, больных соответственно; $p = 0,02$), а частоту развития первого несмертельного ИМ — на 37 % при 95 % ДИ от 20 до 50 % (105, или 3,5 %, и 164, или 5,5 %, больных соответственно; $p = 0,0002$) [29].

Частота развития смертельного или несмертельного инсульта на фоне применения симвастатина статистически значимо снижалась на 25 % при 95 % ДИ от 15 до 34 % ($p < 0,0001$). Степень снижения этого показателя также оказалась сходной в подгруппе больных с СД (на 24 % при 95 % ДИ от 6 до 39 %; $p = 0,01$) и в подгруппе больных высокого риска, но без СД (на 26 % при 95 % ДИ от 14 до 36 %; $p = 0,0002$). При СД применение симвастатина по сравнению с плацебо снижало частоту ишемического инсульта на 28 % при 95 % ДИ от 8 до 44 % (102, или 3,4 %, и 140, или 4,7 %, больных соответственно; $p = 0,01$); при этом различий в частоте развития геморрагического инсульта не выявлено (10, или 0,3 %, и 15, или 0,5 %, больных соответственно; $p = 0,3$) [29].

Весьма показательно, что в исследовании HPS было убедительно доказано, что применение статинов статистически значимо снижает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), даже в отсутствии гиперхолестеранемии или клинических признаков ИБС.

Помимо симвастатина с целью гиполипидемического эффекта можно применять и другие препараты из группы статинов. В таблице 23 представлена сравнительная характеристика гиполипидемического действия статинов.

Таблица 23

**Сравнительная характеристика
гиполипидемического действия статинов**

Препарат	Доза	Падение уровней в (%)		
	мг/день	ХС	ЛПНП	ТГ
Ловастатин	10–80	20–32	25–39	10–15
Флувастатин	20–80	12–21	16–34	3–13
Правастатин	10–40	19–20	26–34	12–14
Симвастатин	10–80	20–40	35–49	10–20
Аторвастатин	10–80	30–46	41–61	14–33

Противопоказания к назначению статинов немногочисленны: активный патологический процесс в печени, исходно повышенный уро-

вень печеночных ферментов (более чем на 50 % выше верхней границы нормы), систематическое злоупотребление алкоголем. Обеспечить безопасность лечения позволяет биохимический контроль АСТ, АЛТ в период подбора дозы ежемесячно, а в последующем один раз в три месяца [22].

Другая группа гиполипидемических препаратов, применяемых для коррекции липидных нарушений у больных СД 2 типа, — фибраты (таблица 24).

Таблица 24

Дозы и режим приема фибратов

Название фибрата	Дозы и режим приема
Гемфиброзил	600 мг 2 раза в день
Безафибрат	200 мг 3 раза в день или 400 мг 1 раз в день
Ципрофибрат	100 мг 1 раз в день
Фснофибрат	200 мг 1 раз в день вечером

Терапия этими фибратами осуществляется у больных СД 2 типа только при повышенном уровне ТГ и нормальных значениях ЛПНП, а также при уровне ТГ, угрожающем развитием острого панкреатита. Влияние фибратов на уровень ЛПНП значительно уступает статинам. Кроме того, фибраты хуже переносятся, могут взаимодействовать с антикоагулянтами, противопоказаны при печеночной и почечной недостаточности, желчекаменной болезни (22).

Лечение статинами или фибратами всегда осуществляется на фоне гиполипидемической диеты (при ее неэффективности в течение не менее двух месяцев) и достижении компенсации углеводного обмена. Тактика гиполипидемической терапии должна опираться на нижеследующие показания (European Diadetes Policy Group, 1998–1999):

1. Статины

ЛПНП > 3,0 ммоль/л

При низком риске: > 4,0 ммоль/л

2. Фибраты

ТГ > 2,2 ммоль/л при

ЛПНП < 3,0 ммоль/л

При ТГ > 6,8 ммоль/л всегда с фибратов

Цели: ЛПНП — 2,6 ммоль/л

ТГ — 1,7 ммоль/л

ЛПВП — 1,2 ммоль/л

Для профилактики тромбоза и тромбоэмболии пожилым больным,

имеющим факторы риска ССЗ, рекомендуется постоянный прием небольших доз ацетилсалициловой кислоты [38]. Американская диабетическая ассоциация в 2001 г. рекомендовала назначать препарат в дозе 81–325 мг в сутки всем мужчинам и женщинам, страдающим СД при наличии признаков макроангиопатии. При непереносимости назначают тиклопидин, клопидогрель, винпоцетин.

В литературе есть сообщение об успешном применении сулодексида (низкомолекулярного гепарина) в терапии ДН [39]. Авторы применили сулодексид в качестве лечебного препарата у 18 больных СД 1 типа. В результате лечения сулодексидом альбуминурия снизилась у 16 (89 %) из 18 пациентов. Антипротеинурический эффект лечения отсутствовал только у двух больных с исходно массивной протеинурией.

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ХПН характеризуется выраженным нарушением фильтрационной функции почек, при котором почки не справляются со своей основной задачей — функцией очищения крови от токсических продуктов и азотистых шлаков. Основными клинико-лабораторными критериями развивающейся ХПН являются снижение СКФ, повышение креатинина и мочевины сыворотки крови, усугубление АГ, нарушения электролитного обмена (гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия), развитие анемии и остеодистрофии [1].

Известно, что смерть от терминальной ХПН наступает у каждого второго больного СД 1 типа и каждого четвертого-пятого больного СД 2 типа [12, 40].

При повышении креатинина крови от 120 до 500 мкмоль/л можно говорить о консервативной стадии ХПН. На этой стадии проводится симптоматическое лечение, направленное на устранение интоксикации, купирование гипертензивного синдрома, коррекцию водно-электролитных нарушений. Более высокие значения креатинина крови (более 500 мкмоль/л) и гиперкалиемия (более 6,5–7,0 ммоль/л) свидетельствуют о наступлении терминальной стадии ХПН, которая требует проведения экстракорпоральных диализных методов очищения крови [1].

Лечение больных СД на додиализной стадии ХПН проводится

совместно эндокринологами и нефрологами. Лечение терминальных стадий ХПН проводится в специализированных нефрологических отделениях, оснащенных аппаратами для проведения диализа [1].

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА КОНСЕРВАТИВНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение ДН на консервативной стадии ХПН складывается из нескольких составных частей. Прежде всего, компенсация углеводного обмена. С того момента, как у больных СД появилась протеинурия и началось неуклонное снижение СКФ, первостепенная значимость оптимального контроля гликемии утрачивается, поскольку патологический процесс в почках уже приобрел самоиндуцирующий характер, независимый от качества компенсации углеводного обмена. У больного СД 1 и 2 типа, находящихся на инсулинотерапии, прогрессирование ХПН нередко характеризуется развитием гипогликемических состояний, требующих снижения дозы экзогенного инсулина (феномен Заброды) [1, 2, 3]. Больные СД 2 типа, получающим таблетированные сахароснижающие препараты, при развитии ХПН должны быть переведены на инсулинотерапию. Это связано с тем, что при развитии ХПН выведение практически всех препаратов сульфоналмочевины (кроме гликлазида и гликвидона) и препаратов из группы бигуанидов резко снижается, что ведет к увеличению их концентрации в крови и повышению риска их токсического воздействия [1].

КОРРЕКЦИЯ АД

Как уже было отмечено выше, коррекция АД становится основным методом лечения прогрессирующей патологии почек, способным затормозить наступление терминальной почечной недостаточности. Целью антигипертензивной терапии, как и на протеинурической стадии ДН, является поддержание АД на уровне, не превышающем 130/85 мм рт. ст. Препаратами первого ряда выбора (как и на других стадиях ДН) являются ИАПФ, обладающие максимальным нефропротективным эффектом. В то же время следует помнить о необходимости осторожного применения этих препаратов при выраженной стадии ХПН (при креатинине сыворотки крови более 300 мкмоль/л) вследствие

возможного транзиторного ухудшения фильтрационной функции почек и развития гиперкалиемии. На стадии ХПН, как правило, монотерапия не приводит к стабилизации уровня АД, поэтому рекомендуется комбинированная терапия антигипертензивными препаратами, относящимися к различным группам: ИАПФ + петлевые диуретики + антагонисты кальция + селективные БАБ + препараты центрального действия. Нередко только четырехкомпонентная схема лечения АГ при ХПН способствует достижению желаемого уровня АД [1].

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

НС включает в себя характерную тетраду: высокая протеинурия (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия и отечность тканей (иногда вплоть до анасарки). В основе развития отечного синдрома при ДН, как и при других заболеваниях почек, лежит гипоальбуминемия (гипоальбуминемические отеки). Однако при СД альбумин не только теряется с мочой вследствие высокой протеинурии, но и почти беспрепятственно уходит в ткани вследствие высокой проницаемости сосудистой стенки. Это и обуславливает резистентность НС к лечению при СД [1, 2, 3].

Основным принципом лечения НС является устранение гипоальбуминемии. При снижении концентрации альбумина в крови менее 2,5 г/л рекомендуются инфузии растворов альбумина. Одновременно проводится терапия петлевыми диуретиками, причем доза вводимого фуросемида (лазикса) может достигать 600–800 и даже 1000 мг/сут (Рябов С.И., Наточин Ю.В., 2000 г.). Калийсберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен, альдактон) на стадии ХПН не применяются вследствие опасности развития гиперкалиемии. Тиазидовые диуретики также противопоказаны при почечной недостаточности, поскольку способствуют снижению фильтрационной функции почек.

Несмотря на массивную потерю белка с мочой при НС, необходимо продолжать соблюдение принципа малобелковой диеты, в которой содержание белка животного происхождения не превышает 0,8 г/кг массы тела. Только такая диета может затормозить быстрое снижение фильтрационной функции почек.

Учитывая высокую гиперхолестеринемию, характерную для НС, к лечению необходимо добавить гиполипидемические препараты (наиболее эффективны препараты из группы статинов) [1, 3].

Прогноз больных СД, имеющих диабетическую нефропатию на

стадии ХПН с НС, крайне неблагоприятный. Таких больных рекомендуется безотлагательно готовить к экстракорпоральным методам лечения ХПН.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ

Анемия, часто наблюдаемая у больных с ХПН, как правило, связана со сниженным синтезом почечного эритропоэтина — гормона, обеспечивающего эритропоэз. Поэтому патогенетически обоснованным лечением почечной анемии является заместительная терапия рекомбинантным эритропоэтином человека (Рекормон, Эпоэтин альфа). Показанием к назначению терапии эритропоэтином является снижение уровня гемоглобина до 7 мг% и ниже. Вводят препарат подкожно в дозе 100–150 ед/кг массы тела в неделю. Лечение эритропоэтином проводят под контролем гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и ретикулоцитов крови. При повышении гемоглобина до 12 мг% (или гематокрита до 30–33 %) дозу эритропоэтина снижают в два раза [Raman G.V., 1996] [43]. На фоне лечения эритропоэтином усиливается дефицит железа сыворотки крови, поэтому для более эффективного лечения терапию эритропоэтином целесообразно сочетать с применением железосодержащих препаратов [1, 2, 3].

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРКАЛИЕМИИ. КОРРЕКЦИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА. ЭНТЕРОСОРБЦИЯ. ЛЕЧЕНИЕ ДН НА ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХПН

До 70-х годов в США и развитых странах Европы больные СД, имеющие терминальную стадию ХПН, считались обреченными и бесперспективными пациентами, поскольку их выживаемость на заместительной терапии (диализ, трансплантация) была ничтожно мала. В те годы СД негласно считался противопоказанием для проведения экстракорпоральных методов лечения ХПН. Ситуация кардинально изменилась в последние 10–15 лет, изменилась настолько, что теперь в США и ряде европейских стран (Швеция, Финляндия, Норвегия) СД вышел на первое место в общей структуре заболеваний почек, при которых проводится экстракорпоральная терапия. Одновременно существенно возросла и выживаемость больных диабетом,

получающих диализную терапию. Связано это с тем, что за прошедшие годы по мере развития медицинской науки и техники врачи получили большую возможность правильно оценивать риск проведения того или иного метода лечения, возможность предотвращать этот риск еще до назначения диализного лечения, определять показания к различным видам заместительной терапии. Так, пятилетняя выживаемость больных диабетом с трансплантированной почкой без выраженной сосудистой патологии составляет 79 % [42].

При СД показаниями к проведению диализа служат [1, 2, 3, 28]:

- 1) СКФ менее 15 мл/мин;
- 2) креатинин сыворотки крови > 600 мкмоль/л.

Сообщается о возможности постоянного амбулаторного перитонального диализа у больных СД [43].

Таким образом, в настоящее время существует три метода заместительной терапии больных СД, имеющих терминальную стадию ХПН: гемодиализ, перитональный диализ и трансплантация почки [1].

Показания к трансплантации почки [1, 2, 3, 28]:

В зависимости от остаточной функции почки:

- 1) креатинин крови $> 500-600$ мкмоль/л;
- 2) СКФ менее 10 мл/мин.

В зависимости от состояния реципиента:

- 1) оптимальный возраст — до 60 лет;
- 2) отсутствие ИБС;
- 3) отсутствие тяжелого атеросклеротического процесса в магистральных сосудах;
- 4) отсутствие нагноительных процессов;
- 5) наличие донора.

ЗАДАЧИ

Задача № 1. Укажите при какой стадии диабетической нефропатии (ДН) возможна гипертрофия почек?

Варианты ответов:

1. Первая стадия.
2. Вторая стадия.
3. Третья стадия.
4. Четвертая стадия
5. Пятая стадия.

Эталон ответа: Гипертрофия возможна при первой стадии ДН по клас-

сификации С.Е. Mogenson (1983).

Задача № 2. Укажите при каком уровне систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у больных сахарным диабетом (СД) следует начинать назначение гипотензивных препаратов?

Варианты ответов:

1. САД > 150 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст.
2. САД > 160 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст.
3. САД > 130 мм рт. ст., ДАД > 85 мм рт. ст.
4. САД > 130 мм рт. ст., ДАД > 85 мм рт. ст.

Эталон ответа: Для больных СД критическим уровнем артериального давления (АД) для всех возрастных групп, выше которого следует начинать лечение, является САД > 130 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст.

Задача № 3. Укажите, какими из нижеперечисленных диуретиков следует отдать предпочтение в лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных СД?

Варианты ответов:

1. Осмотические диуретики.
2. Калийсберегающие диуретики.
3. Петлевые диуретики.

Эталон ответа: 3. Петлевые диуретики.

Задача № 4. Укажите, какие из нижеперечисленных бета-адреноблокаторов (БАБ) являются наиболее безопасными в лечении АГ у больных СД?

Варианты ответов:

1. Пропранолол.
2. Окспренолол.
3. Пиндолол.
4. Атенолол.
5. Бетаксоллол.
6. Небиволол.
7. Лабетолол.
8. Бисопролол.
9. Метопролол тартрат.
10. Метопролол сукцинат.

Эталоны ответов: 6. Небиволол; 8. Бисопролол; 10. Метопролол сукцинат.

Задача № 5. Укажите, какие из нижеперечисленных препаратов способны снижать инсулинорезистентность тканей у больных СД?

Варианты ответов:

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).
2. Ингибиторы рецепторов ангиотензина II.

3. БАБ.
 4. Мочегонные препараты.
 5. Альфа-блокаторы.
 6. Антагонисты ионов кальция.
- Эталон ответа: 4. Альфа-блокаторы.

Задача № 6. Укажите, каким из нижеперечисленных антагонистов ионов кальция следует отдать предпочтение в лечении больных СД с ДН?

Варианты ответов:

1. Дигидропиридины короткого действия (нифедипин, ридипин, никардипин).
2. Дигидропиридины продленного действия (нитрендипан, исрадипин, фелодипин, амлодипин).
3. Фенилалкаламины короткого и продленного действия (верапамил, верапамил SR, бензотиазепины короткого или продленного действия (дилтиазем, дилтиазем SR).

Эталон ответа: При лечении СД и ДН предпочтение следует отдать фенилалкинаминам короткого или продленного действия (верапамил, верапамил SR/ или бензотиазепинам короткого или продленного действия (дилтиазем, дилтиазем SR).

Задача № 7. Укажите, какие из нижеперечисленных препаратов являются препаратами первого ряда выбора у больных СД, имеющих генерализованное поражение сосудов?

Варианты ответов:

1. Антагонисты ионов кальция.
2. Препараты центрального действия.
3. Альфа-адреноблокаторы.
4. ИАПФ.
5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.
6. БАБ.

Эталон ответа: У больных СД, имеющих генерализованное поражение сосудов ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ₂) являются препаратами первого ряда выбора для лечения АГ в сочетании с ДН, поражением периферических сосудов, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической застойной сердечной недостаточностью (ХСН).

Задача № 8. Укажите, какой из нижеперечисленных вариантов поражения почек не характерен при СД?

Варианты ответов:

1. Узелковый гломерулосклероз.
2. Диффузный гломерулосклероз.
3. Гломерулонефрит.
4. Амилоидоз почек.

5. Интерстициальный нефрит.

6. Ишемическая нефропатия.

Эталон ответа. Амилоидоз почек.

Задача № 9. Укажите, какой из нижеперечисленных уровней САД и ДАД является оптимальным у больных СД?

Варианты ответов:

1. САД 155–160 мм рт. ст., ДАД 90–95 мм рт. ст.

2. САД 145–155 мм рт. ст., ДАД 95–100 мм рт. ст.

3. САД 125–130 мм рт. ст., ДАД 75–85 мм рт. ст.

4. САД 135–140 мм рт. ст., ДАД 85–95 мм рт. ст.

Эталон ответа: У больных СД, как с признаками ИБС, так и без таковых, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также для предупреждения почечной патологии оптимальным уровнем САД является 125–130 мм рт. ст., ДАД 75–85 мм рт. ст.

Задача № 10. Укажите, какие из нижеперечисленных признаков являются показанием к проведению гемодиализа у больных СД, осложненным ДН с развитием ХПН?

Варианты ответов:

1. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови > 300 мкмоль/л.

2. СКФ < 15 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови > 600 мкмоль/л.

3. СКФ < 5 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови > 1800 мкмоль/л.

Эталон ответа: При СД, осложненном ДН с развитием ХПН показаниями к проведению гемодиализа служат СКФ < 15 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови > 600 мкмоль/л.

Задача № 11. Больной С., 49 лет, служащий, отметил у себя повышенную жажду. Обратился по этому поводу к участковому терапевту по месту жительства. Из анамнеза было выяснено, что больной в течение последних пяти лет отмечает периодическое повышение АД (максимально до 170/100 мм рт. ст.). АД хорошо снижается до нормальных значений приемом гипотензивных препаратов (ИАПФ, антагонистов ионов кальция, БАБ). Наследственный анамнез по гипертонической болезни и ИБС отрицателен. При объективном осмотре выявлены следующие признаки: перкуторные границы относительной сердечной тупости в норме, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 82 в минуту, тоны сердца ритмичные, АД 135/85 мм рт. ст. Уровень холестерина сыворотки крови составил 7,2 ммоль/л, уровень тощакового сахара сыворотки крови — 13,0 ммоль/л. Развернутый анализ крови, общий анализ мочи были у больного без патологии, азотемические показатели крови (креатинина и мочевины) оказались в норме. При ультразвуковом исследовании почек, отмечено незначительное увеличение размеров правой и левой почек, СКФ — 145 мл/мин. Укажите какой из нижеперечисленных диагнозов

имеет место у больного?

Варианты ответов:

1. Впервые выявленный СД II типа без развития ДН.
2. Впервые выявленный СД II типа с развитием ДН в стадии гиперфункции почек.

Эталон ответа: У больного диагностируется впервые выявленный СД II типа с развитием ДН в стадии гиперфункции почек.

Задача № 12. Укажите, какие из нижеперечисленных лекарственных средств являются препаратами первого ряда в лечении ДН у больных СД I типа?

Варианты ответов:

1. БАБ.
2. Антагонисты ионов кальция.
3. ИАПФ.
4. Альфа-адреноблокаторы.
5. АТ₂.

Эталон ответа: Препаратами первого ряда в лечении ДН у больных СД I типа являются ИАПФ.

Задача № 13. Укажите, какие из нижеперечисленных лекарственных средств являются препаратами первого ряда в лечении ДН у больных СД II типа?

Варианты ответов:

1. Антагонисты ионов кальция.
2. ИАПФ.
3. Альфа-адреноблокаторы.
4. АТ₂.

Эталон ответа: Препаратами первого ряда в лечении ДН у больных СД II типа являются АТ₂.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД — сахарный диабет

ДН — диабетическая нефропатия

СД 1 типа — сахарный диабет 1 типа

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа

АД — артериальное давление

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

БМК — базальные мембраны клубочков

МАУ — микроальбуминурия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

- ХПН** — хроническая почечная недостаточность
АГ — артериальная гипертония
ФПР — функциональный почечный резерв
БАБ — бета-адреноблокаторы
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ТГ — триглицериды
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ХС — холестерин
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
NO — оксид азота
НС — нефротический синдром
AT₂ — блокаторы рецепторов ангиотензина II
РАС — ренин-ангиотензиновая система

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., 2000. 239 с.
2. Рябов С.И. Нефрология. СПб., 2000. 672 с.
3. Шулутко Б.И. Нефрология. СПб., 2002. 779 с.
4. Hamman RF. Epidemiology of microvascular complications//In: International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. De Fronzo. John Wiley & Sons Ltd., 1997. Vol. 2. P. 1293–1313.
5. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet, 2002; 359: 1004–1010.
- 5a. Meeting of International Society of Hypertension (ISH), in San Paulo, Brazil. 2004. P. 1–5.
6. Borch-Johnsen K., Deckert T. Complications of Diabetes: the changing scene // In: International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed. by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo. John Wiley & Sons Ltd. 1997. Vol. 2. P. 1283–1291.
7. Gall M.A., Rossing P., Skott P., Damsbo P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients

// *Diabetologia*. 1991. Vol. 34. P. 655–661.

8. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию. М.: Изд-во «Берег», 1998. 200 с.

9. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // *Сахарный диабет*. 1998. № 1. С. 41–44.

10. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 375–380.

11. Sensi M, Pricci F, Andreani D, Di Mario U. Advanced nonenzymatic glycation end-products (AGE): their relevance to diabetic complications. *Diabetes Res.* 1991; 16: 1–9.

12. Шестакова М.В. Поражение почек при СД: диагностика, профилактика и лечение // *PMЖ*. 2003. № 5. С. 1–5.

13. Mogensen C.E., Christensen C., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes*. 1983. Vol. 32. P. 64–78.

14. Wang P.H., Lau J., Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes // *Lancet*. 1993. Vol. I. P. 1306–1309.

15. Hasslacher Ch. Albuminuria in diabetes mellitus // *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 315. P. 9–12.

16. Viberti G.-C. Pathophysiology of diabetic nephropathy // *Medicographia*. 1997. Vol. 19. P. 116–121.

17. Viberti G.-C. Diabetic nephropathy // In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Ed. by K.G.M.M. Alberti, R.A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet. Toronto-Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 1992. P. 1267–1328.

18. Rabkin R., Fervenza F.C. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes // *Diab. Metab. Rew.* 1996. Vol. 12. P. 217–241.

19. Osterby R. Lessons from kidney biopsies // *Diab. Metab. Rew.* 1996. Vol. 12. P. 151–174.

20. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Микроангиопатия — одно из сосудистых осложнений сахарного диабета. Труды института диабета ВЭИЦ РАМН. М. 2003. С. 1–10.

21. Bilous R.W., Marshall S.M. Clinical aspects of nephropathy // In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Ed. by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo. John Wiley & Sons Ltd., 2000. Vol. 2.

Р. 1363–1388.

22. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Т. Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции // РМЖ. 2002. Т. 10. № 11. С. 480–485.

23. Шестакова М.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения // Consilium Medicum. 2003. Т. 3. № 2. С. 83–86.

24. Литвин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение // Consilium Medicum. 2001. № 2. С. 14–16.

25. Дзугоева Ф.С., Джиоев И.Г., Каряева Э.А., Кобоева Б.Н. Нарушение функционального состояния почек и перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом // Материалы НИИ Медико-биологических проблем ВНЦ РАН. 2003. С. 1–3.

26. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ. Т. 10. № 17 (161). 2002. С. 773–777.

27. Отчет экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета Американской ассоциации сахарного диабета. Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с сахарным диабетом // РМЖ. 2001. Т. 9. № 9. С. 344–347.

28. Авентис Фарма Россия. Диабетическая нефропатия. 2004. С. 1–5.

29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2003. 361: 2005–2016.

30. Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии // Пробл. эндокринологии. 1993. № 5. С. 7–11.

31. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group // Lancet. 1997; 349 (9068): P. 1787–1792.

32. Котовская Ю.В., Лобанкова Л.А. Лизиноприл: основные клинические исследования // Клиническая фармакология и терапия. 2002. № 4. С. 1–4.

33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br. Med. J., 1998; 317: P. 705–713.

34. Маколкин В.И. Выбор бета-блокаторов при артериальной ги-

пертонии в сочетании с сахарным диабетом: принцип разумной целесообразности // *Материалы научно-практической конференции «Метаболические аспекты артериальной гипертензии»*. М., 2002. С. 1–3.

35. Erdmand E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. University of Cologne, 2003.

36. Kaan E., Zeigler D., Frohly P. et al. Effect of moxonidine and agmatine on glucose metabolism // *Cardiovasc. Risk Factors*. 1994. Vol. 5. (suppl. 1). P. 331–338.

37. Weidmann P., Boehlen LM. Arterial hypertension in diabetes // In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Ed. by: K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo. John Wiley and Sons Ltd., 1997. P. 1645–1654.

38. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994; 344: P. 1383–1389.

39. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2001. 24 (suppl 1).

40. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Воронцов А.В., Дедов И.И. эффективность сулодексида — низкомолекулярного гепарина — в терапии диабетической нефропатии // *Тер. архив*. 1997. № 6. С. 39–37.

41. Friedman EA. Diabetic renal disease // In: *Diabetic mellitus. Theory and practice* / 4-th Ed. by H. Rifkin, D. Porte. Elsevier, 1990. P. 684–709.

42. Raman G.V. Renal failure in diabetes // In *Diabetic Complications*/ Ed. K.M. Shawn, John Wiley & Sons Ltd. 1996. P. 53–66.

43. Raskin P., Rosenstock P. The genesis of diabetic complications: blood glucose and genetic susceptibility // In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Ed. by K.G.M.M. Alberti, R.A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet. John Wiley & Sons Ltd., 1992. Vol. 2. P. 1225–1244.

44. Hirschl M. M. The patient with type II diabetes and uraemia — to transplant or not to transplant // *Nephrol. Dial. Uransplant*. 1995. P. 1515–1516.

45. Ермоленко В.М., Меликян А.М., Иващенко М.А. и др. Постоянный амбулаторный перитональный диализ у больных с сахарным диабетом // *Тер. архив*. 2000. № 6. С. 55–57.

ТОКСИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

М.М. Петрова

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ

Поражение почек при алкоголизме развивается как вследствие прямого нефротоксического действия алкоголя и его метаболитов, так и за счет гемодинамических, иммунных и других механизмов.

Характер и тяжесть алкогольной нефропатии в первую очередь определяются формой висцерального алкоголизма, длительностью злоупотребления алкоголем, тяжестью алкогольного поражения внутренних органов (печени, поджелудочной железы, системы иммунитета и кроветворения), что позволяет рассматривать поражение почек при алкоголизме в рамках алкогольной болезни [Тареев Е.М. и др., 1980; Мухин А.С. и др., 1985; Серов В.В. и др., 1985; Лебедев С.П. и др., 1986; Denk H. et al., 1985].

Различают острые и хронические алкогольные поражения почек. Острые поражения обычно проявляются анурией — острой почечной недостаточностью (ОПН), хронические — гломерулонефритом, пиелонефритом, почечным канальцевым ацидозом.

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ

Высокий риск развития ОПН при хроническом алкоголизме объясняется нефротоксичностью алкоголя и его метаболитов, обусловлен особенностями патогенеза алкогольной болезни. Нефротоксич-

ными являются как алкоголь и ацетальдегид [Мухин А.С. и др., 1978; Bjorck S. et al., 1988], так и другие метаболиты, накапливающиеся в крови в результате обменных нарушений, свойственных алкоголизму. Интенсивный алкогольный эксцесс сопровождается гиперкатехоламинемией, значительными нарушениями пуринового, липидного и форфорно-кальциевого обмена [Ионкис Я.Г., 1983; Мухин Н.А. и др., 1983; Drum D.E., 1984]. Гипофорфатемия и выраженная гипертриглицеридемия, индуцирующие внутрисосудистый гемолиз, а также гиперурикемия способствуют тубулярной обструкции с развитием ОПН за счет блокады почечных канальцев. Нарушения почечной гемодинамики, ведущие к острому канальцевому некрозу (ОКН), являются частой причиной тяжелой ОПН при алкоголизме.

Алкогольный цирроз печени (ЦП), острый алкогольный гепатит (ОАГ) тяжелого течения, сопровождающиеся нестабильностью почечного кровотока, предрасполагают к электролитно-гемодинамической печеночно-почечной недостаточности — к гепаторенальному синдрому (ГРС). Развитию ГРС способствуют гиповолемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), избыточная реабсорбция натрия в почечных канальцах [Parper S., 1975]. Важную роль в перераспределении почечной гемодинамики играют портальная гипертензия (портаренальный рефлекс) и вазоконстрикторное действие эндотоксина грамотрицательных бактерий, всасывающегося из ЖКТ в условиях холестаза. Морфологические изменения в почечных клубочках при ГРС минимальны и неспецифичны [Epstein M., 1978].

Развитие ГРС провоцируется неоправданной лекарственной терапией цирроза печени, алкогольным эксцессом, кровотечением, коллапсом. «Запускается» механизм афферентной вазоконстрикции с обеднением почечного кровотока. Гипоперфузия коркового слоя почки приводит к резкому падению клубочковой фильтрации. При этом нарастающая азотемия усугубляет печеночно-клеточную недостаточность вследствие дополнительного образования аммиака в ЖКТ и угнетения регенерации гепатоцитов. Параллельно прогрессирует портальная гипертензия за счет почечной задержки натрия и воды [Мухин Н.А. и др., 1978; Epstein M., 1978].

Первичный некротический папиллит обусловлен микроангиопатией с поражением артериол и капилляров мозгового слоя почки и мочевых путей, что ведет к ишемическим инфарктам почечных сосочков. Определенное значение в патогенезе некротического па-

пиллита имеет прямое нефротоксическое действие алкоголя и его метаболитов на почечный эпителий [Pablo N. et al., 1986]. В далеко зашедшей стадии резко нарушается концентрационная способность почек, некротизированный сосочек секвестрируется или, чаще, отторгается, что может вызвать окклюзию мочеточника, обструктивную ОПН, способствует присоединению нефролитиаза, пиелонефрита. Необычно частое развитие при хроническом алкоголизме тяжелого пиелонефрита (с анурией, бактериемическим шоком) [Edmondson N. et al., 1966] вызвано не только некротическим папиллитом с лоханочно-почечными рефлюксами, но и связано с другими осложнениями хронического алкоголизма — гиперурикемией, эндокринными нарушениями, снижением иммунологической реактивности [Кузнецова И.И., 1978; Bjorkholm M., 1980].

Обструктивный пиелонефрит развивается не только на фоне уратного нефролитиаза (при алкогольной подагре), но и при далеко зашедшей алкогольной болезни, осложняющейся нарушениями форфорно-кальциевого обмена (почечный канальцевый ацидоз, гипофосфатемия). Деминерализация костной ткани с увеличением экскреции с мочой Са, фосфатов, магния ведет к нефролитиазу, нефрокальцинозу с присоединением вторичного пиелонефрита [Ионкис Я.Г., 1982].

К факторам, благоприятствующим тяжелому течению пиелонефрита, относятся сахарный диабет (при алкогольном ожирении, индурагивном панкреатите), гиперэстрогемия, свойственные алкоголизму хронический простатит, гипокалиемия, анемия, микроангиопатия.

Особенно тяжелый пиелонефрит — апостематозный, часто осложняющийся ОПН, — характерен для декомпенсированного алкогольного цирроза печени. Его возбудителями чаще являются *E. coli*, протей, стафилококк.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПН ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ

Острый канальцевый некроз (ОКН) развивается вскоре после коллаптоидного (коматозного) состояния, проявляется олигурией, умеренной протеинурией, микрогематурией, цилиндрурией. Характерна быстрая потеря концентрационной способности почек. К ранним признакам ОКН относят: снижение относительной плотности (< 1012) и осмолярности мочи ($u/p < 1,1$), избыточную потерю натрия с мочой

(экскретируемая фракция $Na > 1$), резкое снижение концентрации креатинина и мочевины мочи ($u/p < 10$). При массивном ОКН быстро наступает анурия с типичными уремическими симптомами — азотемией, гипергидратацией, метаболическим ацидозом.

Алкогольный рецидивирующий некронефроз, обнаруживаемый при ОАГ в 36 % случаев, по данным И.Е. Тареевой (1995), проявляется минимальной протеинурией с умеренным снижением фильтрационной функции и концентрационной способности почек. Некронефроз при ОАГ рассматривается как «почечная маска», позволяющая отличить острый алкогольный гепатит от вирусного, для которого признаки поражения почек менее характерны [Мухин А.С. и др., 1976]. Некронефроз при ОАГ обычно носит очаговый обратимый рецидивирующий характер. Исчезновение протеинурии и восстановление функциональной способности почек, как правило, опережает эволюцию симптомов ОАГ. В последующем алкогольный некронефроз рецидивирует в период очередной атаки ОАГ.

Некронефроз, сопровождающий обострение алкогольного панкреатита, также, как правило, обратим. Функциональная способность почек нормализуется по мере стихания обострения панкреатита [Goldstein A. et al., 1976].

Гепаторенальный синдром (ГРС) — гемодинамическая острая почечная недостаточность, осложняющая декомпенсированный алкогольный ЦП и ОАГ тяжелого течения. Проявляется сочетанием острой почечной и печеночно-клеточной недостаточности с нарастающей портальной гипертензией. Больные заторможены, выражены жажда, мышечная слабость. Быстро увеличивается асцит; артериальное давление умеренно понижено. Нередко наблюдаются интенсивная желтуха, умеренно выраженная печеночная энцефалопатия.

Характерны олигурия (до 200–400 мл/сут), гипонатриемия, резкое снижение клубочковой фильтрации, несоответствие между умеренно выраженной гиперкреатининемией, относительно сохранной концентрационной способностью почек и высоким содержанием азота мочевины в крови. Изменения в анализе крови минимальны, нередко отсутствуют. По данным А.С. Мухина (1978), следовая протеинурия обнаруживалась лишь у 1/3 больных алкогольным ГРС: относительная плотность мочи во всех случаях превышала 1016. F.E. Tristani и соавт. (1967) выделили два гемодинамических варианта ГРС: 1-й вариант — с нормальным АД и нормальным общим периферичес-

ким сопротивлением (ОПС), сниженным сердечным индексом, гиповолемией и положительным ответом (в виде снижения почечного сосудистого сопротивления и увеличения клубочковой фильтрации) на внутривенное введение декстрана; 2-й вариант — более тяжелый, со сниженным АД и ОПС, нормоволемией, увеличенным сердечным индексом и отсутствием эффекта от введения декстрана.

Продолжительность развернутого ГРС различна — от нескольких дней до 6–8 недель. Прогноз крайне неблагоприятный. Летальность достигает 80–90 % [Мухин А.С. и др., 1976].

Обратное развитие ГРС возможно при частичном восстановлении функции печени (спонтанном или при трансплантации донорской печени), ликвидации портальной гипертензии.

К прогностически неблагоприятным симптомам М. Epstein (1978) относит: повышение креатинина крови более 0,27 ммоль/л, выраженную гипонатриемию, стойкое снижение АД и ОПС.

Помимо уремии, наиболее частые причины смерти при ГРС — печеночная кома и профузное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка.

Мочекислая блокада почек развивается вслед за алкогольным эксцессом, ей предшествуют повторные почечные колики, суставной синдром (моноартриты мелких суставов), появление новых тофусов. Поражение почек проявляется олигурией, быстро переходящей в анурию; отмечается уратная кристаллурия, микрогематурия при резко кислой реакции мочи. Характерна выраженная гиперурикемия, не соответствующая концентрации креатинина крови, опережающая темпы нарастания последнего. При инструментальном обследовании могут обнаруживаться уратные конкременты.

При некротическом папиллите анурия развивается внезапно, вслед за почечной коликой с макрогематурией, вызвана обструкцией мочевых путей некротизированными почечными сосочками. Диагностическое значение имеет обнаружение в моче (при цистоскопии — в мочевом пузыре) обрывков ткани некротизированных сосочков. После восстановления пассажа мочи почечная недостаточность при первичном некротическом папиллите ликвидируется.

При апостематозном нефрите — тяжелом осложнении пиелонефрита, связанном с гематогенным распространением инфекции в почке (инфицированных эмболов — по ее сосудам), — нарастающая почечная недостаточность развивается на фоне высокой лихорадки интермиттирующего типа с многократным ознобом и потом. Часто

присоединяются интенсивные боли в пояснице: постоянные, при формировании карбункула почки, или приступообразные (почечные колики) — вследствие обструкции мочевых путей тканью некротизированных сосочков при так называемом вторичном некротическом папиллите.

При бактериемическом шоке, осложняющем острую окклюзию верхних мочевых путей (при калькулезном обструктивном пиелонефрите, первичном и вторичном некротическом папиллите), почечная недостаточность нарастает особенно быстрыми темпами. При этом за счет постоянного пиеловенозного шунта, ведущего к проникновению в кровяной ток мочи, насыщенной эндотоксинами, в структуре повышенных азотистых шлаков в начальной стадии шока преобладает мочевины. Вызванная лоханочно-почечным рефлюксом эндотоксемия проявляется коллапсом, нарастающей сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, ДВС-синдромом.

Дифференциальный диагноз острой почечной недостаточности при алкоголизме

Необходимо отличать анурию от острой задержки мочеиспускания — частого осложнения алкогольного эксцесса, особенно у мужчин преклонного возраста. При анурии, в отличие от острой задержки мочеиспускания, мочевой пузырь пуст, функция почек резко снижена (по данным рентгенологических, радионуклидных методов, хромоцистоскопии), быстро нарастают азотемия, уремическая интоксикация, гипергидратация.

Своевременная диагностика апостематозного нефрита, имеющая особенно важное практическое значение, часто вызывает большие трудности. При преимущественно одностороннем поражении с нарушением пассажа мочи пиурия и бактериурия могут отсутствовать, почечная недостаточность присоединяется на второй-третьей неделе высокой лихорадки, может нарастать относительно медленными темпами. Развитие метастатических гнойников, частое присоединение и нарастание поражения печени (желтуха, гиперферментемия) маскируют первичный очаг в почке и нередко приводят к смерти (от гнойного менингита, абсцедирующей пневмонии, печеночной комы) еще до наступления уремии.

Таблица 25

Дифференциальная диагностика острой почечной недостаточности при алкоголизме

Признаки	Формы поражения почек			
	ОКН	Блокада почечных канальцев	Некротический папиллит	Гепаторенальный синдром
Обструкция мочевых путей	—	±	+	—
Почечная колика	—	±	+	—
Мочевой синдром	+	+	+	±
	микрогематурия, протеинурия (< 1 г/л)	миоглобинурия, кристаллурия с микрогематурией	макрогематурия	
Удельный вес	< 1012	> 1012	< 1012	> 1012
Мочевина крови	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Мочевая кислота крови	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑, N
Na сыворотки	N, ↑	N, ↑	N	↓
K сыворотки	↑	↑↑↑ при рабдомиолизе	↑	↑, N
Обратимость ОПН	±	+	+	-

При инструментальном обследовании (эхография, внутривенная урография, статическая реносцинтиграфия, почечная рентгеноангиография) в начале выявляются неспецифические признаки асимметрического поражения — увеличение размеров и неровность контуров почки, исчезновение ее нормальной подвижности при дыхании, сдавление чашечно-лоханочной системы, снижение экскреторной функции, нередко — нарушение пассажа мочи. Очаговые (эxonегативные) дефекты в корковом слое почки идентифицируются далеко не во всех случаях — только при достаточно больших размерах гнойников. Как правило, обнаруживаются нейтрофильный лейкоцитоз (иногда — лейкомоидные реакции), нарастающая анемия, резкое увеличение СОЭ.

Диагностика бактериемического шока при алкогольном пиелонефрите затруднительная в связи с тем, что первая (гипертермическая) фаза шока часто бывает стертой и быстро переходит во вторую фазу, когда исчезают септические признаки (лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, бактериемия). Бактериемический шок, чаще всего осложняющий пиелонефрит при алкогольном циррозе печени, следует дифференцировать с печеночной комой, гепаторенальным синдромом, комой при молочнокислом ацидозе, гипофосфатемии.

Важное практическое значение имеет своевременная дифференциальная диагностика острых алкогольных поражений почек с отравлением суррогатами алкоголя, гликолями, органическими растворителями. С особенно большими трудностями связано разграничение острой печеночно-почечной недостаточности при интоксикации четыреххлористым углеродом, дихлорэтаном с некронефрозом при ОАГ, с алкогольным ГРС.

К отличительным признакам интоксикации органическими растворителями (этиленгликолем) относятся: наличие тяжелой энцефалопатии (менингеальные симптомы, психозы, сонор), острого гастроэнтерита, высокой стойкой артериальной гипертонии.

При обнаружении гемолиза с нормальным количеством фосфатов и липидов в сыворотке крови в первую очередь следует думать об отравлении гемолитическими ядами. При интоксикации уксусной эссенцией ОПН часто сочетается с картиной ожогового шока, тяжелым поражением пищевода, желудка.

Важное значение имеют рентгенологические и ультразвуковые методы, позволяющие отличить кортикальный некроз (при интоксикации гликолями) от некронефроза (отравления гемолитическими ядами).

Лечение ОПН при алкоголизме

Своевременно начатая терапия острого канальцевого некроза должна быть направлена на борьбу с коллапсом. Необходимо внутривенное введение крупномолекулярных декстранов, плазмы в сочетании с допамином в дозе 1–4 мкг/кг/мин, фуросемидом по 30–50 мг/кг/час, маннитолом.

При миоренальном синдроме, если диурез сохранен, рекомендуется непрерывное длительное (до 60 ч) внутривенное введение ощелачивающей смеси (по 500–600 мл/ч раствора, содержащего NaCl, гидрокарбонат Na и глюкозу), что поддерживает часовой диурез на уровне 300 мл, а pH мочи не ниже 6,5. При повышении центрального венозного давления применяются осмотические диуретики (маннитол) и диакарб. Важное значение имеет борьба с гиперкалиемией — повторное внутривенное введение глюконата Ca, глюкозоинсулиновой смеси. При неконтролируемом нарастании гиперкалиемии, при развитии анурии показан гемодиализ (перитонеальный диализ).

При гемоглобинурийном нефрозе наряду с ощелачивающей терапией необходима коррекция гипофосфатемии и анемии.

При мочекислотной блокаде почек ощелачивающая и диуретическая терапия дополняется назначением аллопуринола (400–600 мг/сут внутрь). При отсутствии эффекта, развитии анурии прибегают к гемодиализу.

При бактериемическом шоке необходимо устранить сосудистую недостаточность и ликвидировать окклюзию мочевых путей. Показано внутривенное введение полиглюкина, гидрокарбоната натрия, плазмы, альбумина, прессорных аминов (допамина, мезатона), преднизолона (300–1000 мг/сут). При наличии признаков ДВС-синдрома назначается гепарин (фраксипарин).

После восстановления пассажа мочи и стабилизации АД назначаются антибиотики, выбор которых определяется чувствительностью возбудителя, степенью почечной недостаточности и тяжестью алкогольной болезни печени. Так, больным ЦП нецелесообразно назначать гепатотоксичные антибиотики. Консервативное лечение апостематозного нефрита, как правило, неэффективно.

Для профилактики гепаторенального синдрома следует избегать применения парацетеза, больших доз салуретиков, исключить нестероидные противовоспалительные препараты при декомпенсированном циррозе печени. Увеличение диуреза и уменьшение асцита достигаются при сочетании больших доз спиронолактонов с помещением больного на 3–4 ч в высокую сидячую ванну.

Важное значение имеет коррекция гипокалиемии и гипоальбуминемии — нарушений, свойственных декомпенсированному ЦП.

Лечение развернутого ГРС малоэффективно. Перспективны методы, уменьшающие портальную гипертензию и гиповолемию — внутривенные реинфузии концентрированной асцитической жидкости, наложение хронического перитонеально-венозного шунта Левена, портокавального шунта, внутривенное капельное введение допамина.

Однако при втором гемодинамическом варианте ГРС (со сниженным АД и ОПС, увеличением сердечного индекса) шунт Левена неэффективен, наложение шунта может осложниться септицемией, ДВС-синдромом.

Улучшение почечного кровотока наблюдается при переливании больших объемов свежей (свежезамороженной) донорской плазмы — источника простагландинов и ангиотензиногена. Гемодиализ при ГРС малоэффективен. Глюкокортикоидные гормоны и антибиотики

широкого спектра действия должны назначаться только при присоединении признаков печеночной прекомы [Тареева И.Е. и др., 1983].

ХРОНИЧЕСКИЕ АЛКОГОЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Хронические алкогольные поражения почек включают хронический гломерулонефрит (ХГН), печеночную гломерулопатию (ПГ), бессимптомный очаговый гломерулосклероз и почечный канальцевый ацидоз (ПКА).

Частота печеночной гломерулопатии (ПГ) сопоставима с частотой диабетического гломерулосклероза (7–10 и 25 % соответственно), однако тяжесть морфологических гломерулярных изменений, клиническая и прогностическая значимость ПГ в отличие от диабетического гломерулосклероза невелика — почти у половины больных ПГ обнаруживается без каких-либо клинико-лабораторных проявлений нефропатии [Nakamoto Y. et al., 1981].

ПГ характеризуется очаговым поражением почечных клубочков с утолщением стенок капиллярных петель, расширением мезангия и отложением электронно-плотного материала в мезангиальном матриксе. Нередко наблюдается очаговая пролиферация мезангиальных клеток, артериолосклероз [Серов В.В. и др., 1979; Шулуто Б.И., 1987]. Длительно текущая субклинически ПГ, вероятно, может трансформироваться в клинически развернутый ХГН либо проявиться почечным канальцевым ацидозом [Тареева И.Е. и соавт., 1985].

Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) — дистального типа, неполный — выявляется у 40 % больных злокачественным декомпенсированным ЦП [Charmes I.P. et al., 1976].

Клиника. ПКА, как правило, протекающий субклинически или латентно, может быть заподозрен у больного алкогольной болезнью печени с рецидивирующим нефролитиазом, гипокалиемией, стойко щелочной реакцией мочи.

При дифференциальной диагностике следует иметь в виду возможность развития при алкогольном ЦП молочнокислого ацидоза (лактатацидоз) — прогностически крайне неблагоприятного (с исходом в ацидотическую кому), в связи с чем у всех больных алкогольным ЦП с метаболическим ацидозом необходимо определять в крови уровень молочной кислоты.

Лечение ПКА сводится к назначению препаратов калия, гидро-

карбоната натрия. Для увеличения натрийуреза могут быть использованы спиронолактоны (верошпирон). Содержание кальция в диете должно быть уменьшено.

Алкогольный гломерулонефрит — одна из наиболее часто встречающихся почечных форм алкогольной болезни, нередкая причина ХПН при алкоголизме.

Распространенность алкогольного ХГН сопоставима с удельным весом первичного IgA-нефрита (болезни Берже), его прогноз тяжелее, чем болезни Берже, а дифференциальная диагностика этих заболеваний нередко вызывает трудности.

При клинически развернутом алкогольном ХГН обнаруживается картина фокального или диффузного мезангиопролиферативного нефрита, реже диагностируются мембранозный или экстракапиллярный пролиферативный варианты [Berger J. et al., 1978; Dickmeyer I. P. et al., 1978]. Для алкогольного ХГН характерно сочетание очаговых гломерулярных изменений с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом (ТИК), наличие мезангиальных депозитов, содержащих IgA и C3 [Nochy D. et al., 1976; Lomax-Smith J.D., 1985]. В связи с этим большинство случаев алкогольного ХГН относится к группе вторичных IgA-нефритов.

Клиника, течение, прогноз. Главным симптомом является стойкая безболевая микрогематурия, сочетающаяся с минимальной или умеренной протеинурией. Характерные проявления алкогольного ХГН: изолированное (или опережающее темпы снижения клубочковой фильтрации) нарушение концентрационной способности почек, значительное стойкое повышение уровня IgA крови, умеренная гиперурикемия. Морфологически такой латентный гематурический вариант характеризуется мезангиопролиферативным нефритом с IgA-депозитами — картиной, трудноотличимой от первичного IgA-нефрита (болезнь Берже).

Формирование нефротического и гипертонического синдрома наблюдается редко, как правило, на поздней стадии почечного процесса, — при фибропластической трансформации МПГН. При нефротическом синдроме суточная потеря белка резко превышает 6–8 г, как правило, не отмечается значительных отеков, выраженной диспротеинемии и гиперхолестеринемии. При гипертоническом синдроме АД хорошо контролируется гипотензивными средствами.

Нефротическая манифестация алкогольного нефрита свойственная быстропрогрессирующему течению (экстракапиллярному ва-

рианту) или сочетанию IgA-нефрита с мембранозным нефритом. Типичным для всех морфологических вариантов алкогольного ГН является выраженность тубулоинтерстициального компонента с преобладанием дистрофических и склеротических изменений стромы и эпителия извитых канальцев над воспалительными.

Обнаружение у больного с гематурическим ХГН поражения печени (гепатомегалии, гиперферментемии, умеренной гипербилирубинемии) рассматривается как вероятный признак алкогольной этиологии нефрита. При прицельном обследовании у всех больных выявляются поведенческие проявления и стигмы хронического алкоголизма (полинейропатия, контрактуры Дюпюитрена, гипергидроз кожи, тремор рук, языка, полнокровие глазного яблока), у половины — гиперурикемия. Нередко обнаруживаются и другие висцеральные проявления алкогольной болезни (хронический панкреатит, кардиомиопатия).

По данным И.Е. Тареевой с соавт. (1985), для алкогольного нефрита наиболее характерно рецидивирующее, персистирующее и медленное прогрессирующее течение. В целом, 5-, 10-, 15-летняя выживаемость составила 81, 76 и 48 % соответственно. В 19 % случаев развилась терминальная уремия. Почти у половины больных прослеживается четкая связь обострений нефрита с алкогольным эксцессом и быстрая положительная динамика почечного процесса при абстиненции.

Алкогольный эксцесс приводит к нарастанию микрогематурии, протеинурии. Нередко наблюдается транзиторная артериальная гипертензия, снижение фильтрационной функции с преходящей азотемией. Параллельно отмечаются гипербилирубинемия с гиперферментемией в сочетании с увеличением размеров печени. Нередко регистрируются гиперурикемия, гипергликемия, нарушения сердечного ритма, диарея.

При абстиненции наблюдается существенное и быстрое (за 3–4 недели) снижение протеинурии, гематурии, артериального давления. Более медленными темпами восстанавливаются фильтрационная функция и концентрационная способность почек. Параллельно с положительной динамикой почечного процесса при абстиненции отмечается обратное развитие синдрома холестаза с сокращением размеров печени, нарушений пуринового и углеводного обмена, восстановление синусового ритма, исчезновение поносов.

Очень редко наблюдается быстропрогрессирующее течение с острым (нефротическим или остроснефритическим) началом нефрита и исходом в необратимую уремию на первом-втором году болезни (по

данным литературы в 6 % случаев). Для быстро прогрессирующего течения характерны выраженная нормохромная анемия, резкое увеличение СОЭ, частое присоединение тяжелых бактериальных инфекций (абсцедирующая пневмония, пиодермия), которые могут привести к летальному исходу до наступления терминальной уремии.

К критериям неблагоприятного прогноза алкогольного нефрита относятся: протеинурия более 1 г/л, формирование нефротического синдрома (НС), стойкая артериальная гипертензия, выраженная микрогематурия, значительная фибропластическая трансформация нефрита, длительный алкогольный стаж (более 10 лет).

Дифференциальный диагноз алкогольного гломерулонефрита. Гематурия, помимо алкогольного нефрита, может быть вызвана нефролитиазом, некротическим папиллитом, опухолью, туберкулезом почки, хроническим простатитом, гипокоагуляцией при декомпенсированном алкогольном ЦП.

Гематурия при алкогольном ГН отличается от гематурии при урологических заболеваниях безболевым двусторонним характером, сочетается с протеинурией, представлена деформированными «измененными» эритроцитами.

Часто бывает нелегко отличить алкогольный ГН от современного острого ГН, характеризующегося «стертостью» клинических проявлений, и особенно — от первичного IgA-нефрита (болезни Берже).

В отличие от острого нефрита и болезни Берже при алкогольном ГН отсутствует связь гематурии с предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей (тонзиллитом, фарингитом), существенно реже выявляется гипертонический синдром.

Многие больные алкогольным ГН длительно наблюдаются с ошибочными диагнозами: «подагрическая нефропатия», «диабетическая нефропатия», «генерализованный амилоидоз», «узелковый периартериит» и др.

В разграничении с подагрической нефропатией имеет значение бессимптомный (в отсутствие типичных артритов, тофусов), умеренно выраженный (менее 0,5 ммоль/л), преходящий характер гиперурикемии при алкогольном ГН, с быстрой нормализацией пуринового обмена при абстиненции.

Генерализованный амилоидоз и алкогольная болезнь имеют ряд общих клинических проявлений — гепатомегалия, поражение миокарда, синдром нарушенного всасывания, гиперурикемия, полиней-

ропатия. Однако алкогольному нефриту не свойственны характерные для генерализованного амилоидоза спленомегалия, артериальная гипотония, тромбоцитоз. Решающим в дифференциальной диагностике является обнаружение отложения амилоида в оболочке слизистой прямой кишки, печени и особенно в почке.

Опорными пунктами диагностики алкогольного ГН считаются связь обострений почечного процесса с алкогольным эксцессом и быстрый положительный эффект абстиненции, обнаружение картины IgA-нефрита с аккумуляцией промежуточных филаментов (при биопсии почки, кожи), выявление острого алкогольного гепатита, цирроза печени, а также стигм хронического алкоголизма.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной принцип лечения — полное исключение алкогольных напитков. Абстиненция приводит к быстрому развитию ремиссии латентного (в 50–60 % случаев) и нефротического (в 1/3 случаев) вариантов алкогольного ГН.

В отсутствие эффекта от абстиненции используется медикаментозная терапия алкогольного ГН. При латентном варианте с гематурией целесообразно длительное применение препаратов 4-аминохинолинового ряда (делагил, плаквенил). НПВП назначаются при массивной протеинурии при условии сохранной фильтрационной функции почек и без тяжелого вовлечения печени (при алкогольном циррозе — противопоказаны). При алкогольном ГН с нарушениями пуринового обмена оправдано лечение аллопуринолом (200–400 мг/сут) на фоне обильного щелочного питья. При снижении фильтрационной функции почек к делагилу присоединяют антиагреганты.

При нефротическом синдроме и быстро прогрессирующем течении могут использоваться ГКС, цитостатики, плазмаферез, однако, эффективность этих методов при алкогольном ГН не доказана.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

В настоящее время отмечается учащение случаев лекарственных поражений почек. Уязвимость почек объясняется рядом факторов:

- 1) почечный кровоток очень высок (около 25 % сердечного выброса);
- 2) в канальцевых клетках с большой скоростью происходят ме-

табolicеские и транспортные процессы, имеются многочисленные ферментные системы;

3) большинство лекарств выделяются почками; концентрация лекарств, фильтруемых в клубочках, растет по мере концентрации клубочкового фильтрата, к тому же почка выделяет лекарства (как и другие ксенобиотики) благодаря не только фильтрации, но и канальцевой секреции, значительно повышающей концентрацию веществ в канальцевых клетках;

4) многие лекарства обладают прямым нефротоксическим действием; концентрация нефротоксических веществ возрастает по мере ухудшения функции почек.

Острые лекарственные поражения чаще всего проявляются клинически снижением функции почек вплоть до развития ОПН. Сосочковые некрозы могут развиваться не только при приеме токсических доз препаратов, но и при длительном приеме ненаркотических анальгетиков, сульфаниламидов, после цитостатической терапии опухолей или облучения.

Нередки общие гемодинамические нарушения при лекарственном анафилактическом шоке с развитием острого кортикального или канальцевого некроза, но чаще функциональные, преходящие (вследствие гиповолемии, снижения АД), развивающиеся при лечении диуретиками, гипотензивными препаратами, или местные гормонально-гемодинамические нарушения, касающиеся только почки, приводящие к снижению почечного кровотока, снижению фильтрации и/или электролитным сдвигам.

Среди лекарств, приводящих к ОПН, на первом месте стоят антибиотики. В наблюдениях D. Kleinknecht и соавт. (1986), обобщивших данные относительно 344 случаев ятрогенной лекарственной ОПН, которые наблюдались в течение одного года в 58 нефрологических центрах Франции, антибиотики были причиной ОПН у 136 (40 %) больных. К острому канальцевому некрозу (ОКН) чаще приводят антибиотики группы аминогликозидов, в основном гентамицин и канамицин. По данным S. Smith и соавт. (1980), поражение почек развивается почти у 10 % больных, леченных аминогликозидами. При «аминогликозидном» ОКН яркие клинические проявления отсутствуют. Наблюдаются умеренная олигурия, гипостенурия с потерей натрия с мочой. Минимально выраженный мочево́й синдром (следовая протеинурия, микрогематурия) нередко сочетается с поражением внутреннего уха с потерей слуха. Почечная недостаточность нараста-

ет относительно медленными темпами, как правило, обратима после отмены препарата.

Из других антибиотиков к острому канальцевому некрозу часто приводят ампициллин, цефалотин, нефротоксичность которых повышается с диуретиками. Антибактериальные средства — метициллин, ампициллин, пенициллин, рифампицин, сульфаниламиды (в том числе бисептол) — чаще других препаратов вызывают острый интерстициальный нефрит. Клинически он проявляется неинтенсивными люмбалгиями, полиурией, умеренно выраженной протеинурией тубулярного или смешанного типа, абактериальной лейкоцитурией, реже — микрогематурией. Характерно быстрое присоединение к раннему нарушению концентрационной способности почек нарастающей азотемии без олигурии (неолигурическая ОПН).

ОПН может развиваться после приема любых НПВП — индометацина, ибупрофена, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, напросена, анальгина и др. ОПН может развиваться в разные сроки применения НПВП — от нескольких суток до нескольких месяцев. В литературе приводится описание развития ОПН у 79-летнего больного, получавшего в течение четырех дней напросен (250 мг два раза в сутки) по поводу ревматоидного артрита. После отмены препарата функция почек нормализовалась.

Мы наблюдали развитие ОПН на седьмой день приема большой дозы анальгетиков у молодого пациента 22 лет, которому была проведена пластическая операция на ушных раковинах. Из-за сильных болей после операции больной принимал до 10–15 таблеток анальгина в день (5–7 г в сутки) в сочетании с другими анальгетиками. На 7-й день появились боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, боли в поясничной области с обеих сторон, повышение температуры тела с ознобом. Был госпитализирован. При обследовании выявлено снижение концентрационной способности почек до 1,007, повышение содержания креатинина в сыворотке крови до 0,36 ммоль/л. Через 17 дней состояние больного полностью нормализовалось, исчез мочевого синдром, уровень креатинина и мочевины снизился до нормальных значений.

Факторами риска развития ОПН при приеме НПВП являются пожилой возраст больных, сочетание двух и более препаратов этой группы, а также сочетание НПВП с β -адреноблокаторами или триамтереном [Weinberg M.S. et al., 1985].

Следует подчеркнуть, что развитию любых острых лекарственных

ных поражений способствуют ранее существовавшая болезнь почек, сердечная недостаточность, артериальная гипертония, электролитные нарушения, предшествующее лечение диуретиками.

К ОПН могут привести рентгенконтрастные препараты, причем нефротоксичность высокомолекулярных препаратов выше, чем низкомолекулярных. Они оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, индуцируют гиперурикозурию и интралюминальную обструкцию. ОКН, вызванный рентгенконтрастными веществами, характеризуется быстрым нарастанием азотемии, нередко неблагоприятным прогнозом.

Преходящее снижение клубочковой фильтрации может наблюдаться при лечении каптопридом независимо от его гипотензивного действия. Ухудшение фильтрационной функции особенно выражено у больных с двусторонним стенозом почечных артерий и резкой гиперенимией, что, очевидно, можно объяснить нарушением ауторегуляции клубочковой фильтрации, осуществляемой в условиях нарушенного почечного кровотока именно ангиотензином II. С особой осторожностью следует назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (с выведением только почками) больным с консервативной стадией ХПН, еще не получающим лечение хроническим гемодиализом.

К хроническим лекарственным поражениям почек следует отнести в первую очередь анальгетическую нефропатию (АН) — хронический интерстициальный нефрит с некрозом почечных сосочков, развивающийся после длительного приема ненаркотических анальгетиков или их сочетаний. Анальгетическая нефропатия наблюдается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренью или люмбагиями, у больных ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева, хроническим алкоголизмом, принимающих анальгетики с наркотической целью.

Заболеванию свойственно длительное субклиническое течение с постепенным развитием изолированной гипостенурии, полиурии, никтурии. Нередко на первый план выступают внепочечные признаки злоупотребления ненаркотическими анальгетиками (гипохромная анемия, пептическая язва желудка, токсический гепатит), психастения, ранний атеросклероз. Мочевой синдром характеризуется сочетанием стойкой асептической лейкоцитурии и умеренной (следовой) протеинурии с эпизодами макрогематурии, сопровождающейся почечной коликой без нефролитиаза.

В 30 % случаев отмечаются повторные эпизоды обструктив-

ной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек вследствие папиллярного некроза с полным отторжением почечного сосочка. В большинстве случаев наблюдается бессимптомное неполное отторжение некротизированного сосочка с постепенным развитием ХПН. При УЗИ кальцифицированные сосочки, окружающие центральный синус с типичной картиной «гирлянды», обнаруживаются у 50 % больных анальгетической нефропатией [Weber M. et al., 1985].

К особенностям далеко зашедшей АН относят медленное прогрессирование ХПН, нередко присоединение тяжелого метаболического ацидоза, остеодистрофии, нефрокальциноза, нефролитиаза, пиелонефрита, гиперурикемии с типичными подагрическими артритами.

Нарастание протеинурии является признаком неблагоприятного прогноза АН.

Хронический интерстициальный нефрит (ХИН) может развиваться при лечении циклоспорином в пересаженной почке, а также в собственных ранее здоровых почках при пересадке сердца, печени.

Вторую группу хронических лекарственных нефропатий составляют иммунные гломерулонефриты, развивающиеся в исходе острого лекарственного (а также вакцинного, сывороточного) нефрита или начинающиеся исподволь. Такое постепенное начало, часто с развитием нефротического синдрома, характерно для нефритов, возникающих при лечении препаратами золота, D-пенициламином, препаратами ртути, висмута, антидиабетическими сульфаниламидами, противосудорожными препаратами, каптоприлом.

При этом чаще развивается мембранозный нефрит, хотя возможны и более тяжелые варианты с депозитами на базальных мембранах, но без ЦИК, что заставляет предполагать местное из образование.

«Золотая нефропатия» может развиваться не только от парентерального, но и от перорального лечения препаратами золота, отличается благоприятным естественным течением с полной нормализацией анализов мочи в среднем через одиннадцать месяцев после отмены препаратов золота. В связи с этим представляется сомнительной целесообразность иммунодепрессивной терапии.

«Золотая нефропатия» гистологически характеризуется различными морфологическими вариантами (чаще развивается мембранозный нефрит, реже — минимальные изменения, мезангиопролиферативный ГН).

Большинство лекарств может повреждать почки различными путями и приводить к разнообразным структурно-функциональным

повреждениям. Все же каждому из них свойственен наиболее частый путь повреждения, знание которого позволяет врачу более целенаправленно проводить профилактику почечных лекарственных повреждений.

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДАННОЙ ГЛАВЕ

АД — артериальное давление

АН — анальгетическая нефропатия

ГКС — глюкокортикостероиды

ГН — гломерулонефрит

ГРС — гепаторенальный синдром

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

МПГН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НС — нефротический синдром

ОАГ — острый алкогольный гломерулонефрит

ОКН — острый канальцевый некроз

ОПН — острая почечная недостаточность

ОПС — общее периферическое сопротивление

ПГ — печеночная гломерулопатия

ПКА — почечный канальцевый ацидоз

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХГН — хронический гломерулонефрит

ХИН — хронический интерстициальный нефрит

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

ЦП — цирроз печени

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Интенсивный прием алкоголя сопровождается:

- а) гипекатехоламинемией;
- б) нарушениями пуринового обмена;
- в) гипертриглицеридемией;
- г) все перечисленное верно;
- д) все перечисленное неверно.

2. Причиной ОПН при хроническом алкоголизме может быть все, кроме:

- а) блокады почечных канальцев;
- б) острого канальцевого некроза;
- в) алкогольного рецидивирующего некронефроза;
- г) внутрисосудистого гемолиза.

3. Частое развитие при хроническом алкоголизме тяжелого пиелонефрита обусловлено несколькими причинами, перечислите их:

- а) некротический папиллит с лоханочно-почечными рефлюксами;
- б) гиперурикемия;
- в) снижение иммунологической реактивности;
- г) все перечисленное верно;
- д) верно А и В.

4. Перечислите отличия анурии от острой задержки мочеиспускания при алкоголизме:

- а) пустой мочевого пузыря;
- б) резкое снижение функции почек;
- в) быстрое нарастание азотемии;
- г) медленное нарастание азотемии;
- д) верно А, Б и Г;
- е) верно А, Б и В.

5. К отличительным признакам интоксикации органическими растворителями (этиленгликолем) не относится:

- а) наличие тяжелой энцефалопатии;
- б) острый гастроэнтерит;
- в) гипертермия;
- г) высокая стойкая артериальная гипертония.

6. Для отравления гемолитическими ядами не характерно:

- а) липиды в сыворотке крови повышены;
- б) гемолиз эритроцитов;
- в) нормальное количество фосфатов в сыворотке крови.

7. При интоксикации уксусной эссенцией ОПН сочетается с:

- а) картиной ожогового шока;
- б) тяжелым поражением пищевода, желудка;
- в) гиперлипидемией;
- г) верно А и Б;
- д) верно А, Б и В.

8. Терапия мочекишечной блокады почек включает:

- а) ощелачивающую терапию;
- б) диуретики;
- в) аллопуринол;
- г) гемодиализ;
- д) все перечисленное верно;
- е) верно А и В.

9. К критериям неблагоприятного прогноза алкогольного нефрита не относится:

- а) протеинурия более 1 г/л;
- б) формирование нефротическо-

го синдрома;

в) стойкая артериальная гипертония;

г) значительная фибропластическая трансформация нефрита;

д) длительный алкогольный стаж (более 10 лет);

е) выраженность цилиндрурии.

10. Причиной гематурии при хроническом алкоголизме может быть все, кроме:

а) нефролитиаза;

б) пиелонефрита;

в) туберкулеза почки;

г) гипокоагуляции;

д) алкогольного нефрита.

11. Отличие подагрической нефропатии от алкогольной нефропатии:

а) бессимптомная гиперурикемия;

б) наличие тофусов;

в) преходящий характер гиперурикемии;

г) быстрая нормализация пуринового обмена при абстиненции.

12. Факторами риска развития ОПН при приеме НПВП является все нижеперечисленное, кроме:

а) пожилой возраст больных;

б) сочетание двух и более препаратов этой группы;

в) сочетание НПВП с β -адреноблокаторами;

г) все перечисленное верно;

д) верно Б и В.

13. Для анальгетической нефропатии верны все нижеследующие утверждения, кроме:

а) развивается чаще у молодых мужчин;

б) чаще развивается у женщин

старше 40 лет, страдающих мигренью;

в) часто развивается у больных хроническим алкоголизмом, принимающих анальгетики с наркотической целью;

г) развивается у больных, страдающих ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева.

14. Для «золотой нефропатии» не характерно:

а) развивается при лечении препаратами золота;

б) чаще развивается мембранозный нефрит;

в) благоприятное течение с полной нормализацией анализов мочи после отмены препаратов золота;

г) эффект от иммунодепрессивной терапии.

15. Для анальгетической нефропатии характерно:

а) длительное субклиническое течение;

б) быстро прогрессирующее течение;

в) полиурия;

г) никтурия;

д) верно А, В и Г;

е) верно Б и В.

16. К внеспочечным признакам злоупотребления ненаркотическими анальгетиками относится все, кроме:

а) пептической язвы желудка;

б) токсического гепатита;

в) гиперхромной анемии;

г) раннего атеросклероза;

д) гипохромной анемии.

17. Диагностика анальгетической нефропатии основывается на:

- а) выявлении некротического папиллита при рентгенологическом исследовании;
- б) ни на чем не основывается;
- в) факте употребления НПВП в анамнезе.

18. Ингибиторы АПФ противопоказаны:

- а) при двустороннем стенозе почечных артерий;
- б) у больных, находящихся на хроническом гемодиализе;
- в) при наличии сердечной недостаточности у больных с ХПН.

19. Диурез при остром интерс-

тициальном нефрите обычно:

- а) снижен;
- б) анурия;
- в) сохранен.

20. Развитию любых острых лекарственных поражений почек способствуют:

- а) ранее существовавшая болезнь почек;
- б) сердечная недостаточность;
- в) артериальная гипертония;
- г) предшествующее лечение диуретиками;
- д) все перечисленное верно;
- е) все перечисленное неверно.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1. г	5. в	9. е	13. а	17. а
2. в	6. а	10. б	14. г	18. а
3. г	7. г	11. б	15. д	19. в
4. е	8. д	12. г	16. в	20. д

МИЕЛОМНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Н.В. Топольская

Термин «миеломная болезнь» (плазмоцитома, множественная миелома), применяется сегодня для всей группы опухолевых процессов в системе плазматических клеток.

Обязательным признаком плазмноклеточной опухоли считается обнаружение продукта ее синтеза — P₁g (патологический иммуноглобулин) — в сыворотке крови или моче больных. Класс и тип P₁g обычно не меняются в течение болезни, количество же его зависит от массы опухоли и может уменьшаться под влиянием успешной цитостатической терапии. Выявленный Генри Бенс-Джонсом (1847, 1848) и позже МакИнтайром (1850) в моче особый вид белка, по современным представлениям классифицируемый как полипептид легких цепей, открыл путь к массовому изучению этого заболевания. В 1873 г. Рустицкий описал «множественную миелому», а О. Калер (1889) — ее полную клиническую картину, в том числе миеломную нефропатию.

Этиология миеломной болезни (МБ) до сих пор не выяснена. Характерной ее особенностью является способность миеломных клеток продуцировать патологические белки — парапротеины. Поэтому миеломную болезнь обозначают еще термином «парапротеиноз». Болезнь отличается чрезвычайным разнообразием форм и вариантов, многоликостью симптомов, отражающих не только поражение костного мозга и костей, но и вызванных специфической продукцией опухоли — моноклональными иммуноглобулинами или их фрагментами. К последним относятся поражения почек, амилоидоз, перифе-

рическая полинейропатия, нарушение микроциркуляции и гомеостаза. Следствием миеломы является и гуморальный иммунодефицит — синдром недостаточности антител. Все это затрудняет своевременную диагностику заболевания и его лечение.

Заболевание встречается преимущественно в возрасте 45–65 лет и имеет тенденцию к заметному росту. Это обусловлено не только улучшением диагностики, но и увеличением удельного веса лиц пожилого возраста. Хотя наблюдаются случаи заболевания миеломной болезнью и в более молодом возрасте. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой.

Миеломная нефропатия (МН) — грозное проявление миеломной болезни, встречается, по данным различных авторов, от 30 до 50 % и даже до 80 %.

Поражение почек при множественной миеломе может быть обусловлено разными факторами:

- 1) «миеломная почка»;
- 2) нефропатия, вызываемая отложением легких цепей иммуноглобулинов;
- 3) амилоидоз почек;
- 4) гиперкальциемия;
- 5) гиперурикемия.

Макроскопически почки при миеломной нефропатии увеличены в размерах, плотноватой консистенции, интенсивно-красного цвета. На разрезе выбухает отечный мозговой слой. В отдельных случаях почки могут быть уменьшены в размерах и сморщены.

Гистологически основные изменения обнаруживаются в дистальных отделах канальцев. Наиболее характерно для миеломной почки обилие цилиндров в расширенных просветах канальцев, в отдельных участках — с отложением кальция (известковые цилиндры). Появление этих цилиндров связано с преципитацией белка Бенс-Джонса (BJ). В ряде случаев большинство канальцев заполнено гомогенными белковыми массами. Иногда цилиндры характерной чешуйчатой формы по периферии окружены гигантскими клетками типа клеток рассасывания инородных тел. Эпителий канальцев подвергается значительным изменениям в виде гиалиново-вакуольной, вакуольной и зернистой дистрофии, легко слущивается. Эти изменения эпителия развиваются преимущественно в проксимальных отделах канальцев, где осуществляется реабсорбция белка BJ, который, как полагают, может оказывать прямое повреждающее действие на эпителиальные

клетки. В отдельных случаях находят отложения парапротеинов в клубочках, интерстициальной ткани и вокруг сосудов.

Однако необходимо отметить, что почечные клубочки при миеломной нефропатии почти не подвергаются патологическим изменениям, за исключением тех случаев, которые сопровождаются развитием амилоидоза. В интерстициальной ткани выявляются (не менее чем в 50 % случаев) участки фиброза и клеточных инфильтратов. Сосуды почек, как и клубочки, при истинной миеломной почке остаются практически интактными. При выраженной и длительной гиперкальциемии развивается нефрокальциноз и образование конкрементов (примерно в 10 % случаев). Поскольку миеломная болезнь (МБ) развивается преимущественно у лиц пожилого возраста, нередко обнаруживаются явления атеросклероза сосудов почек и с этим связывают возможность развития ишемии почек. Отмечающиеся в дальнейшем нарушения лимфо- и кровообращения приводят к гибели нефронов и развитию нефросклероза с клинической картиной хронической почечной недостаточности (ХПН). Необходимо отметить, что у отдельных больных независимо от тяжести клинических и лабораторных проявлений миеломной нефропатии в почках не обнаруживаются существенных изменений.

Клиническая картина миеломной нефропатии характеризуется значительным многообразием. Это зависит как от характера патологических изменений со стороны почек, так и от симптомов поражения других органов и систем, главным образом костной системы. Наиболее ранним и постоянным признаком миеломной почки является протеинурия, которая обнаруживается у 65–100 % больных. Выраженность ее колеблется в широких пределах — от следов белка до 3,3–10 г/л, а иногда она достигает 33 г/л и даже 66 г/л. Известны случаи, когда упорная, стойкая протеинурия была единственным симптомом миеломной болезни на протяжении многих лет. Иногда протеинурия может задолго предшествовать появлению других симптомов этой болезни. В подобных случаях заболевание долго протекает под маской хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. С помощью электрофореза белков мочи (из суточного ее объема) на бумаге или в крахмальном геле, а также иммуноэлектрофореза удается установить микромолекулярную (белок ВJ) природу миеломного уропротеина в виде моноклонового пика («М»-градиента), подобно аналогичному пику на электрофореграмме белков сыворотки крови. Уропротеин Бенс-Джонса электрофоретически выявля-

ется в моче у 95 % больных миеломной болезнью, поэтому в каждом случае протеинурии неясной этиологии, особенно у лиц пожилого возраста, как правило, необходимо проводить электрофорез белков мочи, т. е. исследовать уропротеинограмму. Для уропротеинограммы больных миеломной нефропатией в отличие от протеинурии другого происхождения характерно преобладание глобулинов над альбуминами с наличием «пика глобулинурии». Учитывая сказанное, качественная характеристика белков мочи с помощью упомянутых методов имеет исключительно важное диагностическое значение.

При обычном исследовании путем нагревания мочи до 50–60°C белок ВJ выявляется лишь у 30–40 % больных. Между тем нахождение его имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, поскольку стойкое наличие этого белка в моче может свидетельствовать о скором развитии необратимой почечной недостаточности. В осадке мочи постоянно обнаруживаются гиалиновые цилиндры, реже — зернистые и эпителиальные, а в случае присоединения пиелонефрита выявляется лейкоцитурия. Гематурия не характерна для миеломной почки, и лишь в редких случаях отмечается незначительная эритроцитурия (3–10 эритроцитов в поле зрения). Примерно у 1/3 больных наблюдаются фосфатурия и щелочная реакция мочи.

Отеки, артериальная гипертензия и изменения со стороны сосудов глазного дна не характерны для миеломной нефропатии и обычно отсутствуют, даже при развитии почечной недостаточности. Артериальное давление, как правило, не повышается и имеет тенденцию к снижению по мере прогрессирования болезни. Отеки возможны лишь в тех редких случаях, когда миеломная нефропатия проявляется в виде амилоидоза почек с нефротическим синдромом.

Клинически миеломная нефропатия протекает в виде своеобразного «нефроза выделения» с относительно быстро (подостро) развивающейся почечной недостаточностью, которая проявляется полиурией, снижением клубочковой фильтрации, гиперазотемией, заканчиваясь летальным исходом вследствие азотемической уремии. Почечная недостаточность при миеломной болезни встречается у 20–40 % больных и расценивается как вторая по частоте причина смерти этих больных (после инфекционных осложнений). Развитию почечной недостаточности обычно предшествует более или менее длительная протеинурия с наличием примерно у 1/3 больных белка ВJ. Интересно отметить, что при отсутствии в моче этого белка почечная недостаточность не развивается даже при выраженной и

продолжительной протеинурии. В механизме развития почечной недостаточности, помимо белка VJ, который оказывает нефротоксическое действие на канальцевый эпителий, существенное значение имеют обтурация просвета канальцев (тубулярная обструкция), а также такие факторы, как гиперкальциемия, гиперурикемия, повышенная вязкость плазмы крови, нефрокальциноз и развитие в отдельных случаях плазмочитарных инфильтратов. Гиперурикемия часто возникает вскоре после начала проведения химиотерапии и может ускорить развитие почечной недостаточности.

Протеинурия и хроническая почечная недостаточность — наиболее частые и характерные проявления миеломной нефропатии. Другие почечные синдромы и симптомы встречаются реже (острая почечная недостаточность (ОПН), нефротический синдром, синдром Фанкони).

При нефропатии, вызываемой отложением легких цепей иммуноглобулинов преимущественно поражаются клубочки (узловатый гломерулосклероз с линейными отложениями легких цепей иммуноглобулинов вдоль стенок капилляров клубочков). Клинические проявления болезни — протеинурия, нефротический синдром и прогрессирующая почечная недостаточность.

В некоторых случаях как начальное проявление миеломной нефропатии может развиваться ОПН. Причины ее возникновения различные: чаще всего в результате блокирования канальцев белковыми преципитатами либо кристаллизации кальция (нефрокальциноз). По данным Дж. А. Витворт и Дж. Р. Лоренса (2000) при множественной миеломе возможно широкое распространение в почечных канальцах крупных слоистых эозинофильных цилиндров на фоне воспаления интерстициальной ткани (с наличием гигантских клеток или без таковых) и фиброза. Цилиндры состоят из парапротеина, белка Тамма-Хорсфалла и альбумина, клинически заболевание может проявляться развитием ОПН. Описаны случаи развития ОПН у больных миеломной болезнью непосредственно после внутривенной (экскреторной) урографии, которая проводилась для уточнения причины протеинурии неясного генеза. ОПН в таких случаях протекает очень тяжело и в основном заканчивается летальным исходом. Поэтому при подозрении на миеломную болезнь, а тем более при уже установленном диагнозе этого заболевания экскреторная урография таким больным противопоказана.

Отложение амилоида наблюдается при множественной миеломе

не столь часто, при этом имеет место поражение почек, проявляющееся развитием нефротического синдрома, иногда с нарушением функции почек. Прогноз при первичном амилоидозе неблагоприятен даже в условиях терапии мелфаланом и кортикостероидами. Тем не менее диализ и пересадка почки, возможно, позволят достигнуть определенного клинического эффекта.

В ряде случаев, когда миеломная нефропатия протекает с тяжелым поражением канальцев, развивается выраженная дисфункция последних с нарушением их парциальных функций. В результате могут появляться глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, гипокалиемия и гипостенурия, т. е. признаки, характерные для синдрома Фанкони, который нередко осложняет течение миеломной болезни.

Поставить диагноз миеломной нефропатии очень трудно, особенно в тех случаях, когда она является первым либо основным синдромом миеломной болезни. Поражение почек, сопровождающееся изолированной и стойкой протеинурией, часто протекает под маской гломерулонефрита, амилоидоза или пиелонефрита. Наличие при этом анемии и увеличение СОЭ вначале не находят должного объяснения, и лишь в поздней стадии болезни им ретроспективно дается правильная оценка.

О возможности миеломной почки необходимо думать и в тех случаях, когда протеинурия возникает как бы «беспричинно» (без предшествующей ангины, при отсутствии в анамнезе указаний на острый гломерулонефрит, хронические нагноительные заболевания и т. п.) в сочетании с анемией, высокой СОЭ, особенно если такое сочетание наблюдается у лиц старше 40–45 лет, при отсутствии отеков, артериальной гипертензии, гематурии и при наличии гиперпротеинемии и гиперкальциемии. Диагноз более убедителен, если упомянутые признаки развиваются на фоне костной патологии, т. е. на фоне болей в костях.

Хроническая почечная недостаточность, обусловленная миеломной почкой, в отличие от ХПН другой этиологии (в частности, гломерулонефрита) не сопровождается развитием артериальной гипертензии и гипокальциемией. Уровень кальция в крови таких больных всегда повышен, в том числе и в стадии ХПН. При развитии канальцевого ацидоза в крови повышается уровень натрия и хлора и снижается содержание калия, тогда как с мочой понижается суточная экскреция натрия, хлора, кальция, фосфора и повышается выделение калия.

Течение миеломной нефропатии, как и самой миеломной болезни, хроническое, неуклонно прогрессирующее, с развитием хронической почечной недостаточности, которая примерно в 1/3 случаев является непосредственной причиной смерти. При диффузных формах миеломной болезни с тотальным поражением костного мозга причиной летального исхода являются выраженная анемия и геморрагический диатез. В других случаях летальный исход наступает при явлениях общей кахексии или вследствие осложнений, связанных с множественными переломами костей — пневмонии при переломах ребер, уroseпсиса в связи с компрессионными переломами позвонков.

Диагноз миеломной болезни основывается на двух критериях:

1. Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (плазмоцитов > 10 %).

2. Моноклональная Ig-патия (сывороточный M-компонент и/или белок B₁ в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых Ig с использованием метода иммунофиксации.

Только сочетание этих двух признаков делает диагноз заболевания неоспоримым.

Дополнительную роль в распознавании болезни играет рентгенологический метод выявления остеодеструкций. Следует помнить, что не существует специфических изменений скелета, характерных для миеломной болезни. Отсутствие остеодеструкций не исключает это заболевание, а их наличие недостаточно для постановки диагноза.

Большое число диагностических ошибок до сих пор встречается при миеломе Бенс-Джонса. Электрофорез и иммунохимический анализ белков мочи следует считать обязательными для всех больных с неясной протеинурией. После установления диагноза до начала лечения всем больным миеломой необходимо провести ряд обязательных исследований, которые позволят определить форму и распространенность процесса, выявить противопоказания к применению отдельных химиопрепаратов, предупредить развитие патологических переломов, почечной декомпенсации, выявить скрыто протекающую инфекцию мочевыводящих путей и которые необходимы для последующего объективного контроля эффекта лечения. Минимальный объем этих исследований следующий:

1. Рентгенография всех костей скелета, кроме дистальных отделов конечностей (от середины плеча до кисти и от середины бедра до стопы, если нет клинических признаков поражения костей в этих

областях). Желательна МРТ позвоночника на всем протяжении.

2. Определение общего белка сыворотки крови.

3. Электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка (В) в М-компоненте (сывороточный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче — синдром моноклональной иммуноглобулинопатии или парапротеинемии).

4. При наличии протеинурии — определение суточной потери белка с мочой.

5. Электрофорез белков концентрированной мочи.

6. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов.

7. Общий анализ мочи.

8. Определение концентрационной способности почек по методу Зимницкого.

9. Исследование уровней креатинина, мочевой кислоты, кальция сыворотки крови.

10. Определение содержания в сыворотке билирубина, холестерина, трансаминаз, ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ.

Желательно также исследовать уровень β_2 -микроглобулина (β_2M) сыворотки и определить митотическую активность опухоли по индексу метки (LI) тритий тимидином или бромдезоксисуридином.

Перспективен цитогенетический анализ клеток опухоли, особенно с использованием современных подходов к изучению кариотипа (FISH-fluorescence in situ hybridization и особенно сочетание FISH с одновременным флуоресцентным окрашиванием цитоплазматических Ig — так называемый FICTION).

В крупных исследовательских центрах проводится иммунофенотипирование миеломных клеток и определение уровней интерлейкинов (IL), отражающих пролиферативные особенности опухоли и ее взаимосвязь с окружающими клеточными системами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, растворимые рецепторы к ИЛ-6, ИЛ-2 и др.).

До настоящего времени не существует надежных методов и средств лечения миеломной болезни. Тем не менее применение комплексной терапии с использованием цитостатиков (сарколизин, циклофосфамид и др.) в сочетании с глюкокортикоидами и анаболическими гормонами позволяет во многих случаях добиться длительной (до 2–4 лет) клинической ремиссии и, следовательно, увеличения продолжительности жизни больного, временного восстановления его физической активности и даже трудоспособности (у лиц, не занятых

физическим трудом). Выбор цитостатика и схема применения определяется особенностями клинического течения и стадии процесса.

Существует несколько схем применения цитостатической терапии у больных миеломной болезнью: это пролонгированная терапия умеренными дозами цитостатиков с поддерживающим лечением в межкурсовом периоде, или прерывистая ударная терапия высокими дозами цитостатиков и гормонов, или постоянная терапия малыми дозами цитостатиков. Одна из наиболее распространенных схем лечения умеренными дозами цитостатиков с поддерживающим лечением в межкурсовом периоде на сегодняшний день — это схема M-2 или VBMCP:

- винкристин 1,5–2 мг в/в в первый день;
- BCNU (Carmustin) 1 мг/кг в/в струйно в 1-й день или CCNU (беллюстин) в таблетках от 80–120 мг внутрь в 1-й день;
- циклофосфан от 800–1200 мг в/в в 1-й день;
- алкеран (мелфалан) — 10 мг в день внутрь с 1-го по 7-й день или с 1-го по 10-й день (2т + 2т + 1т);
- преднизолон 1 мг/кг внутрь с 1-го по 7-й день, затем равномерно снижать дозу до 21-го дня курса и отменить на 22-й день;
- перерыв 3–4 недели после отмены преднизолона.

Такие курсы ежемесячно повторяют в течение 2-х лет, затем один раз в 3 месяца — сколько проживет больной.

Оценка эффективности лечения осуществляется через 3 месяца от его начала. Объективное улучшение регистрируется при наличии одного из следующих показателей, удерживающихся более 2-х месяцев:

- 1) снижение концентрации РІg сыворотки более чем на 50 % (до уровня ниже 40 мг/л);
- 2) снижение экскреции белка Бенс-Джонса более чем на 50 % (не выше 0,5 г в день);
- 3) регрессия площади опухолей более чем на 50 %;
- 4) появление рентгенологических признаков заживления костных дефектов.

При отсутствии указанных признаков улучшения целесообразна замена цитостатического препарата или переход к другой схеме терапии.

Локальная лучевая терапия на отдельные опухолевые узлы показана при синдроме сдавления, сильных болях, угрозе патологических переломов. Сочетать химио- и лучевую терапию не рекомендуется

(Андреева Н.Е., 2001). После курса химиотерапии до начала облучения требуется перерыв 3–4 недели, примерно такой же срок необходим после лучевого лечения до начала химиотерапии. При множественно-опухолевых формах с ограниченным количеством очагов, при непереносимости или резистентности к цитостатическим препаратам локальная лучевая терапия является ведущим цитостатическим средством. Дозы облучения отдельных опухолевых очагов должны быть $>$ или $=$ 50 Гр, что обеспечивает низкую частоту ($< 8\%$) рецидивов в участках облучения, по сравнению с облученными в дозе < 50 Гр (37%).

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты с подбором антибактериальных средств. Преимущество отдается цефалоспорином 3-го и 4-го поколения (фортум, максипим), карбапенемам (тиенам, меронем), «защищенным» пенициллинам широкого спектра (тазоцин), при необходимости применяют ванкомицин и аминогликозид с минимальной нефротоксичностью (нетромицин). Большая антибактериальная терапия сочетается с антигрибковыми препаратами (низорал, дифлюкан). Для профилактики рецидивирующих инфекций у иммунодефицитных пациентов на фоне полихимиотерапии можно использовать фторхинолоны, макролиды и сульфаниламидные производные (септрин, бисептол) внутрь. Очень опасно применение при МБ антибактериальных средств, обладающих нефротоксичностью (гентамицин, стрептомицин, канамицин, тетрациклиновые препараты с просроченным сроком использования и др.).

Применяются высокие лечебные дозы иммуноглобулина 0,2–0,4 г/кг в/в один раз в три недели, в крайнем случае — человеческий иммуноглобулин 7–10 доз в/м ежедневно до ликвидации процесса.

Любая инфекция у больных миеломой может привести к развитию острой почечной недостаточности, поэтому в комплекс лечения включают вливание жидкости (изотонического раствора NaCl) и гемодеза, обильное питье. Необходимо следить за артериальным давлением и суточным диурезом.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением белков до 0,5–1 г/кг в сутки, обильное питье, при задержке жидкости — применение диуретиков, ощелачивание, противозотемические препараты (гемодез, кофитол, леспенефрил), анаболики, энтеросорбенты. Показаны повторные процедуры плазмафереза с удалением 1–1,5 л плазмы 2–3 раза в неделю, гемосорбция, в тяжелых случаях — гемодиализ. Бессолевая диета не рекомендуется.

Цитостатики и глюкокортикоиды можно назначать лишь при отсутствии признаков почечной недостаточности. У больных миеломной нефропатией в стадии хронической почечной недостаточности применение этих препаратов противопоказано. В таких случаях проводится симптоматическая терапия (как и при ХПН другой этиологии). Перитонеальный диализ и гемодиализ не рекомендуются. В отдельных случаях, при значительном увеличении содержания общего белка в плазме крови за счет парапротеинов — используют плазмаферез. Не показана таким больным и пересадка почки.

У больных с МН развивается склонность к дегидратации и возможность осложнений последней. Это диктует важность адекватной гидратации. Дегидратация сопровождается гиперкальциемией, что также чревато осложнениями. Ликвидация гиперкальциемии достигается путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапией через 2–3 недели; дополнительную роль играет гидратация больных, рекомендуется капельно вливать большие количества изотонического раствора NaCl (до 3–4 л) и форсировать диурез внутривенным введением фуросемида по 20–40 мг три раза в день. Регидратация является первым шагом в борьбе с гиперкальциемией. Режим максимальной физической активности, лечебная физкультура являются важнейшими средствами предупреждения гиперкальциемии. Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций (отечественный препарат ксидифон (этиндронат) и за зарегистрированный в России бонифос (клодронат), аредиа (паминдронат) и др.), а также кальцитонина (препарат миакальдик — синтетический кальцитонин лосося п/к или интраназально). Бисфосфонаты и кальцитонин сочетают с периодическим использованием активных метаболитов витамина D3 (отечественный — оксидивит в таблетках или каплях или альфа-D3-Тева в капсулах, Израиль) и витамина E в качестве антиоксиданта. Терапия бисфосфонатами, кальцитонином и витамином D3 требует постоянного контроля Ca сыворотки крови и функции почек. Лечение остеопороза и остеолита указанными средствами оправдано после получения стойкого ответа на цитостатическую терапию. Для устранения осложнений, связанных с гиперурикемией, используется достаточное введение жидкости, обильное питье щелочных растворов, милурит в дозе 300–400 мг в сутки.

ОПН лечится адекватными методами, в том числе с использованием гемодиализа.

Синдром повышенной вязкости, кровоточивость при высокой гиперпротеинемии выше 130–140 г/л и нормальном уровне тромбоцитов, некупируемая в течение 2–3 недель почечная недостаточность — являются показаниями к использованию плазмафереза при МБ, абсолютным показанием для плазмаферезов является парапротеинемическая кома.

Лечение переломов ребер, трубчатых костей проводят по общим правилам: репозиция и фиксация отломков. При переломах в местах крупных опухолевых узлов применяют иммобилизацию и локальное облучение (3500–4000 рад). При компрессии спинного мозга, если доказана его опухолевая причина, необходимо интенсифицировать полихимиотерапию, а затем попытаться использовать локальное облучение. При отсутствии эффекта показана хирургическая декомпрессионная ламинэктомия в сочетании с пластическими приемами, обеспечивающими фиксацию позвоночника (спондилодез).

Всем больным (в том числе лежачим) постоянно проводят лечебную физкультуру, обеспечивающую нагрузку на опорные части скелета. Рекомендуется максимальная физическая активность, пределы которой определяются индивидуально. Постельный режим нежелателен, его назначают только при острых болях в связи со свежими переломами костей. Показания к госпитализации следует максимально ограничивать в связи с угрозой внутрибольничной инфекции, а также из деонтологических соображений.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Что является показанием для цитостатической терапии?

- а) боли в костях, белок в моче > 3 г/л;
- б) подозрение на миеломную болезнь;
- в) СОЭ 60, нефротический синдром;
- г) неоспоримый диагноз миеломной болезни.

Ответ: «г».

2. Какое осложнение занимает одно из первых мест среди причин смерти больных при миеломной болезни?

- а) болевой шок;
- б) пиелонефрит;
- в) дегидратация;
- г) почечная недостаточность.

Ответ: «г».

3. Наиболее частая причина ОПН при миеломной нефропатии?

- а) вследствие внутривенной урографии;
- б) вследствие наличия камней в почке;
- в) вследствие присоединившейся инфекции и развитие инфекционного токсического шока;

г) вследствие дегидратации.

Ответ: «а».

4. У больного миеломной болезнью после множественного перелома костей голени быстро нарастает азотемия и уменьшается количество суточной мочи до 50 мл. Вероятный диагноз?

а) острая почечная недостаточность;

б) острый некронефроз на фоне миеломной нефропатии;

в) амилоидоз.

Ответ: «а» и «б».

5. Наиболее ранним признаком хронической почечной недостаточности является?

а) повышение уровня креатинина;

б) нарастание анемии;

в) никтурия;

г) артериальная гипертензия;

д) слабость, тошнота

Ответ: «в».

6. Какой метод наиболее достоверен для оценки тяжести больного с хронической почечной недостаточностью?

а) радиоизотопный;

б) проба Реберга — Тареева;

в) уровень креатинина;

г) уровень гемоглобина;

д) общеклиническая оценка с учетом анамнеза и данных объективного осмотра.

Ответ: «д».

7. Какое утверждение относительно острой почечной недостаточности правильное?

а) острая почечная недостаточность (ОПН) всегда является осложнением какого-либо заболевания;

б) ОПН всегда сопровождается

печеночной недостаточностью;

в) при ОПН обязательно последовательное развитие по стадиям заболевания;

г) ОПН от хронической почечной недостаточности отличается наличием при ОПН изогипостенурии;

д) уровень калия и креатинина наиболее адекватно отражают степень утраты функции почек при ОПН.

Ответ: «а».

8. Выберите неверное суждение относительно калия:

а) гиперкалиемия может «пережать» уремию при ОПН;

б) гиперкалиемия всегда обусловлена нарушением фильтрационной способности почек;

в) гиперкалиемия нарастает одновременно с уремией при хронической почечной недостаточности;

г) гиперкалиемия при уремии отчасти обусловлена гемолизом;

д) при выраженной гиперкалиемии проведение гемофильтрации противопоказано.

Ответ: «б».

9. Показанием для взятия на лечение гемодиализом может быть все, кроме:

а) уровень креатинина 0,8 ммоль/л у больного с хронической почечной недостаточностью и суточным диурезом 700 мл;

б) выраженный отечный синдром у больной с ревматическим пороком сердца и сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии;

в) сутки анурии при острой почечной недостаточности, развившейся у больной с послеродовым

ДВС-синдромом;

г) стойкие показатели клубочковой фильтрации 5–7 мл/мин у больного с хроническим гломеруло-нефритом и почечной недостаточностью;

д) артериальная гипертония, плохо поддающаяся медикаментозной терапии у больной с уровнем клубочковой фильтрации 15 мл/мин.

Ответ: «б».

10. Больная, 26 лет, обратилась к врачу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость. Ранее заболеваний почек и мочеполовой сферы не было. При опросе обращала на себя внимание никтурия, небольшой геморрагический синдром — носовые необильные

кровотечения. При осмотре отмечена артериальная гипертония до 160/90 мм рт. ст. Какой предположительный диагноз у данной больной?

а) хронический пиелонефрит в стадии хронической почечной недостаточности;

б) хронический гломеруло-нефрит в стадии хронической почечной недостаточности;

в) амилоидоз почек с развитием хронической почечной недостаточности;

г) поликистоз почек в стадии хронической почечной недостаточности;

д) представленных данных мало для предположения диагноза.

Ответ: «б».

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы. М., 2001. С. 1–27.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: «Медицина», 2001. 572 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 2. М.: «Ньюдиамед», 2003. С. 151–173.
4. Воробьев П.А. Недостаточность функций почек. Патогенез, диагностика, терапия. М.: Изд-во «Ньюдиамед-АО», 1998. С. 6–55.
5. Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: «Медицина», 2000. 688 с.
6. Руководство по нефрологии // Под ред. Дж. А. Витворт и Дж. Р. Лоренса; пер. с англ. / под ред. д-ра мед. наук профессора М.А. Адо, ак. РАН Ю.В. Наточина. М.: «Медицина», 2000. С. 198–203.
7. Шулутко Б.И. Нефрология. СПб.: Изд-во «Ренкор», 2002. 780 с.
8. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. Миеломная нефропатия. СПб.: Изд-во «Ренкор», 1995. С. 408–419.
9. Munshi C.N., Barlogie B. et al. Novel Approaches in Myeloma Therapy. Seminars in Oncology. 1999. № 26. № 5. Suppl. 13. P. 28–34.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ НАРУШЕНИЯХ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Т. Д. Верещагина

ВВЕДЕНИЕ

Данный раздел посвящен различной патологии почек при тех или иных расстройствах кровообращения, в основном, хронического характера. Также будет рассмотрено нарушение почечных функций при инфаркте миокарда.

Последние годы появилась здоровая тенденция считать почки частью системы кровообращения, настолько важна их роль в поддержании нормальной гемодинамики (регуляция артериального давления, водно-солевого баланса) и настолько явна их зависимость, как периферического органа, от насосной функции сердца.

Хотелось бы обозначить все разнообразие расстройств так называемой «ишемической почкой», т. к. в основе патологии лежат процессы гипоксии почечной ткани вследствие множества причин, однако стереотип определения ишемической болезни сердца (ИБС), напрямую связанной с атеросклерозом почечных артерий, распространяется в этом смысле и на ишемическую болезнь почек. Поэтому условимся рассматривать:

1) ишемическую болезнь почек (ИБП) как атеросклеротическую нефропатию; здесь же стоит обозначить стеноз почечных артерий (СПА), как один из вариантов поражения почек при атеросклерозе;

2) поражение почек при гипертонической болезни как гипертоническую нефропатию, приводящую в итоге к первично сморщенной почке;

3) патологию почек при сердечной недостаточности как застойную нефропатию или «застойную почку», т. к. при остром инфаркте миокарда и преходящей сердечной недостаточности «патии» как таковой не возникает, и изменения в почках и клинические проявления носят транзиторный характер.

1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Десятилетиями, если не более, мы диагностируем ишемическую болезнь сердца, ранее называвшуюся «грудной жабой». Естественно, появился термин «брюшная жаба». Долгое время в этой ситуации почки оставались в стороне, хотя именно почки наиболее близки к сосудистым проблемам и часто подвержены сосудистым катастрофам. Наиболее тяжелые иммуноопосредованные болезни почек — гломерулонефриты — носят прежде всего сосудистый характер.

Ишемическая болезнь почек как понятие было введено в терапевтическую практику Н. Jacobson (1988) и звучало следующим образом: «Синдром клинически значимой редуции скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с гемодинамически значимой обструкцией почечного кровотока вследствие сужения одной почечной артерии в солитарной почке или обеих почечных артерий при наличии обеих почек». Второе — В.П. Хирманова (1999): «Прогрессирующая глобальная нефропатия, вызванная обструкцией магистральных артерий обеих почек или главной артерии единственной почки, проявляющаяся почечной недостаточностью и, как правило, сопровождающаяся реноваскулярной гипертензией».

Таким образом, ведущим структурообразующим механизмом ишемии рассматривается атеросклеротическое сосудистое поражение, которое может предшествовать АГ или следовать за ней, а гистологическая картина почки в целом напоминает нефросклероз.

ИБП будем рассматривать как группу болезней почек всегда сосудистого характера. На взгляд Б.И. Шулуто (2001), нужно отойти (в отличие от ИБС) от исключительно атеросклеротической природы сужения просвета сосудов, т. к. применительно к ИБП определяющим фактором является ишемия почечной ткани.

Далее по В. Monlin (2000):

Острые или быстро прогрессирующие нефропатии:

- тромботическая микроангиопатия;
- злокачественный нефроангиосклероз;

- острая склеродермическая нефропатия;
- эмболия почечных сосудов кристаллами холестерина;
- поражение почек при узелковом полиартериите.

Сосудистые нефропатии с хроническим течением:

- стеноз почечных артерий;
- эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина;
- «доброкачественный» нефроангиосклероз;
- антифосфолипидный синдром;
- хроническое отторжение почечного аллотрансплантата;
- эссенциальная гипертония.

В клинической практике понятие ИБП пока применяется достаточно редко. Это связано с тем, что атеросклероз является системным заболеванием и выделить преимущественное или изолированное поражение почек достаточно сложно, однако, согласно исследованиям С. Haller (2002), вазоренальная гипертония на 90 % обусловлена атеросклеротическим сужением почечных артерий. Указанную неблагоприятную ситуацию связывают с пандемией атеросклероза. Таким образом, ИБП и СПА не являются редкой патологией. В последнее время в связи с развитием доплеровского сканирования сосудов стало возможным определять скоростные характеристики кровотока в почках и диагностировать как локальный, так и протяженный стеноз почечных артерий. Сложности дифференциальной диагностики заключаются также в том, что возраст пациентов нередко предполагает развитие сенильной, т. н. «старческой нефропатии», с развитием нефросклероза.

Наиболее частым заболеванием почечных артерий является атеросклероз. Поражаются исключительно крупные и средние артериальные сосуды. Атеросклероз почечных артерий в сочетании с другой локализацией (коронарные, мозговые сосуды и т. д.) или самостоятельно встречается сравнительно часто. Это объясняют как более значительной интенсивностью почечного кровообращения, так и наличием имеющегося здесь более высокого давления, способного преодолевать сопротивление обеих капиллярных сетей почек.

Заболевание наступает чаще всего после пятого десятилетия, но наблюдались случаи и у молодых людей до 20 лет.

Морфологические изменения обычно двусторонние. Атерома чаще всего располагается в середине почечной артерии, ближе к аорте. Обычным бывает поражение атеросклеротическим процессом и абдоминальной аорты. Атерома в артерии приводит к закупориванию

сосудов почки, при этом иногда может полностью облитерироваться просвет сосуда. Может, хотя и редко, вторично образоваться аневризма почечной артерии.

При закупорке почечных артерий вторично развиваются существенные анатомические изменения почек. Наступает выключение целых участков из кровообращения, при этом соответствующие им места почечной паренхимы заменяются рубцовой тканью. Поверхность почек изменяется, она становится неровной, крупнозернистой. В конечной стадии, при наличии множественных сосудистых изменений, развивается т. н. nephrosclerosis atherosclerotica.

Клинические проявления. По сути речь идет о клинических проявлениях самой артериальной гипертонии, повторять которые нет нужды, зато характер самой артериальной гипертонии вазоренальной этиологии — стойкий, выраженный или даже злокачественный и почти всегда труднокорректируемый. У больных возможны жалобы на периодически повторяющиеся боли в поясничной области, в проекции почек, иногда с выявленной гематурией. Диагноз инфаркта почки ставится лишь в клинически явных случаях, т. к. хорошо известно, что почки не «кричат», (как это «любит» делать сердце), и поражение почечной паренхимы почти никак не проявляется.

При таком варианте ИБП, когда бляшка формируется в почечной артерии, уже имевшаяся гипертензия становится жесткой, неконтролируемой, часты осложнения, возможно быстрое развитие сердечной недостаточности. При почечном типе гипертензии развивается ранняя гиперфилтрация, периодические протеинурия, гематурия и в последующем, с развитием нефросклероза, — почечная недостаточность.

Можно ли говорить о каком-нибудь типичном мочевом синдроме при ИБП? Не более чем при обычной гипертонической болезни. Особого внимания заслуживает протеинурия. Сам факт обнаружения белка в моче может свидетельствовать в пользу почечного варианта гипертонии. Даже незначительная суточная потеря белка (СПБ) является серьезным прогностическим признаком структурного поражения почек: гломерулярных и тубулярных мембранных повреждений. СПБ нефротического уровня (более 3,5 г) может свидетельствовать о формировании фокального гиалиноза и гломерулосклероза (ФГГС), а это означает, что заболевание приближается к финалу.

Диагностика. Патогномоничных симптомов нет. Приходится ориентироваться на наличие артериальной гипертонии в сочетании

со снижением функции почек. Большим подспорьем должны стать методы, выявляющие очаговый ишемический характер поражения почек, такие, как ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов почек, компьютерная томография (МРТ) почек, селективная аортография. В этом аспекте несомненную ценность представляет работа функционалистов Краевой клинической больницы № 1 г. Красноярска, выполненная под руководством проф. Ю.И. Гринштейна, с разработкой метода низкочастотной доплерографии (НВДГ), позволяющего с высокой специфичностью и чувствительностью осуществить диагностику СПА и определить четкие показания к ангиопластике почечных сосудов.

В остальном, ничего лучшего, чем рекомендации ВОЗ (1986), применяемые в диагностике эссенциальной гипертонии, не придумать.

Лечение. Мало чем отличается от алгоритма лечения гипертонической болезни. Если говорить о консервативном лечении ИБП, то лечить нужно системное заболевание, именуемое атеросклерозом. Безусловно, основными препаратами для лечения и профилактики остаются статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты, правильно сбалансированная диета.

При обнаружении локального сужения почечной артерии или артерий уместно обсудить вопросы оперативного лечения таких больных с сосудистыми хирургами.

Резюме. ИБП как новая нозологическая единица только входит в клиническую практику и, безусловно, требует разработки четких критериев диагностики, как клинико-лабораторных, так и инструментальных.

2. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Данной патологии посвящен отдельный раздел руководства.

3. ЗАСТОЙНАЯ ПОЧКА

Под термином «застойная почка» подразумеваются функциональные и структурные почечные нарушения, которые наступают при хронической сердечной недостаточности.

Наиболее ясно они проявляются у молодых людей с сердечными пороками, в частности, трикуспидальной недостаточностью или констриктивным перикардитом. При гипертонической болезни и

атеросклерозе вследствие поражения кровеносных сосудов почек, а также и при легочном сердце ввиду нарушения кислотно-щелочного равновесия картина бывает смешанной. В таких случаях необходимо большое внимание, чтобы различить какие признаки связаны с застойной почкой, а какие — с основным заболеванием.

Патогенез застойной почки не вполне выяснен. Основные функциональные изменения сводятся к нарушениям в выведении хлорида натрия и воды. Возникновение их объясняют:

- 1) пониженной клубочковой фильтрацией;
- 2) повышенной реабсорбцией в канальцах — прямым или непрямым неврогенным путем или повышением уровня некоторых гормонов: норадреналина, ангиотензина, альдостерона, АДГ;
- 3) внутривисцеральными механизмами — снижение и перераспределение почечного кровотока, повышенное венозное давление, степень которого параллельна протеинурии.

Из числа гемодинамических нарушений главное внимание обращают на понижение почечного кровотока, которое наступает очень рано, задолго до появления других клинических признаков сердечной декомпенсации. Пропорционально более выраженная ишемия почек, по сравнению с ишемией других внутренних органов, вероятно, связана с сильным повышением внутривисцерального сосудистого сопротивления вследствие наступающей вазоконстрикции. Значение последней подтверждают опыты Varger и Borg, из которых видно, что введение адреналитических и ганглиоплегических средств увеличивает почечный кровоток только у больных с сердечной недостаточностью. Одновременное увеличение фильтрационной фракции дает основание считать, что суживаются, главным образом, выносящие сосуды. Для развития вазоконстрикции имеет значение увеличенная секреция норадреналина и ренина в ранних стадиях сердечной недостаточности.

Придается значение увеличению венозного почечного давления и повышению вязкости крови, наблюдаемых лишь в далеко зашедших стадиях сердечной недостаточности.

Многие авторы считают, что главной причиной снижения клубочковой фильтрации является увеличение активной реабсорбции хлорида натрия и воды. Этот механизм в настоящее время лежит в основе всех теорий, объясняющих проявления застойной почки. Увеличению активной реабсорбции хлорида натрия в канальцах способствуют два фактора:

- 1) нарушение внутривисочечной гемодинамики;
- 2) эндокринные механизмы.

Патологическая анатомия. Почки увеличены в размерах, сине-фиолетового цвета; капсула легко снимается; консистенция плотная. При микроскопическом исследовании обнаруживают сильное расширение почечных капилляров и переполнение их кровью. В капсуле Боумена часто находят жидкость, богатую альбумином, а иногда и единичные эритроциты. Стенки клубочковых капилляров не изменены. Иногда наблюдается гипертрофия эпителиального слоя извитых канальцев. В интерстиции почек находят отек и мелкие геморрагические очаги. Однако необходимо сказать, что истинная картина почечных изменений при сердечной недостаточности, в особенности начальных стадий, еще не вполне выяснена, так как полученные данные часто оказываются сильно измененными длительным лечением кардиотоническими и диуретическими средствами и антибиотиками, продолжительными однообразными диетами, наступающими осложнениями, к которым предрасполагает длительный застой крови и т. д.

Клиническая картина. Признаки застойной почки характеризуются переходными признаками функциональной почечной недостаточности; из них главные:

- 1) олигурия с никтурией;
- 2) протеинурия с микрогематурией;
- 3) азотемия с усиленным выведением мочевины с мочой;
- 4) отеки, наличие которых необходимо осторожно интерпретировать, так как в начальных стадиях они скрытые и их можно установить только после внимательного и систематического контроля за весом больных;
- 5) нормальная или низкая натриемия при нормальной калиемии и кислотно-щелочном равновесии, которые изменяются только в далеко зашедших стадиях заболевания.

Олигурия является одним из наиболее ранних признаков застойной почки. Она выражена сильнее днем, чем ночью, т. е. налицо никтурия. Моча сильно концентрирована, содержание мочевины повышено. Удельный вес мочи высокий. Количество хлорида натрия в моче обычно снижено. Ограничение его приема часто приводит к увеличению натрийуреза и, наоборот, при увеличении приема поваренной соли наступает задержка натрия вследствие замедленного его выведения.

Протеинурия также является одним из признаков застойной почки. По мнению J. Lenege и соавт., она связана с повышенной клубоч-

ковой проходимостью, а Wegria считает, что она связана с повышенным давлением в почечных венах, т. е. имеет механизм, подобный протеинурии при тромбозе почечных вен. Обычно при застойной почке протеинурия умеренная — около 1 г в сутки. Однако в редких случаях она может быть весьма выраженной. Такая картина может наступить по ходу развития тяжелых форм сердечной недостаточности, преимущественно правожелудочковой, которая наблюдается при констриктивном перикардите или трикуспидальной недостаточности. В некоторых из этих случаев даже развивается картина мембранозного гломерулита (R. M. Kark), но и тогда проявления синдрома быстро регрессируют под влиянием кардиотонического лечения.

Азотемия различных степеней часто наблюдается при застойной почке, особенно в далеко зашедших стадиях сердечной недостаточности. Она быстро исчезает при улучшении гемодинамики под влиянием лечения. В ранних стадиях декомпенсации единственным признаком гиперазотемии может быть только увеличенное выведение мочевины с мочой (J. Crosnier). Наступлению азотемии способствуют несколько моментов:

- 1) понижение клубочковой фильтрации;
- 2) повышенное образование мочевины;
- 3) предшествующее заболевание почек;
- 4) наступающее нарушение водно-электролитного баланса.

Последнее особенно ярко выражено в далеко зашедших стадиях застойной почки, что приводит к появлению рефрактерных отеков и азотемии.

Клинические признаки застойной почки усиливаются при ортостатическом положении и физических нагрузках вследствие увеличения гемодинамических нарушений и быстро нормализуются от действия кардиотонического и диуретического лечения. Это непостоянство клинических признаков является характерной особенностью застойной почки. Повышение диуреза всегда указывает на улучшение состояния, в особенности тогда, когда сопровождается повышенным выведением хлорида натрия.

Дифференциальный диагноз. Прежде чем связать рефрактерность отеков с застойной почкой, необходимо исключить следующие причины:

- 1) гипертиреоз;
- 2) тяжелый митральный стеноз;
- 3) тромбоз мезентериальных сосудов;

4) интеркуррентные инфекции;

5) неправильно проведенное лечение кардиотоническими и диуретическими средствами.

Наличие рефрактерных отеков показывает, что через некоторый период декомпенсации к явлениям сердечного заболевания присоединяются и симптомы почечного происхождения, т. е. сердечная недостаточность превращается в сердечно-почечную.

Лечение. Всецело зависит от стадии развития застойной почки.

I. Стадия гемодинамических нарушений в почках в связи с сердечной недостаточностью.

II. Стадия преходящей функциональной почечной недостаточности, наступающей в связи с этими нарушениями.

III. Стадия необратимых почечных поражений — стадия рефрактерных отеков. В этой стадии создается порочный круг — взаимное воздействие между хронической сердечной и почечной недостаточностью.

Первые две стадии хорошо поддаются лечебным мероприятиям, т. е. базисной терапии сердечной недостаточности, включающей ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, мочегонные, антагонисты альдостерона, периферические вазодилататоры, симптоматическую терапию. В третьей стадии рефрактерность отеков с трудом преодолевается обычными лечебными средствами. Для этого необходимы дифференцированные лечебные мероприятия в зависимости от характера наступивших электролитных нарушений. Необходима оценка степени почечной недостаточности и того, в какой мере она является противопоказанием к употреблению диуретиков. Кроме того, комплекс лечебных мероприятий должен быть направлен на улучшение микроциркуляции в почках, улучшение реологических свойств крови и профилактику тромбозов.

Показатели некоторых почечных функций в зависимости от стадий инфаркта миокарда (наблюдения автора)

Автором данного раздела проведены исследования мочевого синдрома и показателей азотистого обмена у больных в различные стадии инфаркта миокарда. Методом выборки произведена обработка 500 историй болезни пациентов с ИБС: 250 с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 250 с нестабильной стенокардией (НС). Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания почек, были исключены из исследования. Возрастной состав обследуемых — от 29 до 86 лет.

Разброс возрастного состава позволяет исключить тот факт, что полученные результаты обусловлены т. н. «старческой почкой» или гипертоническим нефросклерозом.

Инфаркт миокарда за счет снижения сердечного выброса вызывает преходящие изменения в почечной ткани сродни «застойной почке», при этом практически все органы и ткани испытывают ишемию различной степени в зависимости от фонового состояния органа и от тяжести инфаркта миокарда.

Поскольку почки зачастую являются клинически «молчащим» органом, мы ограничились исследованием мочевого синдрома и показателями азотистого обмена в различные стадии ИМ в указанной группе больных.

Мочевой синдром при ОИМ представлен протеинурией, эритроцитурией, цилиндрурией и их сочетанием.

Протеинурия была выявлена у 32,4 % больных. Лишь в 2 % она превышала 1 г. Протеинурия исчезла в подострую стадию ИМ у 89 % больных на фоне госпитализации и только у 11 % сохранялась к моменту выписки. В этих случаях у больных сохранялись явления застойной сердечной недостаточности различной степени выраженности. Микрогематурия наблюдалась у 23 % больных ИМ, носила в большинстве случаев минимальный характер и быстро регрессировала с течением ИМ. Цилиндрурия соответствовала степени протеинурии и особой диагностической значимости не представляла.

В генезе относительной гиперазотемии при ОИМ играет роль снижение клубочковой фильтрации на фоне падения сердечного выброса. Мы наблюдали повышение мочевины в острый период ИМ у 23,2 % больных, проходящее в подострый период. При этом повышения креатинина, сколько-либо клинически значимого, не отмечалось.

Параллельно проведен анализ пяти историй болезни пациентов с острой почечной недостаточностью (ОПН) на фоне кардиогенного шока. Опыт ведения таких больных в ОРИТ Кардиологического центра Городской клинической больницы № 20 показывает, что тактика ведения больных с т. н. «неэффективным сердцем» при развитии у них олигурии должна быть направлена на стабилизацию артериального давления и нормализацию кровотока в почках. Методика «форсированного диуреза» недопустима.

Таким образом, ОИМ и НС как экстремы ИБС не только выявляют латентные ишемические изменения в почках, являющиеся следствием системного атеросклероза, но и вызывают преходящие изменения

в почечной паренхиме по типу «застойной почки». Со временем эти транзиторные изменения могут положить начало истинной сердечной нефропатии, характерной для хронической сердечной недостаточности.

Резюме. Таким образом, однажды развившаяся застойная почка может прогрессировать самостоятельно и стать впоследствии одной из причин рефрактерности отеков при сердечной недостаточности.

ВОПРОСЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ

1. Синонимом гипертонической нефропатии может быть:

- а) ишемическая болезнь почки;
- б) гломерулосклероз;
- в) вторично сморщенная почка;
- г) первично сморщенная почка.

2. Что является наиболее частой причиной стеноза почечной артерии?

- а) тромбоз почечной артерии;
- б) атеросклероз почечной артерии;
- в) фибромускулярный стеноз почечной артерии;
- г) врожденные аномалии почечной артерии.

3. Какие инвазивные методы лечения показаны при стенозе почечной артерии?

- а) почечная ангиопластика;
- б) эмболизация почечных вен;
- в) нефрэктомия;
- г) биопсия почки.

4. Что является главной причиной ОПН при хирургических вмешательствах?

- а) ишемическая болезнь почки;
- б) обострение хронических воспалительных процессов в мочевых путях;
- в) острый лекарственный интер-

- стициальный нефрит;
- г) токсический нефрит.

5. Какой характер носят изменения в моче (протеинурия, эритроцитурия) на фоне инфаркта миокарда?

- а) прогрессирующий;
- б) интермиттирующий;
- в) транзиторный;
- г) казуистический.

6. В каком случае может развиваться нефротический синдром у больного гипертонической нефропатией?

- а) при гипертоническом кризе;
- б) при тромбоэмболии почечных сосудов;
- в) при ХПН;
- г) при суточной потере белка более 3,5 г/л.

7. Какое место в структуре причин ХПН занимает гипертонический нефроангиосклероз?

- а) 1-е;
- б) 2-е;
- в) 3-е;
- г) 4-е.

8. Наиболее информативным неинвазивным методом при СПА является:

- а) УЗИ почек;

- б) УЗИГ сосудов почек;
- в) сцинтиграфия почек;
- г) изотопная ренография.

9. Какой из указанных методов является определяющим в диагнозе СПА?

- а) УЗИ почек;
- б) УЗИГ сосудов почек;
- в) экскреторная урография;
- г) селективная аортография.

10. Какое из проявлений мочевого синдрома указывает на выраженность структурных изменений при застойной почке?

- а) эритроцитурия;
- б) протеинурия;
- в) цилиндрурия;
- г) лейкоцитурия.

11. Ведущим клиническим проявлением ИБП является:

- а) мочевого синдром;
- б) гипертензия;
- в) почечная недостаточность;
- г) боли в поясничной области.

12. Какой из указанных признаков является критерием стенозирования почечной артерии у больного с уже имеющейся гипертонической болезнью?

- а) почечная недостаточность;
- б) появление протеинурии;
- в) появление микрогематурии;
- г) озлокачествление и неконтролируемость гипертензии.

13. Изменения при ИБП всегда:

- а) односторонние;
- б) двусторонние;
- в) очаговые;
- г) подкапсульные.

14. Застойная почка развивается при:

- а) хронической сердечной недо-

статочности;

б) острой сердечной недостаточности;

в) хронической почечной недостаточности;

г) острой почечной недостаточности.

15. Наиболее частой причиной развития застойной почки является:

- а) инфаркт миокарда;
- б) кардиопатии;
- в) пороки сердца;
- г) миокардиты.

16. Мочевой синдром при застойной почке представлен:

- а) лейкоцитурия + протеинурия;
- б) цилиндрурия + гематурия;
- в) протеинурия + гематурия;
- г) лейкоцитурия + гематурия.

17. Протеинурия при застойной почке чаще:

- а) массивная, больше 3,5 г/л;
- б) умеренная, до 1 г/л;
- в) значительная, от 1 до 3,5 г/л;
- г) «следовая», до 100 мг/л.

18. Чем чаще всего обусловлена рефрактерность отеков при хронической сердечной недостаточности?

- а) развитием застойной почки;
- б) гипокалиемией;
- в) снижением общего белка;
- г) присоединением лекарственного нефрита.

19. Какое из указанных заболеваний не вызывает рефрактерности отеков при сердечной недостаточности?

- а) гипотиреоз;
- б) застойная почка;
- в) интеркуррентные инфекции;
- г) язвенная болезнь.

20. Какой из указанных признаков характеризует клиническое улучшение при застойной почке?

а) повышение диуреза;

б) уменьшение одышки;

в) повышение давления;

г) понижение давления.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ

1. г	5. в	9. г	13. б	17. б
2. б	6. г	10. б	14. а	18. а
3. а	7. в	11. б	15. в	19. г
4. в	8. б	12. г	16. в	20. а

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ЗАДАЧА 1

У больного 65 лет, в течение 20 лет страдающего ГБ (в дебюте заболевания был исключен почечный генез гипертензии), на очередном диспансерном осмотре выявлена протеинурия — 1,2 г/л, измененные эритроциты — 4-6 в поле зрения, единичные цилиндры, клинически — никтурия с поллакиурией. При ренографии — умеренное снижение экскреторной и секреторной функций обеих почек. Ваши предположения:

- 1) острый гломерулонефрит;
- 2) обострение невыявленного ранее хронического гломерулонефрита;
- 3) закономерное течение ГБ с начальными проявлениями нефроангиосклероза;
- 4) присоединение опухоли почек

ЗАДАЧА 2

У больной 75 лет, длительно страдающей ГБ, стало отмечаться значительное озлокачествление гипертензии, плохо поддающейся лечению гипотензивными препаратами. Функция почек незначительно снижена. По сцинтиграфии почек снижен почечный кровоток слева. Тенденция к повышению диастолического АД. Вы заподозрите:

- 1) стеноз почечной артерии, вероятно слева;
- 2) атеросклероз сосудов головного мозга с центральным нарушением регуляции АД;
- 3) аортальная недостаточность;
- 4) сенильная почка.

ЗАДАЧА 3

У больной 58 лет, страдающей ревматизмом, декомпенсированным сложным митральным пороком на фоне застойной СН (одышка, увеличение печени, отеки на ногах) в анализах мочи выявлена протеинурия — 1,5 г/л, эритроцитурия — до 12 в поле зрения, цилиндрурия. Какой лабораторный тест поможет в дифференциальной диагностике между «застойной почкой» и активностью ревматизма (присоединением гломерулонефрита)?

- 1) суточная потеря белка;
- 2) клубочковая фильтрация;
- 3) показатели иммунологической активности;
- 4) лейкоцитоз.

ЗАДАЧА 4

У больного 65 лет без предшествующего заболевания почек, на фоне трансмурального ОИМ, отмечается снижение ФВ до 45 %, снижение систолического давления до 80 мм рт. ст., снижение суточного диуреза до 700 мл., протеинурия — 500 мг/л, эритроцитурия до 4–5 в поле зрения, гиперазотемия, с повышением мочевины до 12 ммоль/л, креатинина до 0,16 ммоль/л. Как расценивать данную ситуацию?

- 1) декомпенсация латентной почечной недостаточности;
- 2) застойная почка;
- 3) токсический нефрит;
- 4) ОПН.

ЗАДАЧА 5

У больной 64 лет, страдающей сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетическим ангиосклерозом с умеренной протеинурией — до 600 мг/л, без явлений почечной недостаточности, на фоне ОИМ появились проявления нефротического синдрома (НС): протеинурия более 4 г/л, снижение общего белка до 50 г/л, повышение холестерина до 7,8 ммоль/л, повышение фибриногена более 6,0, которые прошли в подострую стадию ИМ. Как объяснить эпизод НС у данной больной?

- 1) декомпенсацией СД;
- 2) снижением фракции выброса на фоне острой стадии ИМ и преходящей ишемией почек;
- 3) токсическим влиянием медикаментозных препаратов;
- 4) сенильной нефропатией.

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. 3

2. 1

3. 3

4. 2

5. 2

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и почки / СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 1999.
2. Болезни органов кровообращения // Руководство по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова. М.: «Медицина», 1997.
3. Верещагина Т.Д., Назаров Б.В., Петерсон Л.С. Исследование некоторых показателей функции почек у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией // Сб. тезисов, посвященный юбилею КрасГМА. Красноярск, 1998.
4. Гринштейн Ю.И., Тимошенко К.В., Васильева А.А. Использование непрерывноволновой доплерографии в ранней диагностике стеноза почечных артерий // Сиб. мед. журнал. 2002. № 5. С. 29–32.
5. Гапченко М.Д. Ультразвуковые методы исследования в оценке кровотока в почечных артериях // Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.
6. Маждраков Г., Попов Н. Болезни почек. София.: Медицина и физкультура, 1980.
7. Муляй Б. Сосудистые нефропатии // Нефрология. 2000. Т. 4. № 1.
8. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: «Медицина», 1965.
9. Нефрология: Руководство для врачей: В 2-х томах // Под ред. И.Е. Тареевой. М.: «Медицина», 1995.
10. Панюгова Е.В., Панченко Е.П., Савченко А.П. Атеросклеротическое поражение почечной артерии // Русский Медицинский Журнал. 2001. № 1.
11. Сорокина Т.А., Руднева А.В., Загорский И.Н., Криеване Д.А. О вариантах артериальной гипертензии при атеросклерозе и их дифференцированной медикаментозной терапии // Клини. мед. 1990. Т. 68. № 4.
12. Хирманов В.Н. Реноваскулярная гипертензия и ишемическая болезнь почек. Современное состояние проблемы // Всеросс. конфер., посвященная 100-летию А.Л. Мясникова. СПб., 1999.
13. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия 2000. СПб.: Изд-во «Ренкор», 2001.
14. Шулутко Б.И. Вторичные нефропатии: Клинико-морфологическое исследование. Л.: «Медицина», 1987.

ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

С.В. Ивлиев

Подагрическая (уратная) нефропатия — собирательное понятие для нескольких патогенетически различающихся состояний, которое включает в себя поражение почек при нарушении пуринового обмена. Существующий термин «бессимптомная гиперурикемия» отражает, по-видимому, только отсутствие одного из основных проявлений подагры — суставного синдрома, но не исключает возможность развития другой патологии, связанной с уратами, в первую очередь, нефропатии.

Подагра — гетерогенное по происхождению заболевание, связанное с нарушением мочекислотного обмена — повышением содержания в крови мочевой кислоты и отложением в тканях кристаллов натриевой соли мочевой кислоты (уратов). Подагра — заболевание многофакториальной природы, характеризующееся рецидивами приступов артрита, обусловленного отложением кристаллов уратов внутри суставов, и может развиваться в виде первичной и вторичной подагры. Имея в основе нарушения обмена мочевой кислоты, подагра характеризуется вовлечением в процесс различных органов, способствуя по принципу обратной связи еще большему расстройству обмена мочевой кислоты. Гиперурикемия может встречаться при псориазе, саркоидозе, миелопролиферативных заболеваниях, гемолитических состояниях, метаболическом синдроме. В последние годы отмечается увеличение числа вторичных гиперурикемий, обусловленных применением различных лекарственных препаратов — тиазидовых

диуретиков, салицилатов, цитостатиков. Гиперурикемия нередко обнаруживается при поликистозе почек, анальгетической и свинцовой нефропатии, у больных амилоидозом почек.

Распространенность. Подагра развивается преимущественно у мужчин, наиболее часто в течение пятого десятилетия жизни. Мужчины болеют подагрой примерно в 20 раз чаще, чем женщины. В России частота подагры по данным эпидемиологического исследования среди жителей старше 15 лет составляет 0,1 %. В Японии частота составляет 0,05 %, в большинстве стран Европы и США — 0,5–3,5 %. При этом различные проявления подагрической нефропатии встречаются у 30–60–80 % больных. Однако тяжелые поражения встречаются не более чем у 1,5–2 %, а летальность от уремии в связи с подагрой — 1 %.

Соотношение нефропатии и суставного синдрома рассматривается разными исследователями неодинаково. Так, Н.А. Мухин убежден, что артрит лишь «вершина горы», а ее «основанием» является нефропатия. По данным Н.А. Мухина, на основании анализа медицинской документации до появления суставного синдрома почечные колики или бессимптомный нефролитиаз имелись у 35 %, артериальная гипертензия — у 62 %, мочевого синдром — у 48 % больных.

Частота вовлечения почек в патологический процесс при подагре достаточно высока, по ряду авторов — до 80 и даже 100 %, однако тяжелые поражения встречаются значительно реже — не более 1,5–2 %. Летальность от уремии в связи с подагрой составляет 1 %.

Патогенез

Возможные механизмы можно свести к преимущественно канальцевым повреждениям. В мочу выделяются локализованные в мембранах ферменты γ -глутамилтрансфераза и щелочная фосфатаза. Потеря клетками ферментов в свою очередь приводит к активизации лизосом и выделению фермента N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы, а также, вследствие повышения проницаемости мембраны, — к активации цитоплазматической лактатдегидрогеназы. Также значительно нарушен канальцевый транспорт фосфатов, снижена их канальцевая реабсорбция и пороговый уровень.

Канальцевые повреждения ведут к уменьшению экскреции почками мочевой кислоты. Эти расстройства могут провоцироваться или усиливаться многими патологическими состояниями. К таковым относятся: гемодинамические нарушения, прием лекарств, прежде все-

го гипотензивных, противотуберкулезных препаратов, диуретиков, малых доз ацетилсалициловой кислоты. Далее, гиперурикемия может стать причиной развития подагры, если в результате какого-либо патологического процесса могут возникнуть условия для осаждения и воспалительной инфильтрации этих зон. Возможно развитие вторичной подагры при почечных заболеваниях, этиологически и патогенетически не обуславливающих повышение мочевого кислоты. Это имеет место при поликистозе, амилоидозе, аналгетической нефропатии, двустороннем гидронефрозе. Суммируя патогенетические механизмы поражения почек, можно представить их как «засорение» интерстиция и обструкцию канальцев, связанные с повышенным выделением почками мочевого кислоты (гиперурикурия), содержание в крови которой повышено (гиперурикемия). В результате повреждения почечной ткани мочевого кислотой и ее солями, а также аутоинфекции в почках и лоханках часто развивается экссудативное воспаление. В последние годы появились данные об иммунных механизмах поражения почек при подагре. Ураты активируют классический и альтернативный пути активации комплемента, вызывая хемотаксис нейтрофилов, усиливают их фагоцитарную активность с выходом лизосомальных ферментов, оказывая митогенное действие. На поверхности кристаллов мочевого кислоты обнаружены иммуноглобулины. Взаимодействие кристаллов, покрытых IgM-оболочкой, с Fc-рецепторами на мембране лейкоцитов увеличивают цитологическую секрецию лизосомальных ферментов. Создаются условия для формирования иммунных комплексов. В качестве антигена могут выступать сами ураты или продукты разрушения клеток и тканей, образовавшиеся в результате фагоцитоза кристаллов. Таким образом, можно видеть типичный иммунозависимый механизм повреждения почек.

Описывается развитие при подагре и самого гломерулонефрита. В основе последнего наиболее вероятно лежат выявленные А.Н. Мухиным и соавт. (1994) клеточная сенсibilизация к нефритогенной фракции эпителия щеточной каемки проксимальных почечных канальцев с одновременно высоким титром антител к названным антигенам объясняет возможность гломерулярного поражения.

Таким образом, патогенез поражения почек при нарушении пуринового обмена определяется взаимоотношением концентрации уратов в крови, канальцевой жидкости, интерстиции. Четко прослеживаются стадии развития заболевания от гиперурикозурической нефропатии с типичными в этот период нефролитиазом, эпизодами неполной ка-

нальцевой уратной блокады, прогрессированием интерстициальных изменений и парциальным нарушением почечной экскреции мочевой кислоты с переходом в гиперурикемическую нефропатию и повышением уровня мочевой кислоты в крови, возможным развитием подагрического артрита и нефросклероза с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Морфологические изменения

Изменения схожи при первичной и вторичной формах подагры. У 25 % биопсированных больных с подагрой почечная ткань не изменена. В клубочках специфических повреждений для подагры нет. Имеющиеся изменения носят вторичный характер. К ним можно отнести однотипное утолщение петель капилляров, главным образом, за счет базальной мембраны, умеренные клеточные инфильтраты преимущественно на периферии петель. Подобные изменения обнаруживаются уже на ранних стадиях подагры. Возможно увеличение мезангиального матрикса, реже мезангиальная пролиферация. В далеко зашедших случаях видно множество ишемически сморщенных клубочков.

Скопления уратов обнаруживаются в мозговом слое и обычно сочетаются с гигантоклеточной реакцией инородных тел. По периферии этих отложений обнаруживается различное число однородных клеток. Эти изменения начинаются с канальцев, но чаще всего локализуются в интерстиции. Отмечается большая частота склеротических изменений.

Гиперурикемический иммунокомплексный гломерулонефрит может быть обусловлен наличием циркулирующих иммуннокомплексных антител к антигенам базальной мембраны капилляров клубочка, а при тубуло-интерстициальном нефрите — к антигену щеточной каемки нефроцитов проксимального отдела канальцев. Кристаллы мочевой кислоты, накапливающиеся в паренхиме почек, могут вести к вторичной воспалительной реакции. Поражение проксимальных и дистальных канальцев обусловлены ишемией, обструкцией, инфекцией, в связи с чем канальцевая дистрофия и атрофия встречаются вне зоны скопления солей. Интерстиций — место наибольших изменений при подагре. Образование тофусов, скопления уратов, гигантоклеточная и лейкоцитарная воспалительная реакции, эритроциты, соседствуют с тубулярными изменениями. В целом картина воспаления напоминает таковую при пиелонефрите в варианте как острого,

так и хронического. В сосудах значительно чаще, чем при отсутствии подагры, встречаются изменения типа артериосклероза, коррелирующие с выраженностью тубулярной атрофии.

Клинические варианты подагрической нефропатии можно представить следующим образом:

- 1) острая уратная нефропатия;
- 2) хронический интерстициальный нефрит;
- 3) мочекаменная болезнь;
- 4) вторичный пиелонефрит;
- 5) подагрический гломерулонефрит.

Обычно чем сильнее выражена клиника суставного синдрома, тем более значительно поражение почек.

Наиболее часто встречается мочекаменная болезнь. Уратный нефролитиаз встречается у 20–40 % больных подагрой. Основным фактором образования мочекислых камней является повышенная экскреция мочевой кислоты с мочой. Помимо этого важная роль в камнеобразовании принадлежит кислой реакции мочи, которая характерна для больных с подагрой. Симптоматика мочекаменной болезни может появиться на фоне суставных приступов, но иногда предшествует им. Типичны почечные колики, с отхождением конкрементов или песка, кислая реакция (рН мочи < 5,4), обилие уратов в осадке мочи. В то же время необходимо помнить, что красная окраска мочи может быть связана с обильным выделением уратов. При УЗИ почек выявляются камни и типичные для подагры кистозные изменения в паренхиме. Достаточно часто мочекаменная болезнь осложняется присоединением вторичного пиелонефрита.

Хронический тубуло-интерстициальный нефрит является наиболее типичной формой подагрической нефропатии. Для него характерно медленно прогрессирующее течение. Развитие данной формы подагрического поражения почек обусловлено нарушением взаимосвязи урикемии и гиперурикозурии. В данном случае уровень секреции мочевой кислоты с мочой нарушается в результате дисбаланса между секрецией и реабсорбцией уратов. При этом происходит избыточная фильтрация и секреция уратов с осаждением их в мозговом, реже корковом слое. Отложения носят очаговый характер (микрофусы в интерстиции). При первичной подагре, т. е. при избыточном синтезе мочевой кислоты, длительно никаких расстройств почечных функций может не наблюдаться. Закономерно, в случае их возникновения, первые симптомы нефропатии возникают через 3–5 лет после

выявления клинически значимой гиперурикемии. Возникновение нефропатии у больных первичной подагрой часто связано с возрастом. После 60 лет начинают довольно быстро снижаться скорость клубочковой фильтрации, почечный плазмоток, клиренс мочевой кислоты, повышается артериальное давление. Кстати, в связи с артериальной гипертонией отмечается типичная картина гипертонической нефропатии. Однако отмечены более тяжелые, чем для «чистой» артериальной гипертонии, атеросклеротические поражения. Хронический тубуло-интерстициальный нефрит проявляется небольшой протеинурией (редко превышающей 500–1000 мг/сутки), микрогематурией и лейкоцитурией. Редко, вплоть до появления никтурии, протеинурия вообще не определялась, чаще регистрировались следы белка. Необходимо отметить, что при отсутствии или минимальной протеинурии первыми проявлениями почечной патологии были никтурия и снижение концентрационной функции почек. Для 70 % больных характерна микрогематурия, часто с эпизодами макрогематурии, как правило, кратковременной, проходящей самостоятельно. Со временем появляется снижение функции почек, нарастает уровень креатинина и мочевины. Все это приводит к прогрессированию хронической почечной недостаточности, от которой погибает 15–20 % больных с выраженной подагрической нефропатией.

При этом обращает на себя внимание отсутствие убедительной корреляции между подагрической нефропатией и внепочечными проявлениями подагры. Возможно формирование подагрической почки без каких-либо признаков подагры. В таких случаях проявления подагрической нефропатии неспецифичны и «безобидны».

Одним из вариантов клинических проявлений является гломеруло-нефритическая форма подагрической нефропатии. Преимущественно это мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Выявление данного морфологического варианта является свидетельством стандартности ответа, прежде всего мезангия, на различные этиологические факторы при подагре. Зарегистрировано два варианта гломерулопатии: типичный иммунокомплексный гломерулонефрит и «реактивные» мезангиальные изменения. Общей особенностью морфологических проявлений является высокая частота и значительная степень выраженности тубулоэпителиально-сосудистых изменений почек и значительное увеличение относительной площади интерстиция. При этом имеет место мочево́й синдром, типичный для хронического гломерулонефрита: суточная протеинурия 1–2 г, мочево́й осадок в виде

микрогематурии, цилиндрурии и лейкоцитурии. Особенностью этой формы является выраженный тубуло-интерстициальный компонент со снижением канальцевой функции, тубулярным ацидозом и ранним нарушением концентрационной способности почек с последующим формированием артериальной гипертензии у 35–60 % больных.

Одним из клинических проявлений подагрической нефропатии может быть острая уратная нефропатия. Она может развиваться как при первичной подагре (в данном случае ее развитие могут провоцировать чрезмерная физическая нагрузка, перегревание, ограничение жидкости, нарушение диеты), так и при вторичной подагре — при применении химиотерапевтических препаратов у больных с миелопролиферативными и лимфопролиферативными заболеваниями. Лечение цитостатиками приводит к быстрому разрушению злокачественной ткани и выработке мочевой кислоты из нуклеиновых кислот клеток, подвергшихся лизису. Имеются сообщения о редких случаях развития острой уратной нефропатии с развитием острой почечной недостаточности после применения диуретика тикридина, метатрексата и сульфаниламидных препаратов. Во всех случаях за короткое время развивается гиперурикемия, урикозурия, внутрипочечное осаждение кристаллов мочевой кислоты и острая почечная недостаточность. Клинически у больных появляются сильные боли в пояснице, острое наступление олигурии, часто приводящей к анурии с быстрым нарастанием уровня креатинина, мочевины сыворотки крови. Концентрация мочевой кислоты превышает нормальный уровень в несколько раз. На ранней стадии в анализе мочи, как правило, выявляют кристаллы мочевой кислоты и микрогематурию. Диагностике может помочь обнаружение увеличения отношения концентрации мочевой кислоты и креатинина выше, чем 1, в однократной порции мочи. Таким образом, острая уратная нефропатия, с одной стороны, характеризуется развитием острой почечной недостаточности (ОПН), особенностью которой является то, что помимо выраженной гиперурикемии, возможной при любом генезе ОПН, при острой уратной нефропатии обязательно имеется значительная гиперурикозурия, не встречающаяся при ОПН другой этиологии. С другой стороны, при острой уратной нефропатии имеются распространенные отложения кристаллов мочевой кислоты в просвете канальцев, а не в интерстиции, что приводит к развитию обструктивной нефропатии, полностью обратимой при своевременном лечении.

Диагностика

Установление диагноза на стадии артрита зачастую является поздней. С этой позиции, по мнению Н.А. Мухина (1993), весьма спорным представляется благодушное отношение к бессимптомной гиперурикемии, которую правильнее считать ранним признаком подагры или, по крайней мере, фактором риска ее развития.

Наиболее распространены так называемые римские критерии диагноза подагры, принятые в 1961 г. Они включают:

- 1) гиперурикемию — мочевая кислота в сыворотке крови более 0,42 ммоль/л (7 мг%) у мужчин и более 0,36 ммоль/л (6 мг%) у женщин;
- 2) наличие подагрических узелков (тофусов);
- 3) обнаружение кристаллов уратов в синовиальной жидкости или тканях;
- 4) наличие в анамнезе острого артрита, сопровождавшегося сильной болью, начавшегося внезапно и стихнувшего за 1–2 дня.

В соответствии с этими критериями диагноз подагры считается достоверным, если выявляются, по крайней мере, два любых признака. Приведенные диагностические критерии, естественно, не охватывают всех вариантов заболевания и не учитывают всех сложностей в проведении дифференциального диагноза.

Лечение

Прежде чем сказать о медикаментозной терапии необходимо остановиться на общих мерах, приводящих к снижению и нормализации у части больных уровня мочевой кислоты. К ним относятся: диета, снижение массы тела, лечение артериальной гипертонии (наличие которой в 2–3 раза повышает риск развития подагры), отмену препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты в крови.

Специальная антиподагрическая диета бедная пуринами, белками и жирами является одним из важнейших компонентов терапии как подагры, так и подагрической нефропатии. Из рациона должны быть исключены все продукты, богатые пуринами: мясные супы и экстракты, почки, печень, легкие, мозги, дичь, раки, жирные сорта рыбы, жареное мясо, мясо молодых животных (телятина, молодая баранина, цыплята), бобовые растения (горох, бобы, фасоль), зеленый горошек, цветная капуста. Мясо или рыбу употребляют только в вареном виде 2–3 раза в неделю. Из мясных продуктов рекомендуются курица и ветчина, так как они относительно бедны пуринами. Количество белков не должно превышать 1 г/кг. Так как избыток пищевых жиров препятствует выведению мочевой кислоты почками и может провоцировать приступ подагры, необходимо исключить продукты, богатые жирами: яйца, колбасные изделия, жирные мо-

лочные продукты. Пища больного должна содержать не более 1 г жиров на 1 кг массы тела. При избыточной массе необходимы разгрузочные дни и низкокалорийная диета. Запрещаются алкогольные напитки, крепкий чай, кофе, так как замечено, что употребление этих продуктов может провоцировать подагрические приступы.

Основным в лечении проявлений подагрической нефропатии и профилактики их развития является назначение урикозуриков (бензбромарон) и урикостатилов (аллопуринол) или их сочетания (алломарон). Лечение начинается с назначения аллопуринола (таблетки по 100 мг), обычно с 200–300 мг в сутки. В последующем коррекция проводится раз в 10–14 дней путем снижения или увеличения дозы аллопуринола до максимальной — 900 мг в сутки. У всех больных, получающих аллопуринол, необходима профилактика ксантинового нефролитиаза, что достигается поддержанием большого диуреза и подщелачиванием мочи. Необходимый уровень мочевой кислоты — ниже максимальных границ, т. е. менее 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин. Таким же образом проводится подбор дозы бензбромарона. При необходимости используется комбинированный препарат, содержащий аллопуринол и бензбромарон — алломарон. Необходимо помнить, что при снижении относительной плотности мочи или клубочковой фильтрации использование бензбромарона нецелесообразно, как и при мочекаменной болезни. При развитии хронической почечной недостаточности используется меньшая доза аллопуринола.

Острая уратная нефропатия. Лечение направлено на уменьшение образования кристаллов мочевой кислоты в канальцах почек. Поскольку рН, при которой происходит отложение кристаллов мочевой кислоты, равно 5,75 и ниже, то повышение рН мочи и увеличение скорости тока мочи способствует экскреции уратов. Подщелачивание мочи достигается введением раствора бикарбоната натрия с одновременным назначением ацетазоламида — ингибитора карбоангидразы. С целью быстрого снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови показано проведение 3–4 сеансов плазмафереза. Это позволяет в течение 3–4 дней снизить уровень мочевой кислоты в 1,5–2 раза. С профилактической целью у больных с острым лейкозом, которых планируется лечить комбинацией химиотерапевтических препаратов, необходимо предварительное назначение аллопуринола как минимум в течение одних суток, а предпочтительнее — трех. Это уменьшает выраженность гиперурикемической реакции и риск ее проявлений. Больным с развившейся острой почечной недостаточностью или уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови более 1,5 ммоль/л, показано проведение помимо, указанного выше плазмафереза, сеансов гемодиализа.

В заключение хотелось бы отметить, что поражение почек при подагре относится к тому небольшому числу нефропатий, раннее распознавание которых позволяет сохранить здоровье человека на долгие годы.

ВОПРОСЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ПО ТЕМЕ «ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ»

1. Верхняя граница нормы уровня мочевой кислоты в крови у женщины составляет:

- а) 0,30 ммоль/л;
- б) 0,36 ммоль/л;
- в) 0,42 ммоль/л.

Ответ: «б».

2. Пациенту, страдающему рецидивирующим подагрическим артритом, необходимо исследовать:

- а) ревматоидный фактор;
- б) антинуклеарный фактор;
- в) мочевую кислоту;
- г) антистрептококковые антитела.

Ответ: «в».

3. Выберите признаки характерные для подагры:

- а) тофусы;
- б) узловатая эритема;
- в) полиартрит дистальных межфаланговых суставов;
- г) гиперурикемия;
- д) верно а, б;
- е) верно а, г.

Ответ: «е».

4. Фактором риска подагры является:

- а) носительство HLA-B27 антигена гистосовместимости;
- б) женский пол;
- в) избыточное употребление продуктов богатых пуриновыми основаниями;
- г) избыточная физическая активность.

Ответ: «в».

5. Пациент, 42 лет, с рецидивирующим подагрическим артритом, для профилактики обострения могут быть использованы препараты:

- а) индометацин;
- б) преднизолон;
- в) аллопуринол;
- г) азатиоприн.

Ответ: «в».

6. Отметить неверное заключение о подагре и ее лечении:

- а) мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой;
- б) в период подагрических болей может развиваться лихорадка;
- в) характерно обнаружение кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости;
- г) действие аллопуринола основано на усилении экскреции мочевой кислоты.

Ответ: «а».

7. Отметить причины, способные приводить к развитию вторичной подагры:

- а) полицитемия;
- б) хроническая почечная недостаточность;
- в) лечение цитостатиками хронических гемобластозов;
- г) все выше перечисленные.

Ответ: «г».

8. К диагностическим критериям подагры относится все нижеперечисленное, кроме:

- а) гиперурикемии;
- б) наличия тофусов;
- в) наличия конкрементов в почках;
- г) обнаружения кристаллов уратов в синовиальной жидкости или тканях;
- д) наличия в анамнезе острого артрита, сопровождавшегося сильной бо-

лью, начавшегося внезапно и стихнувшего за 1–2 дня.

Ответ: «в».

9. Диета при подагре должна быть:

а) бедная углеводами;

б) низкосолевая;

в) бедная пуринами.

Ответ «в».

10. Клиническими вариантами поражения почек при подагре является все нижеперечисленное, кроме:

а) острой уратной нефропатии;

б) хронического интерстициального нефрита;

в) мочекаменной болезни;

г) быстро прогрессирующего гломерулонефрита;

д) вторичного пиелонефрита;

е) подагрического гломерулонефрита.

Ответ: «г».

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ ИСХОДНОГО УРОВНЯ

1. б; 2. в; 3. е; 4. в; 5. в; 6. а; 7. г; 8. в; 9. в; 10. г

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. У 53-летнего больного после возвращения из ресторана ночью появились резкие боли в области большого пальца левой стопы, температура 38,3°C. При осмотре выявлена припухлость I плюснефалангового сустава, яркая гиперемия кожи вокруг него. Прикосновение к пальцу вызывает резкое усиление боли. В анализе крови: Нв — 144 г/л, Л — 7,8, СОЭ — 42 мм/час, уровень мочевой кислоты 0,62 ммоль/л. В анализе мочи: уд. вес 1018, белка — нет, Л — нет, эр — 3–5 в п/з. При ультразвуковом исследовании в обеих почках выявлены конкременты размером до 0,5–0,7 см.

Наиболее вероятный диагноз? О каком подагрическом поражении почек можно думать у данного больного?

Ответы: Подагра, подагрический артрит. О мочекаменной болезни, как одном из проявлений подагрической нефропатии.

2. У 56-летнего больного при поступлении в нефрологическое отделение выявлено повышение АД до 170/110 мм рт. ст., боли в г/стопных, коленных, локтевых и м/фаланговых суставах стоп. Из анамнеза: боли в суставах беспокоят более 20 лет, причем вначале появились боли в I-х плюснефаланговых суставах стоп, а в последующем и в других суставах. С того же времени несколько раз отходили конкременты. Повышение АД отмечает в течение 10 лет. В анализе крови: Нв — 132 г/л, Л — 6,4, СОЭ — 34 мм/час, мочевая кислота 0,54 ммоль/л, креатинин 0,14 ммоль/л, мочевины 13,5 ммоль/л. В анализе мочи: уд. вес 1014, белок — 0,132 г/л, эр — 2–4 в п/з, Л — 02 в п/з.

Наиболее вероятный диагноз? О каком подагрическом поражении почек можно думать? Есть ли снижение функции почек и чем оно обусловлено?

Ответы: Подагра, подагрическая нефропатия, подагрический артрит. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит и мочекаменная болезнь. Снижение функции почек обусловлено наличием у больного подагры с поражением почек, что и привело к снижению их функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вест С.Дж. Секреты ревматологии / Пер. с англ. М., СПб.: Изд-во «Бином» — «Невский диалект», 2001. 768 с.
2. Шейман Дж.А. Патофизиология почки / Пер с англ. М.: «Восточная книжная компания», 1997. 224 с.
3. Крайчик Д.Е., Седор Джон Р., Ганц М.Б. Секреты нефрологии / Пер. с англ. М., СПб.: Изд-во «Бином» — Невский диалект, 2001. 303 с.
4. Мухин Н.А., Серов В.В. и др. Некоторые особенности гиперурикемического варианта латентного гломерулонефрита // Тер. Арх. 1995. № 6. С. 43–46.
5. Ревматические болезни // Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: «Медицина», 1997. 20 с.
6. Руководство по нефрологии / Пер. с англ. под ред. Дж.А. Витворт, Дж.А. Лоренса. М.: «Медицина», 2000. 480 с.
7. Шулутко Б.И. Воспалительные заболевания почек. СПб.: Изд-во «Ренкор», 1998. 256 с.
8. Beek L.H. Requiem for gouty nephropathy // *Kidney International*. 1996. Vol. 30. P. 280–286.
9. Pak C.Y.C. Southwestern International Conference: Medical management of nephrolithiasis. A new, simplified approach for general practice. *Am. J. Med. Sci.*, 1997; 313: P. 215–219.
10. Thiele P., Heidelberg J., Shroder H.E. Hyperurikämie und Gicht. Jena, 1996. 145 p.
11. Wasserstein A.G. Nephrolithiasis: Acute management and prevention. *Dis.* 1998. Mon., 44. P. 196–213.

