МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии

НЕФРОПАТИИ

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов

Гомель
ГомГМУ
2017

УДК 616.61(072)
ББК 54.14я73
Н 58

Авторы:
Е. Г. Малаева, А. Н. Цырульникова, О. Б. Ходунов,
О. Н. Василькова, Е. В. Цитко, З. В. Грекова, А. М. Кравченко

Рецензенты:
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней № 1
Витебского государственного медицинского университета
В. А. Лоллини;
доцент, кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой общей врачебной практики
Белорусского государственного медицинского университета,
В. Э. Сушинский

Нефропатии: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов всех фа-
Н 58 культетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов /
Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 76 с.
ISBN 978-985-506-919-6

В учебно-методическом пособии отражены современные знания об эпидемиологии, патобиологии, классификации, клинических проявлениях, методах скрининга и диагностики, консервативного лечения нефропатий различного генеза — дисметаболических, на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, диффузных заболеваний соединительной ткани, лекарственных, у беременных женщин.

Предназначено для студентов 4–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 28 февраля 2017 г., протокол № 1.

УДК 616.61(072)
ББК 54.14я73

ISBN 978-985-506-919-6

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений 4

Введение 6

1. Дисметаболические нефропатии 8

1.1. Диабетическая нефропатия 8

1.2. Подагрическая нефропатия 23

2. Кардиоренальный синдром 30

3. Гепаторенальный синдром 35

4. Нефропатии при диффузных заболеваниях соединительной ткани 36

5. Лекарственные нефропатии 50

6. Нефропатии беременных 64

7. Пункционная нефробиопсия 73

Литература 75

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД — артериальное давление
АЗ — азатиоприн
АК — антагонисты кальция
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АУ — альбуминурия
АФС — антифосфолипидный синдром
БАБ — бета-адреноблокаторы
БМК — базальная мембрана клубочков
БПГН — быстропрогрессирующий гломерулонефрит
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
ВН — волчаночный нефрит
ГВ — геморрагический васкулит
ГК — глюкокортикоиды
ГКА — гигантоклеточный артериит
ГН — гломерулонефрит
ГРС — гепаторенальный синдром
ДН — диабетическая нефропатия
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
КИН — контраст-индуцированная нефропатия
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МАУ — микроальбуминурия
МКБ — Международная классификация болезней
ММФ — мофетила микофенолат
МП — метилпреднизолон
МПО — миелопероксидаза
МТ — метотрексат
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НС — нефротический синдром
НУП — натрийуретический пептид
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОИН — острый интерстициальный нефрит
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — острое повреждение почек
ПЗ — преднизолон
ПР-3 — протеиназа-3

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РТМ — ритуксимаб
СВ — системные васкулиты
СД — сахарный диабет
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПК — склеродермический почечный криз
СРБ — С-реактивный белок
ССД — системная склеродермия
ТМА — тромботическая микроангиопатия
УЗИ — ультразвуковое исследование
УП — узелковый полиартериит
ХБП — хроническая болезнь почек
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТИН — хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦФ — циклофосфан

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии: гемодиализе и трансплантации почки. Одна из причин — увеличение распространенности заболеваний, приводящих к развитию необратимых вторичных нефропатий, прежде всего, СД и артериальной гипертензии. Также увеличивается частота первичных и вторичных ГН на фоне системных заболеваний и васкулитов.

В нефрологии термином «нефропатии» объединяют как иммунные, так и медленнопротекающие, вторичнообусловленные, неиммунные поражения почек. В клинической практике различают три основных варианта поражения почек: гломерулонефриты, тубулоинтерстициальные нефриты, собственно нефропатии или «болезни отложений», различные по своему составу, месторасположению в структурах почки, морфологии и механизму поражения.

Иммунный генез заболевания является ведущим при ГН, который характеризуется синдромом иммунологической активности (диспротеинемией, гиперфибриногенемией, повышением серомукоида, сиаловых кислот, СРБ, ЦИК, фракций иммуноглобулинов, СОЭ, лейкоцитозом за счет лимфоцитоза, эозинофилией). В мочевом синдроме ключевой является гематурия, в клинике — субфебрилитет, болевой синдром, гипертензия, отеки.

Для нефропатий в клинической картине характерно отсутствие субфебрилитета, болей, медленно прогрессирующая гипертензия, в мочевом синдроме гематурия умеренная, преобладает протеинурия, которая и определяет выраженность нефропатии. Течение нефропатии пролонгировано во времени, носит необратимый и прогрессирующий характер. Классическим примером вторичной нефропатии является ДН (при первом типе диабета — гломерулосклероз, при втором типе — нефроангиосклероз). В доклинический стадии — идет накопление структурных изменений в почке, выявить которые позволяет только пункционная биопсия. Первой клинической стадией является протеинурическая, в ряде случаев переходящая в стадию НС, и как исход — стадия ХПН. В итоге, течение любой нефропатии можно представить следующей схемой:

1. Доклиническая стадия (период накопления количественных изменений).

2. Клиническая стадия (переход количества накопленных морфологических изменений в качество болезни):

А — протеинурическая стадия;

Б — стадия НС;

В — стадия ХПН.

Особый интерес представляет интерстициальный нефрит, число случаев которого резко участилось в последние годы в связи с широким применением анальгетиков, НПВП, нефротоксичных антибиотиков, действия радиации, в результате обменных нарушений. Долгое время интерстиций

считался пассивной частью почки, однако в настоящее время исследованиями доказано его активное участие в специфических функциях нефрона с акцентом на почечные канальцы. Этиопатогенетически происходит прямое повреждающее воздействие и иммуноассоциированные процессы. Клинически интерстициальный нефрит — также «пограничное» состояние между ГН и пиелонефритом, т. е. проявляется умеренно выраженной протеинурией, гематурией, лейкоцитурией, мягкой гипертензией, нарушением тубулярных функций.

Гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, нефропатии могут привести к развитию НС, который является следствием массивной протеинурии свыше 3,5 г/л. Нефропатии чаще всего являются причиной НС.

В практике врача-терапевта чаще всего встречаются дисметаболические нефропатии (диабетическая — гломерулосклероз и нефроангиосклероз, подагрическая, амилоидная — при туберкулезе, сифилисе, диффузных заболеваниях соединительной ткани, хронической обструктивной болезни легких, остеомиелите), гипертензивная нефропатия (первично-сморщенная почка), атеросклеротическая нефропатия (ишемическая болезнь почек), застойная нефропатия (при нарушениях кровообращения при ОИМ и ХСН), при заболеваниях печени, лекарственные нефропатии (аналгетическая, изотопные) и токсические нефропатии (алкогольная, героиновая нефропатия, эндогенно-токсическая при сепсисе, экзогенно-токсическая при отравлениях солями тяжелых металлов и др.), паранеопластическая нефропатия, нефропатия беременных, нефропатии смешанного генеза.

В постановке диагноза ведущим остается синдромно-нозологический подход, предложенный клинической школой Е. М. Тареева, основой которого является:

— клиническая картина болезни с выделением синдромов;

— определение активности процесса;

— выявление степени нарушения почечных функций.

Таким образом, вторичные нефропатии не являются самостоятельным заболеванием, а являются осложнением основного заболевания.

1. ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

Под дисметаболической нефропатией подразумевают группу заболеваний с различной этиологией и патогенезом, которые характеризуются интерстициальным процессом с поражением канальцев почек или других элементов нефрона и изменением функционального состояния почек вследствие нарушения обмена веществ.

1.1. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия — клинический синдром, характеризующийся персистирующей АУ более 30 мг/сут, обнаруженной как минимум 2 раза в течение 3–6 месяцев с прогрессивным снижением СКФ и повышением АД.

При наличии ДН обязательно выставляется диагноз «хроническая болезнь почек» с определением ее стадии, указывающей на функциональное состояние почек.

Хроническая болезнь почек — наличие повреждения почек (структурных/функциональных) или снижения уровня функции почек в течение 3-х месяцев и более, независимо от диагноза.

Эпидемиология диабетической нефропатии

Актуальность проблемы ДН обусловлена несколькими фактами. Во-первых, заболеваемость ДН растет параллельно заболеваемости СД. Во-вторых, ДН осложняет течение СД 1 типа в 40–50 % случаев и СД 2 типа — в 15–30 % случаев, что приводит к ограничению трудоспособности и преждевременной смерти вследствие развития ХБП. В-третьих, эта патология требует колоссальных затрат на проведение почечно-заместительной терапии и трансплантации почки. В-четвертых, ХБП ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистой патологии и летальности.

Многолетние исследования определили основные и наиболее значимые причины, способствующие развитию и прогрессии ДН, выделив гипергликемию, дислипидемию, системную артериальную гипертензию и развитие внутриклубочковой гипертензии. При этом прогрессия ДН характеризуется нарастанием выделения белка с мочой, снижением СКФ и нарастанием в крови продуктов распада белка, т. е. азотсодержащих соединений.

Патогенез

В настоящее время выдвинуто три теории, объясняющие возникновение диабетического поражения почек:

• ***метаболическая теория***, утверждающая, что первопричиной всех изменений в почках при диабете является длительно существующая гипергликемия и связанные с ней биохимические нарушения (неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез глюкозаминогликанов — в частно-

сти, «гепарансульфата» — в базальных мембранах капилляров клубочков). Кроме того, немалую роль в прогрессировании ДН играет гиперлипидемия и связанные с ней отложения липидов в почечной ткани;

• ***гемодинамическая теория***, объясняющая формирование склеротических изменений в почках вследствие нарушения внутрипочечной гемодинамики, т. е. развитие внутриклубочковой гипертензии (высокого гидростатического давления внутри капилляров клубочков) и гиперфильтрации (высокой скорости клубочковой фильтрации);

• ***генетическая теория***, связывающая развитие ДН с различными наследственными и генетическими факторами (в частности — с наличием наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии; наличием генетического дефекта трансмембранного транспорта катионов; с полиморфизмом генов, регулирующих синтез ангиотензин — превращающего фермента и др.).

Все три механизма развития ДН тесно взаимосвязаны друг с другом. Так, например, гипергликемия вызывает не только биохимическое повреждение почечных структур, но и приводит к нарушению внутрипочечной гемодинамики (гиперфильтрации, внутриклубочковой гипертензии). В тоже время не у всех пациентов с СД гипергликемия вызывает развитие ДН. Следовательно, имеется генетическая предрасположенность к изменению чувствительности (резистентности) сосудов почек к воздействию метаболических и (или) гемодинамических факторов.

В настоящее время наиболее доказанной и оправданной считается гемодинамическая теория развития ДН. Согласно этой теории основным инициирующим фактором в развитии ДН является внутриклубочковая гипертензия, т. е. высокое гидростатическое давление, развивающееся внутри капилляров клубочков. Клиническим (лабораторным) проявлением внутриклубочковой гипертензии может служить гиперфильтрация, т. е. высокая СКФ (более 140–150 мл/мин/1,73 м^2). 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, с одной стороны, белок попадает в мочу и появляется протеинурия, с другой — белок и липиды откладываются в межкапиллярном пространстве (в мезангиуме клубочков), стимулируя склероз почечной ткани. По мере прогрессирования склеротических изменений в почечной ткани происходит окклюзия клубочков почек, атрофия почечных канальцев и нарушается процесс фильтрации мочи. Поэтому постепенно гиперфильтрация, выявляемая на ранних стадиях ДН, начинает снижаться при появлении протеинурии и сменяется гипофильтрацией на выраженных стадиях ДН. Снижение клубочковой фильтрации неизбежно сопровождается нарастанием азотемии (креатинина, мочевины сыворотки крови) и появлением симптомов уремической интоксикации.

Основной причиной, вызывающей устойчивую внутриклубочковую гипертензию при СД, считают развитие дисбаланса в регуляции тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочков. Установлено, что при СД приносящая артерия клубочков расширяется (зияет) и теряет способность к сужению своего просвета. Доказано, что вызывают подобное нарушение тонуса афферентной артериолы следующие метаболические и гормональные факторы: гипергликемия, глюкагон, гормон роста, простациклин, эндотелиальный фактор релаксации. В тоже время тонус выносящей артериолы при СД повышается, т. е. она сужается и становится более чувствительной к воздействию сосудосуживающих факторов (ангиотензин-II, катехоламины, тромбоксан А-2, эндотелин-1). Подобное несоответствие тонуса приносящих и выносящих сосудов клубочков и приводит к резкому повышению внутриклубочкового давления и развитию гиперфильтрации.

Кроме того, немалую роль в прогрессировании ДН играет системная артериальная гипертензия. Связано это, в первую очередь, с тем, что вследствие «зияния» афферентных (приносящих) артериол клубочков происходит беспрепятственная передача (трансмиссия) высокого системного АД на сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокое гидростатическое давление внутри капилляров клубочков.

Классификация

В 1983 г. Mogensen CE предложено классифицировать ДН на 5 стадий (таблица 1). Классификация Mogensen CE используется уже почти 30 лет во многих странах мира, в том числе и в Республике Беларусь.

Таблица 1 — Классификация диабетической нефропатии

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
1. Стадия гиперфункции	Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Дебют СД
2. Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков, экспансия мезангия, гиперфильтрация, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	> 2 лет < 5 лет
3. Стадия начинающейся ДН	МА (от 30 до 300 мг/сут). Нормальная или умеренно повышенная СКФ	> 5 лет
4. Стадия выраженной ДН	Протеинурия, артериальная гипертензия. Снижение СКФ, склероз 50–75 % клубочков	> 10–15 лет
5. Стадия уремии	СКФ < 10 мл/мин, тотальный гломерулосклероз	> 15–20 лет

Однако в данной классификации есть по крайней мере два существенных недостатка. Во-первых, первые 2 стадии не могут быть достоверно верифицированы в клинической практике, поэтому фактически в клиниче-

ском диагнозе фигурируют ДН 3–5 ст. Во-вторых, классификация стадий ДН, по сути, существует отдельно от классификации стадий ХПН, или в современном представлении, ХБП.

В настоящее время в ряде стран принята классификация **ДН на 3 манифестные стадии:** ***МАУ, протеинурии, терминальной уремии с указанием соответствующей стадии ХБП*** (таблица 2).

Таблица 2 — Классификация хронической болезни почек

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м^2
1	Признаки нефропатии, нормальная СКФ	$\geq$ 90
2	Признаки нефропатии, легкое снижение СКФ	60–89
3а	Умеренное снижение СКФ	45–59
3б	Умеренное снижение СКФ	30–44
4	Тяжелое снижение СКФ	15–29
5	Терминальная хроническая почечная недостаточность или диализ	< 15

Как видно из таблицы 2, классификация ХБП основана на двух показателях — СКФ и признаках почечного повреждения (по анализам мочи и (или) данным визуализирующих методов исследования).

Стадии 1–2 соответствуют нефропатии без почечной недостаточности; стадии 3–5 — нефропатии с ХПН (снижение СКФ 60 и менее мл/мин). Стадия 5 соответствует терминальной хронической ХПН (уремия). При выявлении у пациента с СД снижения СКФ < 60 мл/мин и отсутствии МАУ, протеинурии в диагнозе необходимо указать ХБП 3, 4 или 5 (без ДН).

Использование представленной современной классификации ДН имеет несомненные преимущества, поскольку позволяет более точно определить состояние почек и планировать соответствующую каждой стадии ДН и ХБП тактику лечения и мониторинга.

Понимание патогенеза ДН определяет необратимость стадии выраженной ДН, поэтому важнейшей целью в мониторинге пациентов с СД является ранее выявление ДН на стадии МАУ, когда тщательный контроль гликемии и других факторов риска может привести к редукции клинических проявлений.

Примеры формулировок диагноза:

1. СД 2 типа. ДН: ХБП С2 А2.
2. СД 1 типа. ДН: ХБП С4 А3.
3. СД 1 типа. ДН: ХБП С3а А3.
4. СД 2 типа. АГ 3 ст., риск 4. Нефропатия сочетанного генеза (СД, АГ). ХБП С3аА2.

*В диагнозе необходимо указывать почечную заместительную терапию и почечный трансплантат.

**А — уровень альбуминурии (таблица 3).

Таблица 3 — Определение альбуминурии

Индекс альбуминурии	Альбуминурия		Соотношение альбумин/креатинин мочи		Категория альбуминурии
	за сутки, мг/сутки	утренняя (разовая), мг/л	мг/г	мг/ммоль	
А1	< 30	< 20	< 30	< 3	Нормо-альбуминурия
А2	30–300	20–200	30–300	3–30	Микро-альбуминурия
А3	> 300	> 200	> 300	> 30	Макро-альбуминурия

Скрининг ДН и ХБП при СД

Обязательные методы исследования:

- АУ, предпочтительно в утренней порции мочи;
- протеинурия в общем анализе мочи, собранной за сутки;
- осадок мочи;
- креатинин, мочевина, калий сыворотки;
- расчет СКФ.

Дополнительные методы исследования:

- дуплексное УЗИ почек и почечных сосудов;
- ангиография почечных сосудов.

В случае затруднений этиологической диагностики почечной патологии и (или) ее стремительного прогрессирования необходима консультация нефролога.

Рекомендуемым методом диагностики стадии начинающейся ДН является определение МАУ. Выполнение данного теста впервые показано:

- пациентам с СД 1 типа, заболевшим в раннем детском и постпубертатном возрасте через 5 лет после постановки диагноза;
- заболевшим в пубертанте и пациентам с СД 2 типа — сразу при постановке диагноза.

В дальнейшем проводится ежегодное исследование МАУ. Как видно из таблицы 3, возможно определение МАУ в утренней порции мочи, в суточной моче и расчет коэффициента альбумин/креатинин мочи.

Наиболее простым и наименее точным является определение альбумина в утренней порции мочи. Американская ассоциация диабета и Национальный почечный фонд США рекомендуют использовать в качестве референтного теста соотношение альбуминурии и креатинина. При проведении исследования с целью оценки альбуминурии следует иметь в виду необходимость исключения факторов, способных оказывать влияние на экскрецию белка с мочой (таблица 4).

Таблица 4 — Факторы, оказывающие влияние на экскрецию белка с мочой

Повышение	Снижение
♣ Физические перегрузки ♣ Плохой контроль гликемии ♣ Сердечная недостаточность ♣ Некомпенсированная артериальная гипертензия ♣ Инфекции (в частности, инфекция мочевых путей) ♣ Другие острые болезни с гипертермией ♣ Гематурия ♣ Менструация ♣ Беременность	♣ Нестероидные противовоспалительные препараты ♣ Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ♣ Блокаторы рецептора ангиотензина II

Важно рассматривать МАУ как предвестник развития не только ДН, но и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой точки зрения МАУ — показание для скрининга возможной сердечно-сосудистой патологии и агрессивной терапии, направленной на редукцию факторов риска этой патологии (расширение физической активности, отказ от курения, применение антигипертензивных и гиполипидемических средств). Американская диабетическая ассоциация и Европейская группа по изучению СД рекомендует исследование МАУ в перечне обязательных методов обследования пациентов СД 1 и СД 2 типа.

Для качественного определения МАУ используют тест-полоски, чувствительность которых достигает 95 %, а специфичность — 93 %. Позитивный тест должен быть подтвержден более точным иммунохимическим методом. С учетом ежедневных колебаний экскреции альбумина для подтверждения истинной МАУ необходимо располагать по меньшей мере двумя положительными результатами. Последовательность исследований для выявления ДН представлена на рисунке 1.

Вторым облигатным исследованием является оценка СКФ, которую рекомендуют определять расчетным методом. Существует несколько формул для расчета СКФ: CockcroftGault, MDRD, CKD-EPI; у детей используют формулу Швартца или формулу Коунахана. Наиболее часто используемые формулы у взрослых — CockcroftGault и MDRD. Существует мнение, что у пациентов с СД предпочтительно использовать формулу MDRD.

Формула Кокрофта — Голта:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст (г)} \times \text{вес (кг)} \times \text{коэф. (для муж. — 1,23, для жен. — 1,05)}}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}}.$$

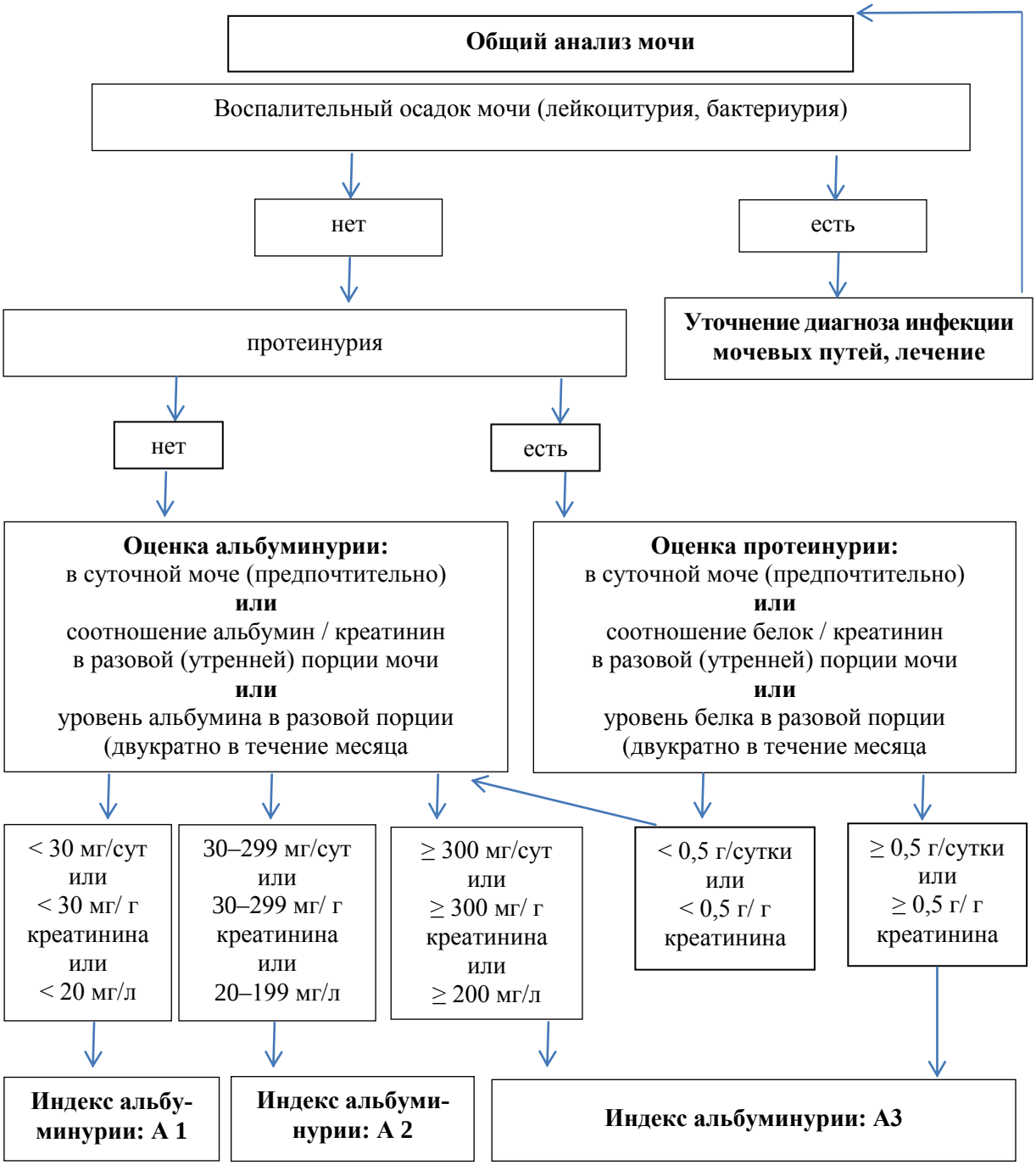

Рисунок 1 — Алгоритм скрининга альбуминурии/протеинурии

Формула Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{40^{*} \times \text{рост (см)}}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}}.$$

Калькулятор для расчета можно на сайтах: *www.mdrd.com; www.kidney.org; www.nkdep.nih.gov.*

Нормальные значения СКФ составляют для мужчин 100–150 мл/мин, для женщин 85–130 мл/мин.

Диагностику ДН осуществляет лечащий врач-эндокринолог. Однако важно помнить, что патология почек у пациента с диабетом не всегда является ДН, проведение дифференциального диагноза и исключение другой нефрологической болезни является обязательным этапом диагностики.

Дифференциальный диагноз ДН

Несмотря на то, что ДН — типичное позднее сосудистое осложнение СД, необходимо учитывать, что спектр почечной патологии чрезвычайно разнообразен и у пациентов СД (таблица 5).

Варианты поражения почек при СД

- Гипертонический нефросклероз.
- ГН.
- Интерстициальный нефрит.
- Ишемическая нефропатия.
- Инфекция мочевыводящих путей.
- Папиллярный некроз.
- Токсическая нефропатия.

Таблица 5 — Дифференциальная диагностика ДН и других заболеваний почек

Диабетическая нефропатия	Другое поражение почек
Не развивается у детей с СД 1 типа младше 12 лет	Может развиться в раннем детском возрасте
ПУ появляется через 8–10 лет от начала СД 1 типа	ПУ появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1
Постепенное нарастание ПУ и снижение СКФ	Быстрое нарастание ПУ, быстрое снижение СКФ, внезапное развитие НС
Скудный мочевой осадок	Гематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры
Почки большого или нормального размера на стадии ХПН	Сморщенные почки на стадии ХПН
Симметричное поражение почек	Асимметричное поражение (кроме Гл/н)
Связь со стадией ретинопатии, нейропатии	Отсутствие микрососудистых осложнений

Лечение ДН

Основной целью терапии развившейся ДН является предупреждение развития терминальной стадии и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе.

Основные принципы лечения ДН ***заключаются в коррекции углеводного обмена, АД, липидного обмена.*** На более поздних стадиях поражения почек присоединяется необходимость коррекции анемии и фосфорно-

кальциевого обмена. Начиная со стадии МАУ, особое внимание уделяется соблюдению почечной диеты.

Особенности почечной диеты

Большинство исследователей склоняются к целесообразности ограничения потребления белка до 1,0 г/кг/сутки при ДН на стадии МАУ, ХБП 1–3; до 0,8 г/кг/сутки при протеинурии, ХБП 1–4. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Целью подобных ограничений является снижение гемодинамической нагрузки на почки и уменьшение фильтрационной нагрузки белком на почки.

Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детском и подростковом периоде, беременности.

В случае присоединения артериальной гипертонии важным фактором лечения является ограничение поваренной соли. Для пациентов СД данная рекомендация особо эффективна, так как эти пациенты отличаются высокой сольчувствительностью. Согласно последним Европейским рекомендациям пациентов СД даже при нормальном АД следует ограничивать употребление соли до 5–6 г/сутки (следует помнить, что 1 чайная ложка содержит 5 г поваренной соли). При повышении АД ограничение должно быть более строгим (до 3 г в сутки), что предполагает приготовление пищи из натуральных продуктов без досаливания.

При снижении функции почек важно контролировать употребление с пищей калия (не более 2,4 г/день) и фосфатов (0,8–1,0 г/день) и достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием

Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определенно показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием.

Снижение массы тела необходимо при ИМТ > 27 кг/м^2.

Коррекция гипергликемии

Доказано, что длительный контроль гликемии на уровне HbA1c менее 7 % способен предупредить и замедлить прогрессирование ХБП у пациентов СД. Однако допускается поддержание HbA1c более 7 % для лиц, имеющих высокий риск развития гипогликемии и с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

Показано, что у пациентов с МАУ, у которых не достигался оптимальный контроль гликемии, уже через 5–8 лет развивается выраженнная протеинурия и артериальная гипертония. У пациентов, у которых МАУ была менее 100 мг/сут, интенсивная инсулинотерапия приводила к снижению экскреции альбумина с мочой до нормальных значений.

Несмотря на предположения большинства авторов, что на стадии протеинурии патологические механизмы в почках протекают уже независимо от качества компенсации углеводных обменов, все же контроль гликемии и на стадии протеинурии продолжает играть немаловажную роль в прогрессировании ДН. Так, результаты исследования у пациентов СД с поражением почек, перенесшим трансплантацию поджелудочной железы, показали, что после 10 лет после трансплантации и стойкого поддержания нормогликемии наблюдалось обратное развитие структурных изменений почек, подтвержденные данными биопсии почек.

Нормализация углеводного обмена обеспечивается при выборе интенсифицированного режима инсулинотерапии, что имитирует физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей: введение короткого инсулина перед каждым приемом пищи и инсулина продленного действия один или два раза в день.

Следует помнить, что в отличие от эндогенного экзогенный инсулин выводится почками. При снижении СКФ до 20 мл/мин отмечается снижение фильтрации инсулина и увеличение периода его полувыведения. Этот феномен требует снижения суточной дозы инсулина на 25 % при снижении СКФ от 50 до 10 мл/мин и на 50 % при СКФ менее 10 мл/мин.

При лечении пациентов СД 2 типа с ДН пероральными сахароснижающими препаратами необходимо учитывать их фармакодинамические особенности и пути выведения (таблица 6).

Таблица 6 — Применение пероральных сахароснижающих средств на стадиях хронической болезни почек

Препарат	Применение у пациентов с ХБП 3–5 стадии
Метформин	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин
Пиоглитазон, росиглитазон	Коррекции дозы не требуется. Противопоказан при СН
Глибенкламид	Не рекомендуется при СКФ < 60 мл/мин
Глимепирид	Требуется коррекция дозы при СКФ < 60 мл/мин
Гликлазид	Коррекции дозы требуется при СКФ < 15 мл/мин
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется
Гликвидон	Коррекции дозы не требуется
Ситаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 30 мл/мин (1/4 сут. дозы — 25 мг) при СКФ < 50 мл/мин (1/2 сут. дозы — 50 мг)
Вильдаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 15 мл/мин (1/2 сут. дозы — 50 мг)
Саксаглиптин	Коррекции дозы при СКФ ≤ 50 мл/мин (1/2 сут. дозы — 2,5 мг)
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется
Лираглутид	Противопоказан при СКФ < 60 мл/мин
Эксенатид	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин

Таким образом, у пациентов с длительным течением СД 2 и патологией почек требуется пересмотр и коррекция сахароснижающей терапии. Препараты бигуаниды противопоказаны при почечной недостаточности

вследствие опасности развития лактат-ацидоза; тиазолиндионы (пиоглитазон), несмотря на безопасный фармакокинетический профиль, не рекомендуются при патологии почек, так как имеют побочные действия в виде задержки жидкости, развития сердечной недостаточности. Такие препараты из группы сульфонилмочевины, как глибенкламид, глимепирид не рекомендуются пациентам с почечной недостаточностью из-за риска развития гипогликемических состояний.

У пациентов с СД 2 типа с ДН и почечной недостаточностью могут применяться препараты гликлазид, гликвидон и репаглинид без коррекции дозы в том случае, если эти пациенты имеют удовлетворительный гликемический контроль. В противном случае требуется перевод на инсулинотерапию. Гликлазид обеспечивает низкий риск гипогликемических эпизодов и нефропротективный эффект, что подтверждено в рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE, завершенном в 2008 г., показавшем достоверное снижение риска терминальная почечная недостаточность на 65 %, развития или прогрессирования ДН на 21 % и макроальбуминурии на 30 % в группе интенсивного контроля гликемии (HbA1c 6,5 %) гликлазидом модифицированного высвобождения. Дополнительный анализ данных этого исследования, представленный на конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов в 2010 г., показал, что интенсивный контроль гликемии позволили не только достоверно снизить риск развития протеинурия, но и обеспечить регрессию ДН у 57 % пациентов.

Коррекция артериальной гипертензии и контроль альбуминурии

1. Целевой уровень систолического АД у пациентов с СД составляет < 140 мм рт. ст.

2. Целевой уровень диастолического АД у пациентов с СД составляет < 85 мм рт. ст. (целевой уровень 80–90 мм рт. ст.).

3. Более низкие значение систолического АД (<130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у пациентов с явной протеинурией, у которых польза от ренопротективного эффекта перевешивает потенциальные риски (более молодые с высокой протеинурией/альбуминурией) при условии мониторирования динамики СКФ.

4. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД < 120 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. следует избегать.

5. Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией ДН являются средства блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина (БРА).

6. При непереносимости иАПФ и БРА взаимозаменяемы.

7. Второй линией гипотензивной терапии являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ренина; в каче-

стве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать бета-блокаторы, альфа-блокаторы и препараты центрального действия.

8. Пациентам с экскрецией альбумина более 30 мг/сут рекомендовано использование иАПФ или БРА.

9. Ингибитор АПФ или БРА не рекомендуется для первичной профилактики ДН у пациентов СД с нормальным АД и экскрецией альбумина < 30 мг/сутки.

10. Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на потенциальную эффективность в снижении протеинурии.

11. Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², особенно в комбинации с блокатором РААС.

12. При недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых АК.

13. При применении иАПФ или БРА и диуретиков рекомендуется контроль уровня креатинина и калия сыворотки.

14. Рекомендуется постоянный контроль экскреции альбумина с мочой для оценки эффективности терапию и темпов прогрессирования заболевания.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы к рецептору ангиотензин II рекомендуются как препараты первого ряда выбора для лечения ДН не только при повышении АД, но и при появлении МАУ без артериальной гипертензии.

Целесообразность использования блокаторов РААС определяется влиянием на ангиотензин II — фактор констрикции выносящей почечной артериолы иАПФ доказали свою эффективность в качестве и первичной, так и вторичной профилактики ДН. По результатам одного из самых крупных исследований по СД 2 типа ADVANCE показано, что снижение почечных осложнений, общей и сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, получавших комбинированное интенсивное гипотензивное и сахароснижающее лечение, был достоверно выше, чем в группах обычного лечения. В качестве базового препарата в группе интенсивного контроля гликемии использовали гликлазид МВ, в группе интенсивного контроля АД — периндоприл в комбинации с индапамидом ретард. В группе интенсивного лечения риск развития коронарных осложнений снизился на 14 %, а всех почечных осложнений — на 21 %. Терапия комбинацией периндоприл с индапамидом обеспечивала нефропротекцию у всех пациентов с СД 2 типа, даже у пациентов с исходным АД меньше 120/70 мм рт. ст.

К настоящему времени имеется достаточное количество международных исследований, подтверждающих нефропротективные свойства группы БРА. Препараты данной группы эффективны в качестве как первичной профилактики нефропатии у нормотензивных пациентов СД 2 типа (исследование ABCD-2V с валсартаном), так и вторичной профилактики — предупреждения прогрессирования нефропатии на стадиях МАУ, протеину-

рии и ХПН (исследование IRMA II с ирбесартаном, MARVAL с валсартаном, CALM с кандесартаном, DETAIL, INNOVATION с телмисартаном).

Клинически эффект от назначения блокаторов РААС следует определять по снижению (ранее повышенного АД) и уменьшению экскреции белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

Диуретики. Пациентам с СД не рекомендовано применение тиазидных диуретиков в дозе свыше 25 мг/сутки в связи дозозависимым диабетогенным эффектом. Механизм данного эффекта связан с выраженным калийвыводящим действием этих препаратов, что приводит к потере внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина и развитием гипергликемии. Однако в масштабном популяционном исследовании ARIC, включавшем более 12000 лиц без СД, было показано, что приём тиазидных диуретиков в дозе 12,5–25 мг в сутки в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска развития СД 2.

Тиазидоподобный диуретик индапамид благодаря минимальному калийвыводящему эффекту не оказывает диабетогенного эффекта и безопасен у пациентов с высоким риском развития СД. В исследовании NESTOR было показано сравнимое с эналаприлом нефропротективное и кардиопротективное действие индапамида-ретард.

Тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах целесообразно использовать при СКФ > 50 мл/мин, при более низких значениях СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид).

Антагонисты кальция. Многочисленные клинические исследования по использованию АК у пациентов с АГ подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов. В терапевтических дозах АК не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому широко могут использоваться у пациентов с СД для лечения АГ.

Дигидропиридиновые АК в качестве монотерапии нецелесообразно использовать в качестве монотерапии из-за их неблагоприятного влияния на гломерулярную гемодинамику, однако они могут быть использованы в комбинации с ИАПФ/БРА для усиления антигипертензивного эффекта.

Напротив, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых АК при недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РААС (по результатам крупного метаанализа, обобщившего многочисленные рандомизированные иследования по применению АК данной группы, показано снижение экскреции альбумина с мочой в среднем на 30 %).

β-адреноблокаторы. У пациентов с СД, а также у лиц, входящих в группу высокого риска развития СД 2 (с ожирением или метаболическим синдромом), необходимо учитывать спектр метаболических побочных эф-

фектов БАБ. В основном все метаболические эффекты БАБ связаны с блокадой β2-адренорецепторов и в меньшей степени выражены у селективных БАБ. Однако необходимо помнить, что селективность БАБ носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β1-селективных БАБ.

В отношении замедления темпов снижения СКФ при ДН, снижения АУ или протеинурии практически все проведенные исследования отмечают большую эффективность ИАПФ по сравнению с БАБ. Однако препараты группы БАБ с сосудорасширяющей активностью — небиволол и карведилол могут оказывать дополнительное нефропротективное действие.

Коррекция дислипидемии

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с СД и ХБП (таблица 7):

1. Гиполипидемическая терапия статинами или комбинацией статины / эзетимиб показана для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий, в том числе пациентам после трансплантации почки**.**

2. У пациентов ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

3. Не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию у пациентов с СД на гемодиализе при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения.

Пациенты с СД, ХБП и дислипидемией имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому все международные рекомендации, определяющие целевые значения уровня липидов крови при СД, прежде всего ориентируют врачей на снижение сердечно-сосудистого риска.

Таблица 7 — Показатели контроля липидного обмена у пациентов СД

Показатели, ммоль/л (мг/дл)	Целевые значения	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5 (< 175)	
Холестерин ЛНП	< 2,5 (< 100) (для лиц с ССЗ < 1,8 (< 70))	
Холестерин ЛВП	> 1,0 (> 35)	> 1,2 (> 46)
Триглицериды	< 1,7 (< 150)	

Статины или их комбинация с эзетимибом является лечением выбора, снижая общий холестерин, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ < 30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2–3 раза.

Показания к консультации специалистов

Консультация эндокринолога — коррекция гликемии на всех стадиях ХБП, подбор сахароснижающей терапии с учетом противопоказаний на стадиях ХБП 3–5.

Консультация нефролога:

— во всех случаях впервые выявленной протеинурии у пациентов с любым типом СД, поскольку не все случаи протеинурии у пациентов с СД связаны с ДН;

— снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин;

— при недостаточном контроле гипертензии.

Показания к началу заместительной почечной терапии у пациентов СД и ХПН

— СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

— Гиперкалиемия (> 6,5 ммоль/л), не корригируемая консервативными методами лечения.

— Тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких.

— Нарастание белково-энергетической недостаточности.

Подготовка пациентов к началу ЗПТ включает психологический тренинг, обучение, информацию родственников пациентов, решение вопросов трудоустройства, формирование сосудистого доступа при СКФ 25 мл/мин, а также вакцинацию против гепатита В.

Целевые значения HbA1c у пациентов СД на диализе — менее 8,0 %.

Профилактика

Общими принципами превентивной нефрологии являются как можно более раннее обнаружение почечных осложнений СД и связанных с ними состояний, поскольку эффективность терапевтических интервенций тем выше, чем раньше назначено лечение. Практический опыт показывает, что совместное ведение пациента с ДН диабетологом и нефрологом, начиная с ранних стадий заболевания, является наиболее эффективным в отношении максимального замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления сроков развития ТПН.

Повышение АУ, стойкая протеинурия, а также снижение СКФ являются мощными факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов СД, поэтому параллельное решение вопросов кардиопротекции должно входить в объем лечебно-диагностических мероприятий, наряду с профилактикой и терапией почечного процесса.

Прогноз

Оценку долгосрочного прогноза ДН следует, в первую очередь, основывать на качестве метаболического контроля диабета, уровни альбуминурии/протеинурии и АД.

Для пациентов СД выявление МАУ и протеинурии имеет высокое прогностическое значение, позволяющее оценить ежегодный риск прогрессирования патологии почек и наступление конечных точек (терминальной хронической почечной недостаточности и смерти).

Таким образом, мониторинг пациентов в зависимости от стадии ДН представляет собой следующие этапы (таблица 8):

Таблица 8 — Мониторинг пациентов в зависимости от стадии ДН

Параметры контроля	Частота определения		
	ХБП 1–2	ХБП 3	ХБП 4
HbA1c	1 раз в 3 мес.		
Альбуминурия	1 раз в 6 мес.		1 раз в 3 мес.
АД	Ежедневно		
Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
СКФ	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
Альбумин сыворотки		1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
Кальций плазмы, фосфор			1 раз в 3 мес.
Липиды сыворотки	1 раз в 3 мес. При лечении статинами	1 раз в 3 мес. При лечении статинами	1 раз в 3 мес. При лечении статинами
Гемоглобин	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Железо сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Ферритин сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Насыщение трансферрина железом	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
С-реактивный белок	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
ЭКГ+нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога		
Глазное дно	Рекомендации окулиста		
Осмотр стоп	При каждом посещении		
Паратгормон			1 раз в 3 мес.
Денситометрия			1 раз в год

1.2. Подагрическая нефропатия

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами.

Из всех ревматических заболеваний подагра была описана первой — еще в VI в. до н. э. Гиппократом, отметившим ассоциацию болезни с обжорством и винопитием преимущественно у мужчин средних лет. В дальнейшем, на протяжении веков, исследования при подагре ограничивались подробным описанием ее клинической картины. И только в середине XIX в. английским терапевтом A. B. Garrod показано, что основной патогенетический фактор, обусловливающий развитие подагры, — повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты; а результаты патологоанатомических исследований подтвердили его мнение, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование тофусов.

На протяжении XX в. исследования при подагре были направлены на изучение ее этиологии, факторов риска, патогенеза, диагностики и лече-

ния. Продолжается изучение влияния сопутствующих подагре метаболических нарушений и заболеваний, таких как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа, ассоциированные с атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, поражениями почек с развитием ХПН. В последнее десятилетие стали появляться основанные на длительных наблюдениях данные об ассоциации подагры с риском развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Стало известно, что причиной смерти подавляющего большинства пациентов подагрой (около 2/3) являются связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые осложнения. Намного реже приводит к фатальным последствиям патология почек.

Увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний при подагре во многом связано с наличием такой коморбидной патологии, как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, артериальная гипертензия, даже у самых молодых пациентов. Как правило, при отсутствии адекватной терапии в дебюте заболевания подагра характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, развитием тофусов, а также повышением частоты развития коморбидных заболеваний, сердечно-сосудистых катастроф и увеличением риска смерти. В свою очередь наличие коморбидных заболеваний утяжеляет течение подагры и значительно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Поэтому лечение подагры следует начинать как можно раньше и сочетать с адекватной терапией коморбидных ей состояний.

Гиперурикемию выявляют у 4–12 % населения. Подагрой страдают 0,1–1 % населения, преимущественно мужчины, при этом поражение почек развивается у 30–50 % пациентов подагрой. Поражение почек при подагре, как и артрит, служит одним из основных клинических проявлений болезни, поскольку именно функциональное состояние почек, главного органа выведения мочевой кислоты, определяет тяжесть течения и, в итоге, прогноз заболевания. Более того, вплоть до эры аллопуринола развитие нефропатии при подагре могло привести к смерти. Так, в XX в. считалось, что уратная нефропатия приводит к развитию прогрессирующей ХПН, являясь непосредственной причиной смерти 17–41 % пациентов подагрой. В проведенном в США ретроспективном исследовании 3929 пациентов с подагрой хроническая болезнь почек, диагностируемая при СКФ < 90 мл/мин, выявлялась почти в каждом втором случае — у 39 %.

Известно, что первоначально мочевая кислота экскретируется почками и любое их повреждение может приводить к снижению урикозурической функции с развитием гиперурикемии. В то же время наличие гиперурикемии у пациентов с нормальной функцией почек является предиктором функциональной недостаточности последних. При стойком бессимптомном повышении уровня мочевой кислоты крови более 8 мг/дл риск развития ХПН увеличен в 3–10 раз.

Основные патогенетические механизмы подагрической нефропатии связаны с повышением синтеза мочевой кислоты в организме, а также с

развитием дисбаланса между процессами канальцевой секреции и реабсорбции уратов. Гиперпродукция мочевой кислоты вызвана дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Последнюю контролируют гены, локализованные в Х-хромосоме, что объясняет, почему подагрой заболевают преимущественно лица мужского пола. Полный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы приводит к синдрому Леша — Найхана, характеризующемуся ранним и особенно тяжёлым течением подагры. К гиперурикемии приводит также усиленное внутриклеточное разрушение АТФ — дефект, свойственный гликогенозу (I, III, V типа), врождённой непереносимости фруктозы, хроническому алкоголизму.

В то же время у большинства пациентов первичной подагрой диагностируют нарушения канальцевых функций почек: снижение секреции, усиление различных фаз реабсорбции. Важную роль в патогенезе играет способствующий кристаллизации уратов в моче дефект канальцевого ацидогенеза, приводящий к образованию при подагре мочи со стойко кислой реакцией (pH < 5).

Повреждающее почки действие гиперурикозурии приводит к уратному нефролитиазу со вторичным пиелонефритом, поражению уратами интер-стициальной ткани почек с развитием хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), а также к острой почечной недостаточности за счёт внутриканальцевой обструкции кристаллами мочевой кислоты (острой мочекислой нефропатии). Гиперурикемия (за счёт активации почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и циклооксигеназы-2) усиливает продукцию ренина, тромбоксана и фактора пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В результате развивается афферентная артериолопатия с почечной гипертензией и последующим гломерулосклерозом. Свойственные подагре абдоминальный тип ожирения, гиперлипидемия с резистентностью к инсулину, гиперфосфатемия способствуют развитию выраженного атеросклероза почечных артерий с реноваскулярной гипертензией, формированию двусторонних медуллярных почечных кист, присоединению к уратному кальциевого нефролитиаза.

Итак, *понятие «подагрическая нефропатия»* включает различные формы поражения почек, вызванные нарушениями пуринового обмена и другими метаболическими и сосудистыми изменениями, свойственными подагре.

Выделяют три типа поражения почек, обусловленных нарушением метаболизма мочевой кислоты: уратный нефролитиаз, хроническая и острая уратная (мочекислая) нефропатии.

Уратный нефролитиаз у пациентов с первичной подагрой встречается существенно чаще, чем в популяции. Частота выявления нефролитиаза при подагре составляет до 60–70 %. Различия в частоте выявления нефролитиаза у пациентов подагрой могут быть обусловлены возрастными особенностями, длительностью и тяжестью течения заболевания. Причинами формирования уратных камней являются гиперурикемия, снижение

относительной плотности мочи и экскретируемой фракции мочевой кислоты. Уратный нефролитиаз характеризуется, как правило, двусторонним поражением, частыми рецидивами камнеобразования, иногда коралловидным нефролитиазом. Уратные камни рентгенонегативны, лучше визуализируются на эхографии. Вне приступа изменения в анализах мочи могут отсутствовать. Почечная колика сопровождается гематурией, уратной кристаллурией. При затянувшейся почечной колике нефролитиаз иногда может осложниться обострением вторичного пиелонефрита, постренальной ОПН. При длительном течении уратный нефролитиаз может привести к гидронефротической трансформации почки, пионефрозу.

Острая уратная нефропатия не является истинной формой острого тубулоинтерстициального нефрита — она скорее внутрипросветная обструктивная уропатия, вызванная накоплением кристаллов мочевой кислоты в просвете почечных канальцев. Уратную нефропатию наблюдают обычно при синдроме лизиса опухоли после терапии лимфомы, лейкоза или других миелопролиферативных заболеваний, но также выявляют после судорожных приступов или терапии солидных новообразований, изредка при подагре. Этот диагноз предполагают, когда ОПН (олигурия, а затем и анурия) возникает на фоне значительной гиперурикемии. Острая мочекислая нефропатия манифестирует внезапно олигурией, тупыми болями в пояснице с дизурией и макрогематурией, нередко сочетающимися с атакой подагрического артрита, гипертоническим кризом, приступом почечной колики. Олигурия сопровождается выделением мочи красно-бурого цвета (уратная кристаллурия). При этом концентрационная способность почек относительно сохранна, экскреция натрия с мочой не увеличена. В последующем олигурия быстро переходит в анурию. При усугублении внутриканальцевой обструкции образованием многочисленных уратных конкрементов в мочевых путях и в мочевом пузыре азотемия нарастает особенно высокими темпами, что делает этот вариант ургентной формой внезапно наступающей подагрической нефропатии. Прогноз полного восстановления почечной функции благоприятный, если лечение начато своевременно. Лечение острой мочекислой нефропатии проводят в соответствии с принципами лечения ОПН, вызванной острой внутриканальцевой обструкцией. Лечение может включать гемодиализ для удаления избытка циркулирующих уратов в тяжелых случаях, когда диурез не может быть индуцирован петлевыми диуретиками в сочетании с интенсивной инфузионной терапией (изотонический раствор натрия хлорида, 4 % раствор натрия гидрокарбоната, 5 % раствор декстрозы). При этом необходимо поддерживать диурез на уровне 100–200 мл/ч, а pH мочи — более чем 6,5, что обеспечивает растворение уратов и выведение мочевой кислоты. Одновременно назначают аллопуринол. При отсутствии эффекта от указанной терапии пациента переводят на острый гемодиализ. Профилактика включает ощелачивание мочи до pH более 6,5 и прием аллопуринола, инфузию изотонического

раствора натрия хлорида для поддержания достаточного диуреза перед радиационной или химиотерапией.

Развитие хронической уратной нефропатии, регистрирующейся у 30–70 % всех пациентов подагрой, особенно при длительном ее течении в условиях гиперурикемии и в отсутствие адекватной антигиперурикемической терапии, индуцировано отложением кристаллов моноурата натрия в мозговом веществе почек. Осаждение кристаллов моноурата натрия в дистальных канальцах нефронов и интерстиции почек ведет к развитию воспалительной реакции и фиброзу в ответ на инородное тело с формированием при длительном течении заболевания, помимо подагрических тофусов (нефролитиаза), гломерулосклероза, артериолосклероза и утолщения артериальной стенки, вызванного фиброзом интимы; т. е. хроническая уратная нефропатия — ХТИН, вызванный депонированием кристаллов натриевых уратных солей в мозговом веществе почек в условиях хронической гиперурикемии. Он характеризуется стойким мочевым синдромом, часто сочетающимся с артериальной гипертензией. Для подагрического ХТИН типично латентное или субклиническое течение.

Проявлениями уратной нефропатии являются такие неспецифические признаки, как АУ (у 20–40 % пациентов), снижение относительной плотности мочи и СКФ, а также артериальная гипертензия и ХПН у 30 % пациентов. При этом протеинурия, более чем у половины пациентов сопутствует микрогематурии. При ХТИН конкрементов обычно не обнаруживают, однако отмечают эпизоды макрогематурии с преходящей олигурией и азотемией, провоцируемые дегидратацией, респираторными заболеваниями. У 1/3 пациентов обнаруживают двусторонние медуллярные кисты (0,5–3 см в диаметре). Типично раннее присоединение гипостенурии и никтурии, а также артериальной гипертензии с гломерулосклерозом. Артериальная гипертензия обычно носит контролируемый характер. Развитие трудноконтролируемой артериальной гипертензии свидетельствует о прогрессировании гломерулосклероза и нефроангиосклероза или формировании атеросклеротического стеноза почечной артерии.

Пациенты с подагрой и ХПН чаще имеют большую длительность и более тяжелое течение заболевания, у них чаще отмечается хроническое течение в сравнении с пациентами с подагрой без ХПН. Азотвыделительная функция почек снижается по мере увеличения возраста пациентов и длительности болезни. Это снижение коррелирует с тяжестью течения подагры, а также с уровнем гемоглобина крови, С-реактивного белка и СОЭ. Кроме того, имеется и нарушение урикозурической функции почек (суточной урикозурии, клиренса мочевой кислоты) у пациентов подагрой, коррелирующее с возрастом пациентов, длительностью подагры, тяжестью ее течения, наличием метаболического синдрома.

Нежелательное влияние на функциональную способность почек, особенно при уже имеющихся ее нарушениях, может дополнительно оказы-

вать прием НПВП и колхицина. Кроме того, согласно современным представлениям, нарушение функции почек у пациентов с подагрой может быть обусловлено также и наличием артериальной гипертензии, гиперлипидемии, СД 2-го типа.

Лечение хронических форм подагрической нефропатии комплексное и предусматривает решение следующих задач:

— обучение пациента правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) — ключевой аспект лечения;

— коррекцию нарушений пуринового обмена;

— коррекцию метаболического ацидоза и pH мочи;

— нормализацию АД;

— коррекцию гиперлипидемии и гиперфосфатемии;

— лечение осложнений (в первую очередь — хронического пиелонефрита).

Диета — низкопуриновая, низкокалорийная; ее следует сочетать с обильным щелочным питьем. Длительное соблюдение такой диеты снижает уровень мочевой кислоты крови на приблизительно 10 % (урикозурию — на 200–400 мг/сут), способствует нормализации массы тела, уровня липидов и фосфатов крови, а также метаболического ацидоза. При подагрической нефропатии в стадии ХПН следует использовать малобелковую диету.

Существенное улучшение показателей почечной функции может быть достигнуто с помощью адекватной антигиперурикемической терапии (например, назначении аллопуринола). С другой стороны, наличие у пациентов с подагрой ХПН, особенно при низких значениях СКФ, лимитирует назначение адекватной дозы аллопуринола, так как экскреция оксипуринола значительно уменьшена у пациентов с нарушенной функцией почек. Как правило, стартовая доза аллопуринола при почечной недостаточности минимальна, а постепенное ее титрование, направленное на достижение нормального уровня мочевой кислоты в крови, проводится медленно, поскольку у таких пациентов риск развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата, намного выше. Тем не менее проведение адекватной антигиперурикемической терапии может приводить к повышению или нормализации СКФ, позволяет поддерживать целевой уровень мочевой кислоты в крови у многих пациентов (ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, под которой подразумевается уровень мочевой кислоты < 360 мкмоль/л), что коррелирует с урежением частоты приступов артрита и уменьшением размеров тофусов.

Аллопуринол уменьшает продукцию уратов и уровень мочевой кислоты крови, ингибируя фермент ксантиноксидазу. Способствует растворению уратов. Помимо контроля пуринового обмена, ксантиноксидаза приводит к образованию свободных радикалов, повреждающих сосудистый эндотелий. Гипоурикемическое действие аллопуринола коррелирует с его нефропротективным эффектом, связанным со снижением протеинурии, продукции ренина, свободных радикалов, а также с замедлением развития гломерулосклероза и нефроангиосклероза.

Показания к применению аллопуринола:

— подагрический ХТИН;

— уратный нефролитиаз;

— профилактика острой мочекислой нефропатии у онкологических пациентов и ее лечение.

Суточная доза аллопуринола (от 50–100 до 600 мг/сут) зависит от выраженности гиперурикемии, клиренса креатинина. Ввиду возможности обострения подагрического артрита, порой плохой переносимости аллопуринола и необходимости исследования почечных функций целесообразно начинать лечение аллопуринолом в стационаре. В первые недели лечения уратного нефролитиаза аллопуринолом желательно сочетать его с препаратом, повышающим растворимость уратов в моче (магурлит, калий-натрий-гидроген цитрат или др.). При ХТИН дозу аллопуринола уменьшают по мере снижения клубочковой фильтрации, а при выраженной ХПН он противопоказан. Аллопуринол как правило является препаратом первой линии уратснижающей терапии. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты.

Урикозурические препараты корригируют гиперурикемию путем увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Их применяют при подагрическом ХТИН. Эти препараты противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе, ХПН. Чаще применяют пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон. Урикозурическим эффектом обладает также лозартан, который можно использовать и для лечения артериальной гипертензии и ХСН. У пациентов с легкой почечной недостаточностью может быть использован бензбромарон как альтернатива аллопуринолу (но следует помнить об относительно высокой частоте поражения печени).

Цитратные смеси (калий-натрий-гидроген цитрат, магурлит, блемарен) корригируют метаболический ацидоз, повышают pH мочи до 6,5–7 и за счет этого растворяют мелкие уратные конкременты. Показаны при уратном нефролитиазе. При лечении необходим постоянный контроль pH мочи, так как ее резкое ощелачивание может привести к кристаллизации фосфатов. Цитратные смеси противопоказаны при ХПН, активном пиелонефрите, следует с осторожностью применять их при гипертензии (содержат много натрия). Цитратные смеси неэффективны при крупных конкрементах, когда показана дистанционная литотрипсия или пиелолитотомия.

Антигипертензивные препараты. В задачи гипотензивной терапии при подагрической нефропатии входит обеспечение нефропротективного и кардиопротективного эффекта. При лечении не следует использовать препараты, задерживающие мочевую кислоту (тиазидные и петлевые диуретики), усугубляющие гиперлипидемию (неселективные бета-адреноблокаторы). Препараты выбора — иАПФ, БРА и блокаторы кальциевых каналов.

Гиполипидемические препараты. Статины (ловастатин, флувастатин, правастатин) применяют у пациентов подагрой с уровнем ЛПНП > 130 мг/дл. При комбинации статинов с ингибиторами АПФ происходит усиление гиполипидемического и гипотензивного эффектов, а также снижение риска смертности от острого инфаркта миокарда за счёт уменьшения концентрации в крови С-реактивного белка и замедления развития гипертрофии левого желудочка. Нефропротективный эффект статинов также возрастает при их сочетании с ингибиторами АПФ, снижая протеинурию и стабилизируя клубочковую фильтрацию.

Прогноз. Уратный нефролитиаз и подагрический ХТИН обычно возникают на одном из этапов многолетнего течения хронической тофусной подагры с атаками подагрического артрита и характеризуются длительным течением. В 30–40 % случаев нефропатия является первым признаком почечной «маски» подагры или развивается на фоне атипичного для подагры суставного синдрома (поражения крупных суставов, полиартрита, артралгий). Уратному нефролитиазу свойственно рецидивирующее течение с возможными повторными эпизодами постренальной ОПН. Острой мочекислой нефропатии свойственно обратимое циклическое течение, типичное для ОПН, вызванной острой внутриканальцевой обструкцией. Для подагрического ХТИН типично латентное или субклиническое течение.

К факторам риска развития ХПН при подагре относят:

— стойкую артериальную гипертензию;

— протеинурию более 1 г/л;

— присоединение хронического пиелонефрита;

— старческий возраст пациента подагрой.

— наличие сахарного диабета 2-го типа.

От клинической манифестации подагрической нефропатии до развития ХПН проходит в среднем 12 лет.

2. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Связь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как кардиологов, так и нефрологов. Высокий риск кардиальной смерти при терминальной почечной недостаточности отмечен уже вскоре после внедрения в клиническую практику гемодиализа, но только за последнее десятилетие стало ясно, что любое повреждение почки, как острое, так и хроническое, также ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой летальностью.

Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии и СД для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный синдром» (P. Ledoux, 1951), «кардиоренальный анемический синдром» (D. S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V. J. Dzau et al., 2005).

Кардиоренальный синдром — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

Кардиоренальный синдром включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка.

Особенностью явилась декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома и выделение основных пяти его типов в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности (СН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу. В 2008 г. C. Ronco с соавт. была представлена классификация, в которой выделялось пять типов кардиоренального синдрома (таблица 9).

Таблица 9 — Классификация кардиоренального синдрома

Тип	Определение	Патофизиологическая характеристика	Нозологические формы и синдромы
I	Острый кардиоренальный синдром	Резкое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек	ОИМ, осложненный кардиогенным шоком, декомпенсация ХСН
II	Хронический кардиоренальный синдром	Хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную ХПН	ХПН
III	Острый ренокардиальный синдром	Резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца (ОСН, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда)	Ишемия почек, острый гломерулонефрит
IV	Хронический ренокардиальный синдром	Хроническое заболевание почек, вносящее вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или в увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	Хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
V	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек, так и сердца	Сепсис, аутоиммунная патология

Патофизиологические механизмы

Нормальные кардиоренальные взаимоотношения представлены в виде гемодинамической модели, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику. Центральными звеньями этой модели являются РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты — НУП и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатиче-

ской нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов друг на друга могут приводить к появлению и сохранению сочетанных расстройств сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи. Более того, в этот порочный круг включается анемия, которая есть у многих пациентов с кардиоренальным синдромом, частота ее выявления повышается с увеличением функционального класса ХСН по NYHA, а уровень гемоглобина обратно пропорционален размерам левого желудочка сердца и выраженности ГЛЖ.

Важно помнить и о возможных ятрогенных причинах развития КРС. Неконтролируемое увеличение диуреза на фоне диуретической терапии может привести к гиповолемии и уменьшению преднагрузки, а применение вазодилататоров может вызывать гипотензию. Кроме того, НПВП, циклоспорин, иАПФ и БРА также могут вызывать снижение перфузии почек.

Диагностика кардиоренального синдрома

Биомаркеры

Ранняя диагностика кардиоренального синдрома позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда и предотвратить развитие кардиоренальной патологии. Однако клинические симптомы появляются только на поздних стадиях дисфункции, а повреждение клеток, развивающееся вследствие молекулярных изменений, манифестирует прежде всего экспрессией биомаркеров.

При кардиоренальном синдроме 1-го и 3-го типов выявление острого повреждения миокарда обычно не вызывает затруднений. В настоящее время ***НУП*** (BNP, NT-proBNP) являются признанными и используемыми маркерами ОСН и ОДХСН, а также независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности от любой причины, в том числе и среди пациентов с почечной недостаточностью. ***Тропонины*** используются в качестве чувствительных маркеров повреждения миокарда. Однако повышение уровней тропонинов наблюдается и у пациентов с ХБП без клиники ОКС, обусловленное, по-видимому, как снижением их клиренса, так и возможным повреждением миокарда в условиях уремии. Тем не менее повышение уровней тропонинов ассоциируется с увеличением смертности при ХБП и играет прогностическую роль при КРС 4-го типа. Также для раннего выявления повреждения миокарда можно использовать определение концентраций ***миелопероксидазы*** (маркера нарушения метаболизма кардиомиоцитов, окислительного стресса и воспаления) и ***провоспалительных цитокинов*** (фактор некроза опухоли а, интерлейкинов-1 и -6), способствующих повреждению и апоптозу кардиомиоцитов.

Непростой задачей является ранняя диагностика ОПП при КРС 1-го и 3-го типов, поскольку повышение креатинина сыворотки, которое в настоящее время является критерием диагноза ОПП, наблюдается на фоне уже развившегося повреждения почек. По современным представлениям, идеальный маркер КРС должен появляться на ранних стадиях заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, а также желательна возможность его использования для стратификации риска, классификации КРС и мониторирования эффективности терапии, а возможно, и в качестве терапевтических целей. Кроме того, такой маркер должен быть экономически доступным для применения в клинической практике. Наиболее ранним маркером, выявляемым в крови и моче пациентов с ОПП, является ассоциированный с ***нейтрофильной желатиназой липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL)***, появление которого опережает повышение уровня креатинина у пациентов на 48–72 ч. ***Цистатин С*** превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции, коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью в ЗПТ и госпитальной летальностью при операциях на сердце, при этом повышение уровня цистатина С в сыворотке крови является маркером снижения СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию. ***Молекула почечного повреждения (kidney injury molecule 1 — KIM-1)*** — белок, обнаруживаемый в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, является высокоспецифичным маркером ишемического ОПП, а повышение уровня провоспалительного цитокина ***интерлейкина-18 (IL-18)*** в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей. Экскреция лизосомального фермента **N-ацетил-b-d-*глюкозаминидазы (NAG)*** с мочой является чувствительным и ранним качественным и количественным маркером канальцевого повреждения.

Ранними маркерами почечного повреждения при 2-м типе КРС являются появление и нарастание МАУ и протеинурии, СРБ, повышенные уровни НУП, ГЛЖ, снижение ФВЛЖ и СКФ — другими словами, появление и персистирование факторов риска развития и прогрессирования хронической сердечной и почечной дисфункции.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП (КРС 4-го типа) ассоциируются с повышением плазменных уровней таких специфических биомаркеров, как ***тропонины, асимметричный диметиларгинин (ADMA), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI 1), гомоцистеин, НУП, СРБ, сывороточный амилоидный белок А, альбумин***, модифицированный ишемией, что свидетельствует о связи между хроническим субклиническим воспалением, прогрессированием атеросклероза и негативными сердечно-сосудистыми и почечными исходами.

Инструментальные методы диагностики кардиоренального синдрома

Применение многих современных визуализирующих методов исследования ограничено высоким риском развития нефропатии при использовании рентген-контрастных препаратов у пациентов с почечной дисфункцией. В настоящее время наиболее перспективными неинвазивными методами являются мультифотонная микроскопия почек, позволяющая изучать патофизиологические процессы при ОПП на клеточном уровне и оценивать эффекты проводимой терапии, а также фазовоконтрастная магнитно-резонансная томография, дающая возможность оценивать кровоток в сосудах почек. Перспективным представляется использование метода биоимпедансного векторного анализа в сочетании с определением некоторых биомаркеров, прежде всего NGAL и НУП, что позволит более точно определять степень гидратации и контролировать ее при проведении диуретической терапии.

Подходы к лечению кардиоренального синдрома

Многие специалисты склоняются к поливалентному подходу к лечению пациентов с кардиоренальным синдромом. Нужно отметить, что в большинстве клинических исследований, посвященных различным стратегиям лечения острой и хронической СН, острая почечная недостаточность, тяжелая почечная дисфункция, а иногда и ранее документированный диагноз ХБП являлись критериями исключения. Все это обусловливает ограниченность данных по этой проблеме и требует продолжения исследований в этом направлении.

Диуретики

Диуретики широко применяются в лечении пациентов с острой и хронической СН. Однако эффективность их у пациентов с кардиоренальным синдромом ограничена развитием резистентности и иногда нестабильной гемодинамикой. В то же время применение петлевых диуретиков может повышать риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений.

Антагонисты рецепторов вазопрессина

Антагонисты рецепторов вазопрессина в настоящее время считаются перспективными в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом. Селективная блокада V2-рецепторов способствует увеличению диуреза (преимущественно за счет воды) без сопутствующей активации РААС и симпатоадреналовой системы, гипотензии, гипокалиемии и стимуляции жажды.

Антагонисты аденозина

Антагонисты аденозина считаются перспективной группой препаратов, позволяющих повысить выживаемость почечной ткани, что теоретически может найти свое применение при кардиоренальном синдроме. Однако опыт клинического применения этих препаратов весьма ограничен. Так, антагонист А1-рецепторов KW-3902 продемонстрировал способность не только к сохранению почечной функции, но и к реверсии резистентности к диуретикам у пациентов с декомпенсированной СН и кардиоренальным синдромом.

Инотропные препараты

Несмотря на то, что фармакологическая инотропная терапия при острой и декомпенсированной хронической СН существенно улучшает клинический статус пациентов, серьезными факторами, ограничивающими ее применение, остаются проаритмогенный и проишемический эффекты. Но, несмотря на все их преимущества, терапевтическое окно при их применении остается достаточно узким и до сих пор нет четких рекомендаций по оптимальному дозированию препаратов этого класса, длительности лечения и оценке риска наступления нежелательных клинических исходов при их применении.

Антагонисты РААС

Сегодня окончательно не ясна роль ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона и антагонистов рецепторов к ангиотензину II в предотвращении возникновения кардиоренального синдрома. Представители этих классов препаратов рекомендованы на различных стадиях кардиоваскулярного и кардиоренального континуума, в том числе при ХСН, нефропатии различной этиологии, оказывают органопротекторный эффект и позитивно влияют на клинические исходы. Доказанным фактом является их позитивное влияние на выживаемость и риск повторных госпитализаций, связанных с ХДСН.

Кардиоренальные синдромы — это проблема не только кардиологов и нефрологов, для ее решения необходимо объединение усилий специалистов различного профиля, а также проведение больших, хорошо спланированных исследований, которые позволят лучше понять механизмы, оценить чувствительность и специфичность существующих методов ранней диагностики, а также разработать принципы эффективной профилактики и лечения этих тяжелых состояний.

3. ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепаторенальный синдром — функциональная ОПН у пациентов с выраженным нарушением функции печени и асцитом с неблагоприятным прогнозом. Механизм развития — почечная вазоконстрикция.

Выделяют ГРС 1 и 2 типа. ГРС 1 типа протекает с быстрой декомпенсацией, сывороточный уровень креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл (226 мкмоль/л). Без лечения или пересадки печени пациенты с ГРС 1 типа живут не более 2 недель. ГРС 2 типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Для ГРС 2 типа характерно медленное течение, почечная недостаточность выражена в меньшей степени (креатинин сыворотки не превышает 2,5 мг/дл).

Диагностические критерии:

- наличие острого или хронического заболевания печени с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией;
- отсутствие других причин ОПН (например, приема нефротоксичных препаратов, в том числе НПВП, бактериальной инфекции и др.);

• отсутствие желудочно-кишечной или почечной потери жидкости (например, рвота или диарея, обильный диурез);

• объем мочи менее 500 мл/сутки;

• отсутствие УЗИ-признаков обструкции мочевыводящих путей.

Лечение — симптоматическое. Из фармакологических средств препаратами выбора считают системные вазоактивные препараты (допамин, октреотид) и плазмозаменители (альбумин).

Без трансплантации печени летальность составляет 95 %.

Предлагаемые диагностические критерии почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) (уровень D — мнение экспертов):

• острое повреждение почек: увеличение сывороточного креатинина на 50 % от исходного или увеличение сывороточного креатинина на > 26,4 мкмоль/л за < 48 часов; ГРС 1 типа — специфическая форма ОПП;

• ХБП: клубочковая фильтрация < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев, рассчитанная с помощью MDRD6 формулы; ГРС 2 типа — специфическая форма ХБП;

• «острая-на-хроническую» болезнь почек (эмпирическое определение): увеличение сывороточного креатинина > 50 % от исходного уровня или увеличение сывороточного креатинина > 26,5 мкмоль/л в течение < 48 часов у пациентов с циррозом печени, у которых клубочковая фильтрация < 60 мл/мин в течение > 3 месяцев, рассчитанная с помощью формулы MDRD6.

4. НЕФРОПАТИИ ПРИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Системная красная волчанка — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Наибольшую опасность для жизни пациентов представляет поражение ЦНС и почек.

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 15–25 лет. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин.

Волчаночный нефрит (ВН) — наиболее серьезное органное поражение при СКВ, обнаруживаемое у 60 % взрослых пациентов и 80 % детей.

ВН определяется соответственно критериям ACR:

1) персистирующая протеинурия > 0,5 г/день;

2) и (или): 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей;

3) дополнительно: данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита.

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний должна проводиться у всех пациентов СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN/RPS (таблица 10).

Таблица 10 — Классификация волчаночного нефрита. Международной ассоциации нефрологов и нефропатологов *ISN*/*RPS*, 2003 г.

Класс	Морфологические критерии
Класс I	Минимальные изменения мезангиума
Класс II	Мезангиально-пролиферативный ВН
Класс III	Очаговый ВН (< 50 % пораженных клубочков) III A — активные поражения III A/C — активные и хронические поражения III C — хронические поражения
Класс IV	Диффузный ВН (> 50 % пораженных клубочков) Диффузно-сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G) IVA — активные поражения IV A\C — активные и хронические IV C — хронические
Класс V	Мембранозный ВН (одновременно могут быть изменения III и IV классов)
Класс VI	Нефросклероз без признаков активности

Клиническая картина ВН крайне разнообразна: от персистирующей минимальной протеинурии, не отражающейся на самочувствии пациентов и практически не влияющей на прогноз болезни, до тяжелейшего подострого (быстропрогрессирующего) нефрита с отёками, анасаркой, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью.

К особенностям волчаночного НС относят:

— редкость очень высокой протеинурии;

— меньшую выраженность гипопротеинемии и гипоальбуминемиии;

— частое сочетание с АГ и гематурией;

— меньшую склонность к рецидивированию, чем при хроническом ГН;

— умеренно повышенные уровни а2-глобулинов и холестерина.

Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным типом нефрита.

1. I или II класс, иммуносупрессивная и ГК-терапия не проводится. При протеинурии ≥ 0,5 г/24 ч и эритроцитурии назначаются ГК и азатиоприн.

2. III/IV, V класс, требуется агрессивная терапия ГК и иммунодепрессантами:

— 3-дневный курс пульс-терапии 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг в день) и последующее назначение ГК внутрь в дозах 0,5–1,0 мг/кг в день, снижение дозы при достижении эффекта.

— Циклофосфан: рекомендуется 2 режима назначения ЦФ при ВН:

1) «Высокие дозы» — ЦФ внутривенно по 500–1000 мг/м² поверхности тела + 6-метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев;

2) ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением азатиоприна или ММФ внутрь.

3. VI класс склероз более 90 % клубочков, требует подготовки к пересадке почки, а не иммуносупрессивной терапии.

При выявлении активного ВН должна назначаться *дополнительная терапия*:

1. Аминохинолиновые препараты (плаквенил) назначается в дозах от 200 до 400 мг в день.

2. При наличии протеинурии > 0,5 г/24 ч назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

3. При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови ≥ 100 мг/дл рекомендуется назначение статинов.

Индукционная терапия проводится в течение 3–6 месяцев. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве *поддерживающей терапии*: ММФ в дозах 1–2 г в день или азатиоприн 2 мг/кг в день в течение 6 месяцев.

Поражение почек при антифосфолипидном синдроме (таблица 10)

Таблица 10 — Особенности тромботического поражения сосудов почек при АФС

Локализация тромбоза	Клинические проявления
Почечная вена	ОПП, протеинурия, гематурия
Ствол почечной артерии	Реноваскулярная АГ, ОПП
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, АГ, ОПП
Мелкие внутрипочечные артерии, артериолы, капилляры	ТМА

Антифосфолипидный синдром — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся сосудистыми тромбозами и патологией беременности, которые обусловлены присутствием циркулирующих антифосфолипидных антител.

Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, средний возраст дебюта болезни — 31 год. Женщины болеют АФС в 4–5 раз чаще мужчин.

• **Вторичный АФС** чаще всего развивается при СКВ, реже — при других системных заболеваниях.

• **Первичный АФС** развивается в отсутствие какого-либо другого заболевания.

***Клинические критерии* АФС:**

1. Сосудистый тромбоз. Один или более эпизод тромбоза венозных, артериальных или мелких внутриорганных сосудов любой локализации, подтвержденный с помощью инструментальных методов или морфологически.

2. Акушерская патология:

• один или более эпизод необъяснимой гибели нормального плода после 10 недель беременности;

• одни или более преждевременные роды (нормальным новорожденным) до 34 недель беременности при явлениях преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности;

• три и более спонтанных аборта до 10 недель беременности.

***Лабораторные критерии*:**

• антитела к кардиолипину IgG и (или) IgM изотипов в средних или высоких титрах, выявляемые, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартизованного иммуноферментного метода;

• антитела к β2 GP 1 IgG и (или) IgM изотипов, выявляемые, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартизованного иммуноферментного метода;

• волчаночный антикоагулянт, выявляемый, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 недель стандартизованным коагулологическим методом.

Диагноз достоверного АФС устанавливают при наличии хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия.

АФС-ассоциированная нефропатия — нефропатия, обусловленная ТМА внутрипочечных сосудов (капилляров клубочков, артериол, артерий) у пациентов с циркулирующими антифосфолипидными антителами, которая приводит к развитию ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нарастающего нефросклероза.

Распространенность АФС-нефропатии составляет 25–63 % при первичном АФС, 32–68 % — при вторичном АФС у пациентов СКВ.

Основные симптомы АФС-нефропатии:

1. Артериальная гипертензия — умеренная или тяжелая. Основной механизм — активация РАС в ответ на ишемию почек.

2. Нарушение функции почек — раннее изолированное снижение СКФ.

3. Мочевой синдром — умеренная изолированная протеинурия. Возможно развитие НС. Менее чем у 50 % пациентов отмечается микрогематурия.

***Гистологические признаки АФС-нефропатии*:**

ТМА артериол и капилляров и/или:

• Фиброзная гиперплазия интимы артериол и междольковых артерий с сужением их просвета.

• Организующиеся тромбы с реканализацией или без нее.

• Фиброзная или фиброклеточная окклюзия сосудов.

• Фокальная атрофия коры.

• Зоны атрофии канальцев.

Цели терапии АФС-нефропатии:

• при остром течении — устранение тромботической окклюзии мелких внутрипочечных сосудов: назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов.

• при хроническом течении — профилактика рецидивов тромбообразования во внутрипочечном сосудистом русле для замедления прогрессирования почечного процесса: назначение оральных антикоагулянтов. Варфарин в дозах, обеспечивающих умеренный уровень антикоагуляции (целевое МНО 2,0–3,0);

• пациентам с СКВ при сочетании ВН с АФС-нефропатией назначаются ГК и цитостатики в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН;

• всем пациентам с АФС-нефропатией и наличием АФЛ, но без предшествующих тромбозов в анамнезе, назначают аспирин в низких дозах или гидроксихлорохин в виде монотерапии или в сочетании с антитромбоцитарными препаратами или непрямыми антикоагулянтами;

• всем пациентам с СКВ и АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия ВН следует назначать гидроксихлорохин;

• лечение артериальной гипертензии: обязательно использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II в комбинациях с другими гипотензивными препаратами;

• всем пациенткам с АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия патологии беременности в анамнезе, с момента констатации беременности следует назначать гепаринотерапию;

• пациенткам с АФС-нефропатией и привычным невынашиванием беременности (≥ 3 неуспешных беременностей) необходимо сочетать гепаринотерапию с низкими дозами аспирина.

В течение всей беременности необходимо мониторировать состояние функции почек, определяя скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина (проба Реберга). Расчетные методы определения СКФ не применимы во время беременности из-за существенной неточности: формула Кокрофта — Гоулта завышает СКФ примерно на 20 мл/мин, а MDRD занижает приблизительно на 10 мл/мин.

Системный склероз или ССД — гетерогенное заболевание, патогенез которого базируется на васкулопатии сосудов мелкого калибра, образования аутоантител, а также дисфункции фибробластов, приводящей к увеличению продукции экстрацеллюлярного матрикса.

Выделяют две формы поражения почек при ССД — острую и хроническую.

***Острая склеродермическая нефропатия**, или **СПК**,* характеризуется развитием ОПН и, как правило, умеренной или выраженной артериальной гипертензией с гиперренинемией. Для его описания также используется термин «истинная склеродермическая почка».

Патогенез СПК:

— вазоспазм почечных сосудов («почечный синдром Рейно»), приводящий к повреждению эндотелиальных клеток;

— пролиферативной васкулопатии преимущественно дуговых и интралобулярных почечных артерий с фибриновыми тромбами и фибриноидным некрозом данных сосудов;

— фиброз и уплотнение экстрацеллюлярного матрикса клубочков и канальцевого интерстиция, мукоидное набухание интимы сосудов и концентрическая гипертрофия интралобулярных артерий по типу «луковичной шелухи»;

— активация эндотелиальных (увеличение уровня циркулирующего эндотелеина-1 (ЕТ-1) и растворимой молекулы адгезии (sVCAM);

— поражение клубочков вторично и развивается вследствие ишемических изменений.

Диагностические критерии СПК:

1. Впервые возникшая артериальная гипертензия, определяемая как:

а) САД ≥ 140 мм рт. ст.;

б) ДАД ≥ 90 мм рт. ст. не менее двух раз в течение 24 ч;

в) увеличение САД ≥ 30 мм рт. ст;

г) увеличение ДАД ≥ 20 мм рт. ст.

2. Один из пяти следующих признаков:

1) увеличение уровня креатинина сыворотки на 50 % или более относительно базального уровня или 120 % или более от верхней границы нормы для данной лаборатории;

2) протеинурия 2 или более +;

3) гематурия 2 или более + или более 10 клеток в поле зрения;

4) тромоцитопения менее 100 тыс.;

5) гемолитическая анемия (в т. ч. обнаружение фрагментов эритроцитов, шистоцитов или ретикулоцитоз).

*В качестве возможного критерия также рассматривалось развитие гипертензивной энцефалопатии.

Хроническая склеродермическая нефропатия — малосимптомная патология, в основе которой лежит снижение почечного кровотока с последующим уменьшением СКФ.

Принципы лечения:

1. Агрессивная гипотензивная терапия СПК является основным методом предотвращения необратимых сосудистых повреждений.

2. Снижение АД следует достигать в сроки до 2–3 суток, но без выраженных колебаний его уровня. Резкое падение АД может привести к значительному снижению почечной перфузии и, как следствие, острому канальцевому некрозу.

3. У пациентов с нестабильными гемодинамическими показателями, предпочтение отдается короткодействующим препаратам.

4. Как только установлен диагноз СПК, незамедлительно следует назначать и ежедневно увеличивать дозу иАПФ до максимально переносимой (увеличение уровня креатинина после повышения дозы иАПФ не является основанием для отмены препарата или снижения его дозы).

5. Локаторы рецепторов ангиотензина II (БАР) менее эффективны, чем иАПФ.

6. При недостаточной эффективности монотерапии иАПФ, необходимо добавление к лечению гипотензивных препаратов других групп (блокаторов кальциевых каналов, моксонидин, нитропруссид и др.).

7. Применение неселективных β-блокаторов следует избегать.

8. Использование иАПФ в период, предшествовавший развитию СПК, не только не оказывает нефропротективного эффекта, но и ассоциировано с высоким риском терминальной почечной недостаточности и смерти пациентов.

9. Дополнительно рекомендовано использование илопроста — стабильного аналога простоциклина, обладающего вазодилятирующими и антиагрегантными свойствами. При внутривенном использовании ило-прост увеличивает почечный плазмоток, расширяя приносящую и выносящую артериолы.

10. Имеются отдельные клинические сообщения о положительном влиянии антагонистов рецепторов эндотелина (бозентана и ситаксентана) на восстановление почечной функции у пациентов ССД, в том числе находящихся на гемодиализе, при неэффективности иАПФ.

11. Использование антикоагулянтов в терапии СПК не изучалось.

12. Трансплантация почки может существенно улучшить прогноз и выживаемость пациентов с СПК и терминальной почечной недостаточностью. В связи с существующей возможностью восстановления почечной функции, операцию следует проводить не ранее чем через 18 месяцев после развития СПК.

Несмотря на значимое увеличение выживаемости пациентов с СПК с начала «эры» иАПФ, острая склеродермическая нефропатия является высоко фатальным проявлением ССД.

Поражение почек при системных васкулитах

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

В основе современной классификации СВ лежит калибр пораженных сосудов и учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения (таблица 11).

СВ относят к числу относительно редких болезней: заболеваемость составляет около 4,2 на 100 тыс. населения в год, однако в последнее время в мире отмечена тенденция к увеличению их распространенности.

Таблица 11 — Классификация СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.)

Васкулит с поражением сосудов крупного калибра — артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит); — гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия.
Васкулит с поражением сосудов среднего калибра — узелковый полиартериит; — болезнь Кавасаки.

Окончание таблицы 11

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра *Васкулиты ассоциированные с АНЦА:* — микроскопический полиангиит; — гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа — Строс). *Иммунокомплексные васкулиты:* — заболевания, ассоциированные с антителами к БМК (синдром Гудпасчера); — криоглобулинемический васкулит; — IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна — Геноха); — гипокомплементемический уртикарнй васкулит (анти-C1q васкулит).
Вариабельный васкулит — болезнь Бехчета; — синдром Когана.
Васкулит с поражением сосудов единственного органа — кожный лейкоцитокластический ангиит; — кожный артериит; — первичный васкулит центральной нервной системы; — изолированный аортит; — другие.
Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями — васкулит при СКВ; — ревматоидный васкулит; — саркоидный васкулит; — другие.
Васкулит, ассоциированный с определенными этиологичесими факторами — криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С; — васкулит, ассоциированный в вирусом гепатита В; — аортит, ассоциированный с сифилисом; — лекарственный иммунокомплексный васкулит; — лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит; — паранеопластический васкулит; — другие.

Заболевания, относящиеся к АНЦА-СВ, имеют единые морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение и прогноз (таблица 12).

К отличительным особенностям клинического течения **АНЦА-ассоциированного ГН** относят:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстропрогрессирующему течению (БПГН) со снижением СКФ более чем на 50 % в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.

Таблица 12 — Классификационные критерии АНЦА-СВ

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 %	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа — Строс)	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
	2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10 % от общего количества лейкоцитов
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения
	6. Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве
	Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85 % и специфичностью 99 %	
Микроскопический полиангиит	Классификационные критерии не разработаны	

Лабораторная диагностика АНЦА-СВ:

1. Основное значение имеет определение в сыворотке крови **АНЦА** методом непрямой иммунофлуоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к **протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО)**.

2. **Биопсия почки** (с обязательным применением иммунолюминисцентной микроскопии) позволяет подтвердить диагноз АНЦА-ГН при наличии фибриноидного некроза капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярного пролиферативного ГН с эпителиальными и (или) фибро- эпителиальными «полулуниями» в клубочках в сочетании с отсутствием иммунных депозитов в ткани почки.

Показаниями к диагностической биопсии почки являются:

• нефропатия неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией;

• острая или подострая почечная с симптомами ГН или с системными проявлениями.

Поражение почек (80 %) при УП (таблица 13) относится к прогностически неблагоприятным признакам, развивается вследствие вовлечения почечных артерий, редко клубочков почки, характеризуется:

1) умеренная протеинурия(< 3 г/сут);

2) микрогематурия;

3) злокачественная артериальная гипертензия с диастолическим давлением более 90 мм рт. ст, что сопровождается типичными изменениями сердца (левожелудочковая недостаточность), глазного дна (ретинопатия, отек дисков зрительных нервов), развитием гипертонической энцефалопатии.

4. При ультразвуковой допплерографии у 60 % пациентов выявляют изменения в артериях почек (прежде всего стеноз).

5. Ангиография позволяет обнаружить множественные микроаневризмы и стенозы отдельных участков артерий среднего калибра преимущественно в артериях почек, брыжейки, печени.

Таблица 13 — Классификационные критерии узелкового полиартериита (R.W. Lightfoot и соавт., 1990)

Критерий	Характеристика
1. Снижение массы	Потеря массы тела с начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания
2. Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
3. Боль в яичках	Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой и т.д.
4. Слабость или боли в голенях	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), мышечная слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей
5. Нейропатия	Мононейропатия, множественный мононеврит или полинейропатия
6. Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.	Артериальная гипертензия с уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст.
7. Повышение в крови уровня мочевины или креатинина	Мочевина более 40 мг/дл или креатинин более 15 мг/дл, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи
8. Инфицирование вирусом гепатита В	Наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови
9. Изменения при артериографии	Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
10. Данные биопсии	Инфильтрация нейтрофилами артерий мелкого или среднего калибра при биопсии
Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 86,6 %	

Поражение почек при ГВ (10–60 %) (таблица 14) обычно развивается после появления пурпуры, характеризуется:

1) бессимптомная изолированная микро- или макрогематурия;

2) очень редко развивается НС и артериальная гипертензия;

3) в большинстве случаев благоприятное течение, но может развиваться ХПН;

4) морфологические изменения в почках разнообразны: от минимальных изменений до тяжелого гломерулонефрита с «полулуниями». Поражение почек аналогично IgA-нефропатии;

5) важным признаком является увеличение концентрации **IgA** в сыворотке.

Таблица 14 — Диагностические критерии геморрагического васкулита (ГВ) (J. A. Miles и соавт., 1990)

Критерий	Определение
Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией
Возраст моложе 20 лет	Начало заболевания приходится на возраст моложе 20 лет
Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно развитие кишечного кровотечения)
Данные биопсии: обнаружение гранулоцитов	Инфильтрация гранулоцитами стенки артериол и венул
Требуется наличие не менее 3 из 6 признаков	

При артрите Такаясу (таблица 15) развивается **реноваскулярная АГ,** вследствие поражения аорты в области устьев почечных артерий или их основных стволов, что приводит к сужению просвета сосудов и ишемии почек.

Таблица 15 — Классификационные критерии артериита Такаясу (W.P. Arend и соавт., 1990)

Критерий	Характеристика
Возраст моложе 40 лет	Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет
«Перемежающаяся» хромота конечностей	Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении
Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
Разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст.	Разница систолического АД более 10 мм рт. ст. при его измерении на обеих плечевых артериях
Шум на подключичных артериях или брюшной аорте	Наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты
Изменения при ангиографии	Сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей (не связанное с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и др.)
Наличие любых 3 и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5 % и специфичностью 97,8 %	

Общие принципы лечения системных васкулитов

Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

• индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии;

• поддержание ремиссии при помощи длительной (0,5–2 года) терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии;

• лечение рецидивов.

Лечение пациентов с СВ должно проводиться врачами-ревматологами с привлечение специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремится к поддержанию нормальной массы тела.

Основные группы лекарственных препаратов:

1. Монотерапия ГК занимает основное место в лечении артериита Такаясу и ГКА, позволяя достичь ремиссии и поддерживать ее в большинстве случаев. Очень быстрый ответ на применение ГК может рассматриваться как диагностический признак ГКА и ревматической полимиалгии.

2. Пульс-терапия МП используется при неэффективности монотерапии ГК, в случаях с высокой активностью СВ, наличием поражения жизненно-важных органов и неблагоприятных прогностических признаков, в сочетании с инфузионной терапией ЦФ).

3. Комбинированная терапия циклофосфамидом и ГК показана при АНЦА-СВ, тяжелых формах ГВ, классическом УП, криоглобулинемическом васкулите, рефрактерном течении артериита Такаясу и ГКА.

— лечение ЦФ продолжается в течение 3–12 месяцев. Более длительный прием ассоциируется с высокой частотой побочных реакций, в первую очередь инфекционных;

— применение ЦФ в режиме пульс-терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций;

— при повышении сывороточного креатинина или в пожилом возрасте пациента используют более низкие дозы ЦФ;

— при назначении ЦФ внутрь доза должна быть снижена на 25–50 %;

— до начала и во время лечения ЦФ (через 7–9 дней после каждого в/в введения, 1 раз в 7 дней в начале приема внутрь) мониторируют лабораторные показатели безопасности и эффективности лечения: мочевой осадок, уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность АЛТ, АСТ;

— при уменьшении числа лейкоцитов менее $2{,}5\times10^9$/л, тромбоцитов менее 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов ЦФ;

— появление признаков геморрагического цистита является абсолютным противопоказанием для продолжения лечения.

Схемы назначения:

ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1–3, далее каждые 3 недели.

+

МП в/в 0,5–1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ по 1,25 мг на 25 % в месяц до достижения дозы ПЗ 20 мг/сутки, затем на 10 % каждые 2 недели до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

или:

ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии.

+

ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 25 % в месяц до достижения дозы 20 мг/сутки, затем на 10 % каждые 2 недели до 10 мг/сутки, в дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

4. Генно-инженерная анти-В-клеточная терапия РТМ (уровень доказательности А) применяется у пациентов с АНЦА-СВ:

— лечение РТМ при этих заболеваниях сопоставимо по эффективности с ЦФ, что сочетается с отсутствием доказательств увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений;

— в качестве препарата первого ряда назначение РТМ может быть предпочтительно в случаях, когда по различным причинам нежелательно назначение ЦФ;

— противопоказанием для назначения РТМ является наличие положительной внутрикожной туберкулиновой пробы, инфицирование вирусом гепатита В, значительное снижение содержания в сыворотке крови IgG, нейтропения.

— РТМ в/в 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 недель

5. Плазмаферез (уровень доказательности А) рекомендуется применять для лечения отдельных пациентов СВ с БПГН в качестве процедуры, улучшающей прогноз в отношении функции почек:

— сочетание стандартной патогенетической терапии и плазмафереза у пациентов СВ с тяжелым поражением почек снижает риск развития терминальной почечной недостаточности, но не улучшает общую выживаемость пациентов;

— выполняют 7–10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объёмом 4,5–5 % альбумина человека.

6. Азатиоприн в сочетании с ГК назначают:

— в качестве индукционной терапии при ГВ;

— в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата (МТ) при артериите Такаясу и ГКА;

— в качестве поддерживающего лечения после проведения индукционного курса при АНЦА-СВ, классическом УП, криоглобулинемическом васкулите;

— в период лечения АЗ ежемесячно мониторируют лабораторные показатели: число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2{,}5\times10^9$/л, тромбоцитов менее 100×10^9/л, повышении концентрации АЛТ/ АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов.

7. Лефлуномид может быть рекомендован при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения АЗ.

8. Метотрексат показан при рефрактерном течении артериита Такаясу и ГКА в сочетании с ГК.

9. Мофетила микофенолат назначают в качестве альтернативной терапии больным с рефрактерным или рецидивирующим течением СВ.

— установлены его ренопротективные свойства, может обладать определенными преимуществами при лечении СВ с поражением почек;

— ММФ 1–2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев. Сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ.

10. Нормальный иммуноглобулин человека назначают в/в 0,4–2 г/кг 1 раз/сутки, 3–5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Является вспомогательным средством при тяжелом поражении почек, развитии геморрагического альвеолита, в случаях присоединения серьезных инфекционных осложнений.

11. Другие лекарственные средства

Антимикробные (триметоприм/сульфаметоксазол) и **противовирусные препараты** (интерферон альфа, видарабин, ламивудин) могут иметь особое значение в лечении пациентов СВ с доказанным участием инфекционных факторов в развитии заболевания.

Поскольку системное сосудистое иммунное воспаление, как правило, сопровождается гиперкоагуляцией и вазоконстрикцией, важное значение в комплексном лечении пациентов СВ имеет использование лекарственных средств следующих групп:

• ***антиагреганты*** (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол);

• ***антикоагулянты*** (гепарин, варфарин);

• ***вазодилататоры***;

• ***ингибиторы АПФ***.

Профилактические мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений:

• *геморрагический цистит, рак мочевого пузыря (ЦФ*) — увеличение потребления жидкости (до 3 л в сутки) перед применением ЦФ и в течение 72 последующих часов; частое мочеиспускание; превентивное в/в введение 2-меркаптоэтансульфоната натрия (Месна);

• *пневмоцистная пневмония (ЦФ)* — триметоприм/сульфаметоксазол 400/80 мг в сутки или 800/160 мг через день.

• *токсический эффект метотрексата* — фолиевая кислота;

• *гастрит, язва желудка (ГК)* — блокаторы H_2-рецепторов гистамина или ингибиторы протонного насоса;

• *остеопороз (ГК)* — препараты кальция и витамина D, бисфосфонаты.

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ

В последнее время отмечается увеличение количества лекарственных поражений почек в результате расширения арсенала, количества назначаемых лекарственных препаратов. Исследования последних лет показывают, что 20–30 % случаев острого повреждения почек составляют лекарственные нефропатии.

Почки удаляют лекарства из организма как в неизменном виде, так и их метаболиты. Не связанные с белками плазмы крови вещества выводятся пассивной диффузией почечными клубочками. Гидрофильные метаболиты активно секретируются канальцами. Клетки почечного эпителия, особенно проксимального канальца, очень чувствительны к прямому токсическому эффекту некоторых лекарственных средств, попадающих в просвет канальцев путем клубочковой фильтрации и концентрирующихся здесь ввиду реабсорбции жидкости. Монооксигеназная система почек окисляет многие ксенобиотики, в результате образуются реактивные метаболиты, которые взаимодействуют с мебранами, ферментами, белками и могут вызывать их повреждение.

Механизмы лекарственного повреждения почек:

— прямое токсическое действие медикамента или его метаболита на эпителий проксимального канальца с развитием канальцевого некроза;

— гиперчувствительность с развитием иммунного воспаления гломерул, поражения сосудов и интерстиция;

— угнетение выработки простагландинов с последующим снижением клубочковой фильтрации.

Повреждения почек при действии лекарственных препаратов зависят от определенных условий: концентрации медикамента в крови, в почках и моче, СКФ и реабсорбции, pH мочи, длительности приема лекарственного вещества.

Факторы риска развития лекарственных нефропатий:

1) пациенты пожилого и старческого возраста;

2) низкая мышечная масса (сопровождается меньшим уровнем креатинина плазмы крови, ошибочно завышеннной СКФ);

3) женский пол (ассоциируется с меньшей мышечной массой, меньшим обьемом циркулирующей крови);

4) детский возраст, особенно новорожденные (в связи незрелостью почечной ткани);

5) наличие острой или хронической почечной патологии;

6) двусторонний стеноз почечных артерий, односторонний стеноз почечной артерии единственной почки;

7) гиповолемия любого происхождения (прием мочегонных препаратов, рвота, диарея и т. д.);

8) СН;

9) СД;

10) заболевания печени, сопровождающиеся гипербилирубинемией (повреждающее действие солей желчных кислот на почечные канальцы), гипоальбумиемией (повышение уровня несвязанного лекарственного вещества в плазме крови и повышение его токсичности);

11) полипрагмазия.

Классификация лекарственных нефропатий *(Волошинова Е. В., 2014)*

I. Острые повреждения:

А) преренальная азотемия;

Б) ренальные повреждения: — сосудистые;
— острый канальцевый некроз;
— острый интерстициальный нефрит;
— гломерулярные — вторичные ФСГС.

В) постренальная обструкция (внутриканальцевая).

II. Хронические повреждения.

А) хронический тубулоинтерстициальный нефрит;

Б) папилярный некроз, кальцификация сосочков, часто сочетается с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом.

III. Дизэлектролитэмии.

IV. Азотемия без нефропатии.

Острый интерстициальный нефрит

При диагностике ОПН лекарственного генеза острый интерстициальный нефрит выявляется в 25−30 % случаев почечных биопсий (J. A. Rossert E. A. Fischer, 2007).

Острый интерстициальный нефрит — острое, нередко обратимое поражение почек с наличием воспалительных инфильтратов (преимущественно лимфоцитарных) в почечном интерстиции.

В основе патогенеза ОИН лежит иммунная природа, так как выявлены иммунные комплексы, расположенные интерстиции почки и вдоль базальных мембран канальцев.

Клинико-лабораторные симптомы лекарственного ОИН:

1. Макрогематурия.
2. Олигурия.
3. Эозинофилурия.
4. Лейкоцитурия.
5. Эктраренальная симптоматика (лихорадка, макулопапулезная сыпь, артралгия).
6. Микрогематурия.
7. Умеренная протеинурия.
8. Почечная недостаточность (гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение уровня креатинина).

Диагностика лекарственного острого интерстициального нефрита:

1. Связь острого повреждения почек (ОПП) с приемом лекарственного препарата. Критерии ОПП основаны на уровне сывороточного креатинина (SCr) и объеме выделяемой мочи (RIFLE и AKIN).

ОПП определяется как:

• повышение SCr на ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или

• повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней;

• объем мочи < 0,5 мл/кг/час за 6 часов.

В биохимическом анализе крови выявляется повышение калия, вторичная гиперурикемия, повышение СРБ, гипоальбумиемия, гипопротеинурия, гиперхолестеринемия — при развитии НС. В общем анализе мочи: гематурия, лейкоцитурия, протеинурия до 1 г/л, при развитии НС — массивная протеинурия. Эозинофилурия — диагностический признак, указывающий на НПВП-нефропатию.

Инструментальные исследования при ОИН:

— УЗИ почек: увеличение размеров почек, повышение интенсивности УЗ-сигнала (выраженность итерстициального воспаления).

— Нефробиопсия — интерстициальное воспаление, тубулит, инфильтрат состоит из лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, плазматических клеток.

Лечение лекарственного ОИН:

1. Отмена препарата, вызвавшего лекарственное повреждение почек.
2. Назначение ГКС коротким курсом показано при ОПН, сохраняющейся более 7 дней с момента отмены препарата.
3. Антиагреганты (пентоксифиллин).

Контролируемых исследований по эффективности ГКС при лекарственном поражении почек не проводилось, рекомендации основаны на ретроспективном анализе. Влияние использования ГКС на формирование ХБП после ОИН не доказано.

Хронический интерстициальный нефрит

Хронический интерстициальный нефрит — прогрессирующее сморщивание почек с атрофией канальцев, макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция с последующим интерстициальным фиброзом.

Основные причины хронического интерстициального нефрита:

I. Лекарственные препараты:

НПВП и ненаркотические анальгетики.

Иммунодепрессанты (ингибиторы кальцинейрина.

Цитостатики (препараты платины).

Диуретики.

Китайские травы.

Препараты лития.

II. Обменные нарушения:

Гиперурикемия.

Гиперкальцемия.

Гипокалиемия.

гипероксалурия.

Клинические и лабораторные проявления:

— постепенное снижение клубочковой фильтрации с незаметным началом;

— полиурия;

— рефрактерная симптоматическая гипертензия;

— нефрогенная анемия в относительно ранней стадии ХПБ;

— нарушения концентрационной функции почек;

— скудный мочевой осадок (микрогематурия, «стерильная» лейкоцитурия, протеинурия до 1 г/с);

— протеинурия тубулярного типа за счет низкомолекулярных белков (альфа 1, бета 2-микроглобулины).

Основные почечные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Основные почечные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов

Лекарственные препараты	Почечные эффекты
НПВП	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит Острый тубулоинтерстициальный нефрит Снижение клубочковой фильтрации за счет угнетения синтеза почечных простагландинов

Окончание таблицы 16

Лекарственные препараты	Почечные эффекты
Аминогликозиды: пенициллины цефалоспорины фторхинолоны	Острый канальцевый некроз, олигурическая стадия почечной недостаточности Острый канальцевый некроз Острый канальцевый некроз Острый тубулоинтерстициальный нефрит
иАПФ	Снижение фильтрации за счет расширения выносящей артериолы
Диуретики (тиазиды, фуросемид)	Хронический калийпенический Тубулоинтерстициальный нефрит
Рентгенконтрастные вещества	Олигурическая ОПН за счет выраженной вазоконстрикции афферентной артериолы почечного клубочка; токсическое действие
Цитостатики	Внутриканальцевая обструкция кристаллами уратов, уролитиаз с обструкцией мочевыводящих путей
Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус)	Сужение афферентной артериолы Прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и тромбоциты Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
Сульфаниламиды	Внутриканальцевая обструкция кристаллами сульфаниламидов
Препараты 5-АСК	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
Китайские травы	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
Препараты лития	Дистальный почечный канальцевый ацидоз Прямой токсический эффект на клетки канальцев Повреждение интерстиция за счет гиперкальцемии

Лекарственная нефропатия на фоне приема НПВП

Разнообразные фармакологические эффекты НПВП обусловили широкое применение этой группы лекарственных средств при различных заболеваниях. Согласно литературным данным, в мире более 30 млн человек ежедневно принимают НПВП для снижения боли и интенсивности воспалительного процесса, из них 40 % составляют люди старше 65 лет. Из всех случаев ОПП 6–8 % обусловлены приемом НПВП. Длительное и бесконтрольное употребление НПВП приводит к развитию анальгетической нефропатии с развитием ХПН, в том числе терминальной, требующей проведения програмного гемодиализа или трансплантации почки.

Поражение почек развивается при приеме как неселективных НПВП, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Повреждение почек не зависит от путей введения лекарственного вещества. Развитие НПВП-нефропатии возможно как в первые дни лечения, так и в отдаленные сроки (месяцы). Возраст пациента — существенный фактор риска НПВП нефропатии: риск развития лекарственного повреждения почек на фоне приема НПВП у пациентов старше 65 лет возрастает в 10 раз.

Механизм повреждения почек при приеме НПВП

Синтез ЦОГ-1 в почках осуществляется независимо от процессов воспаления, и образующиеся простаноиды имеют большое влияние в поддержании гомеостаза и цитопротекции. Синтез ЦОГ-2 индуцируется воспалительными цитокинами, хемокинами и, следовательно, угнетение ЦОГ-2 оказывает терапевтический эффект, а ЦОГ-1 приводит к развитию побочных эффектов.

В последнее время доказано, что образование ЦОГ-2 может происходить и вне зависимости от процессов воспаления. Оба изофермента могут участвовать не только в патогенезе заболеваний, но и в поддержании нормальной функции многих органов и систем. Простаноиды имеют важное значение в поддержании нормальной функции почек, причем образование того или иного простагландина (ПГ) в разных отделах почки зависит в этих отделах от ЦОГ-1 или ЦОГ-2, что объясняет значительную регионарную гетерогенность простаноидов в почке, и возможно разный механизм при котором оба изофермента оказывают влияние на функцию почек и сердечно-сосудистую систему.

В почках в основном происходит образование ПГ Е2, который играет существенную роль в поддержании нормального почечного кровотока, клубочковой фильтрации, высвобождении ренина, экскреции натрия, калия. Для ПГ не существует клеточных депо, их синтез происходит по «требованию» в результате высвобождения арахидоновой кислоты под действием различных стимулов — активации вазоконтрикторов (ангиотензина, норадреналина, эндотелиина, вазопрессина), при гипоксии, ишемии. Ангиотензин особенно способствует сужению как афферентных, так и эфферентных артериол, что приводит к выраженным нарушениям почечной функции. Образующиеся ПГ препятствуют вазоконстрикторному действию норадреналина и ангиотензина.

Применение НПВП ведет к увеличению синтеза вазоконстрикторных лейкотриенов и снижению синтеза вазодилятирующих ПГ, что приводит к значительному снижению почечного кровотока, развитию ишемии почек, активации провоспалительных и фиброгенных хемокинов, факторов роста.

Влияние НПВП на почечную гемодинамику зависит от уровня натрия. В условиях сниженного потребления натрия экспрессия ЦОГ-2 повышается с образованием ПГ, способствующих высвобождению ренина, который в свою очередь повышает активность ангиотензина, альдостерона, увеличивается реабсорбция натрия и воды, тем самым восстанавливается внутрисосудистый гомеостаз. Как только достигается гомеостаз экспрессия ЦОГ-2 уменьшается. Поэтому применение ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с низкосолевой диетой (ХСН, ЦП, ХПН, длительная дегитратация, пожилые пациенты, одновременное назначение нескольких диуретиков) приводит к ухудшению почечной функции, снижению почечного кровотока, СКФ, повышению АД.

Арахидоновая кислота и ПГ I2 стимулируют синтез ренина. При назначении НПВП формируется гипоренинемический гипоальдостеронизм, что в конечном итоге приводит к гиперкалиемии. Дисбаланс электролитов может явиться причиной «почечных» аритмий.

При НПВП-нефропатии отсутствуют характерные гистологические признаки поражения какого-либо отдельного сегмента почек: у одного пациента находят изменения в канальцах, интерстиции, клубочках (при развитиии НПВП нефропатии и НС).

Факторы, предрасполагающие к ухудшению функции почек при приеме НПВП представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Факторы, предрасполагающие к ухудшению функции почек под действием НПВП

Снижение объема циркулирующей крови	Кровопотеря Передозировка диуретиков Диарея Септический шок
Отечный синдром	НС ХСН Декомпенсированный цирроз печени
Поражение почек любого генеза	Хронический гломерулонефрит Стеноз почечных артерий Инфекция мочевыводящих потей Поликистозная болезнь почек Лекарственные нефропатии ХПН
Другие факторы	Преэклампсия Хирургические вмешательства Пожилой возраст

Клинические проявления НПВП-нефропатии:

1. Острая обратимая «вазомоторная» почечная недостаточность характеризуется нарушением почечной гемодинамики в результате снижения синтеза вазодилятирующих ПГ, особенно у пациентов со снижением почечного кровотока (СН, ЦП, лечение диуретиками). Ишемия почек приводит к снижению гидростатического давления в клубочках и развитию ОПП. Протеинурия, гематурия, внепочечные симптомы не характерны. При отмене препарата восстановление функции почек происходит достаточно быстро.

2. Задержка натрия, калия, воды особенно часто развивается у пациентов с АГ, циррозом печени, существующей почечной недостаточностью, ХСН.

3. ОИН с развитием ОПП или без. Клиника ОИН развивается через несколько месяцев после приема НПВП (2–18 мес). У 10 % пациентов есть внепочечные проявления, такие как лихорадка, артралгия, сыпь. Восстановление почечной функции при отмене препарата идет более длительно.

4. Хроническое поражение почек с развитием хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) — анальгетическая нефропатия.

5. Нефротический синдром с/без ИН, с/без ПН. Развивается у 70 % пациетов. Описаны случаи развития мембранозного гломерулонефрита с НС у пациентов, принимавших диклофенак в течение 45 дней.

6. Папилярный некроз.

7. Снижение эффективности лекарственных средств — антигипертензивных, мочегонных. За счет задержки натрия, жидкости, снижение синтеза вазодилятирующих ПГ происходит снижение активности антигипертензивных препаратов, диуретиков. Некотролируемая гипертония — один из ранних признаков поражения тубулоинтерстиция на фоне приема НПВП.

Хроническое поражение почек при приеме НПВП — анальгетическая нефропатия

Развитие анальгетической нефропатии связывают с длительным (не менее года) приемом НПВП. Наибольшую опасность представляют группы пациентов с так называемыми хроническими болевыми синдромами — головная боль, мигрень, суставные боли, синдром боли в нижней части спины, постоянные боли в животе, особенно частые в пожилом и старческом возрасте. Привычка купировать их приемом НПВП в дальнейшем сопровождается и профилактическим приемом.

Бесконтрольный прием, доступность НПВП (безрецептурный отпуск) в конечном итоге приводит к развитию тяжелого повреждения почек. Наиболее опасны анальгетические смеси, содержащие кофеин и (или) кодеин, так как обуславливают развитие психической зависимости за счет временного повышения работоспособности и улучшения настроения.

Ранние клинические проявления анальгетической нефропатии:

1) жажда, полиурия;

2) снижение относительной плотности мочи;

3) мочевой синдром — микрогематурия, макрогематурия, лейкоцитурия, протеинурия до 1г/с;

4) трудноконтролируемая АГ, которая предшествует мочевому синдрому и ХПН;

5) почечный канальцевый ацидоз, который проявляется мышечной слабостью, судорогами, нефролитиазом, кальцификацией почечных сосочков, остеодистрофией;

6) вторичная гиперурикемия.

Клинические ориентиры, позволяющие заподозрить анальгетическую нефропатию.

Выявить ее можно при тщательном прицельном уточнении лекарственного анамнеза (о котором пациент может умолчать), а также ориентируясь на признаки «большого» анальгетического синдрома (таблица 18).

Таблица 18 — «Большой» анальгетический синдром

Общие признаки	Преждевременное старение Злостное курение Злоупотребление алкоголем, седативными препаратами Ипохондрический тип личности Синдром хронических болей
Сердечно-сосудистая система	АГ Ранний быстро прогрессирующий распространенный атеросклероз
Желудочно-кишечный тракт	Язва желудка, двенадцатиперстной кишки (особенно с повторными кровотечениями) Умеренное повышение активности ферментов холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза)
Почки и мочевыводящие пути	«Стерильная» лейкоцитурия Микрогематурия Склонность к рецидивированию, инфекция мочевыводящих путей Злокачественные опухоли мочевыводящих путей
Система крови	Анемия (железодефицитная, макроцитарная) Лейкопения

Диагностика анальгетической нефропатии:

1. Общий анализ крови: анемия, лейкопения.

2. Биохимический анализ крови: повышение креатина, калия, вторичная гиперурикемия.

3. Общий анализ мочи: проба Зимницкого — скрининговое обследование при подозрении на анальгетическую нефропатию. Характерно снижение относительной плотности мочи. Пробу Зимницкого необходимо проводить у всех пациентов с хроническими болевыми синдромами, депрессией и «привычной» бессоницей.

Мочевой синдром:

— микрогематурия, умеренная протеинурия до 1 г/с;

— асептическая лейкоцитурия;

— макрогематурия — признак некроза почечных канальцев, стойкая макрогематурия требует исключения карциномы мочевыводящих путей, особенно часто развивающейся у курильщиков;

— лейкоцитурия — чаще «стерильная», но может также быть связана с инфекциями мочевыводящих путей, которые развиваются часто у пациентов с НПВП-нефропатией.

Инструментальные методы диагностики при ХТИН

При выполнении УЗИ почек выявляется уменьшение в размерах, неровность, волнистость контуров, отсутствие в дифференциации коркового и мозгового вещества, кальцинаты в них.

При КТ без контрастирования характерна кальцификация почечных сосочков. Цистоскопия выявляет характерную пигментацию треугольника мочевого пузыря.

Критерии диагноза анальгетической нефропатии

Большие:

1. Ежедневный прием анальгетиков в течение более чем 1 года.

2. Уменьшение обьема почек, неровность их контуров, кальцинаты в мозговом веществе при УЗИ или КТ.

Малые:

1. Наличие любого хронического болевого синдрома.

2. Язва желудка и 12 п-к. в анамнезе.

3. Депрессия, склонность к ипохондрии.

4. Клинические признаки хронического ТИН.

5. «Стерильная» лейкоцитурия.

Лечение анальгетической нефропатии

У пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, добиться отмены НПВП трудно. Ведется разработка препаратов, которые будут предупреждать развитие НПВП-нефропатии.

Клинические исследования проходят препараты, способные ингибировать одновременно ЦОГ и 5-ЛОГ, в результате чего происходит сбалансированное снижение как вазоконстрикторных лейкотриенов, так и вазодилятирующих ПГ. Ликофелон — препарат подавляющий активность ЦОГ и 5-ЛОГ, обладает анальгетическим, антипиретическим, антиагрегационным действием. Данный препарат широко не применяется, так как требует дальнейших клинических испытаний.

Применение синтетического аналога ПГ Е1 мизопростола для предупреждения поражения почек при НПВП, оказалось безуспешным, так как в обычных дозах не создается эффективная концентрация вазодилятирующего ПГ в почках.

Одним из путей снижения НПВП-нефропатии явилось применение нового класса лекарственных средств, которые помимо наличия НПВП являются донаторами оксида азота. NO- напроксен, NO-аспирин, NO-диклофенак. Исследования показали, что оксид азота препятствует вазоконстрикторному эффекту тромбоксана и способствует вазодилятации, что сохраняет почечный кровоток и СКФ, также предупреждает снижение концентрации простациклина. Использование пентоксифиллина обосновано с целью улучшения состояния почечного микроциркуляторного русла, однако эффективность препарата в больших контролируемых исследованиях не изучалась. ГКС при анальгетической нефропатии показаны при быстром прогрессировании почечной недостаточности. При терапии вторичной АГ препаратами выбора являются АК. Использование иАПФ, БРА ограничено электролитными нарушениями, гиперкреатинемией, нефропротекторные свойства указанных групп препаратов у пациентов с анальгетической нефропатией не доказаны.

При развитии терминальной почечной недостаточности проводится заместительная терапия — гемодиализ, трансплантация почки.

Поражение почек при приеме других групп лекарственных препаратов

В последнее время актуальна проблема развития хронического ТИН на фоне приема китайских трав. Данные сборы популярны среди населения и применяются для лечения ожирения, в качестве иммуномодуляторов. На фоне приема сборов развивается быстро прогрессирующая и переходящая в терминальную стадию почечная недостаточность. Особого внимания требуют сборы китайских трав, содержащие аристолохиевую кислоту. Клинические особенности: выраженная почечная недостаточность, развитие значительной канальцевой дисфункции, умеренная протеинурия, глюкозурия, АД часто остается нормальным.

При биопсии почек выявляют выраженный фиброз тубулоинтерстиция, атрофию канальцев, кроме того при биопсии почек и слизистой оболочки уретры часто выявляют клеточную атипию. Пациенты употребляющие китайские травы имеют высокий риск развития карциномы мочевыводящих путей.

Антибиотики (таблица 19)

Таблица 19 — Нежелательные реакции на антибиотики, проявляющиеся поражением почек или мочевыводящих путей

Нежелательные реакции	Антибиотики, наиболее часто вызывающие НР	Известные факторы риска развития НР
Острый тубулярный некроз	Аминогликозиды	Пожилой возраст, почечная недостаточность
Почечная недостаточность	Аминогликозиды Тетрациклины	См. ниже
Интерстициальный нефрит	Цефалоспорины Полусинтетические пенициллины	Гиперчувствительность к бета-лактамам
	Сульфаниламиды	Гиперчувствительность к сульфаниламидам
Лекарственно-индуцированный гломерулонефрит	Ампициллин Сульфаниламиды	
Лекарственно-индуцированный цистит	Карбенициллин	
Кристаллурия	Нитрофурантоин Сульфаниламиды Ко-тримоксазол	Кислая реакция мочи

Нефротоксичность антибиотиков чаще связана с их влиянием на механизмы транспорта, концентрирования и экскреции. Антибиотики могут поражать любую часть нефрона и любую область почки.

Механизм повреждающего действия:

— прямое токсическое действие на клетки почечных канальцев, с последующим развитием некроза;

— возможно прямое токсическое действие на клубочек;

— повреждения клубочков и интерстиция в результате иммунологических механизмов.

Аминогликозиды

Аминогликозиды (АГ) относятся к препаратам наиболее часто вызывающим поражение почек.

Патогенез нефротоксичности связан с переносом и накоплением аминогликозидов клетками проксимальных канальцев. АГ захватываются клетками посредством пиноцитоза, затем перемещаютя в лизосомы и накапливаются там в больших количествах. В случае превышения повышающей пороговой концентрации препарата лизосомы переполняются, разбухают, нарушается целостность лизосомальной мембраны, в результате чего в цитозоль выходит большое количество ферментов, токсинов, АГ, что приводит к гибели клетки. Наиболее нефротоксичными являются неомицин, гентамицин, тобрамицин, канамицин. Амикацин характеризуется менее выраженной нефротоксичностью.

Факторы риска, повышающие токсическое действие АГ на почки

1) повторное введение аминогликозидов в течение нескольких дней или недель;

2) пожилой возраст (> 65 лет);

3) нарушения функции почек;

4) сепсис и гиповолемия;

5) СД;

6) одновременное применение других нефротоксических препаратов.

С целью предупреждения развития повреждения почек на фоне приема АГ необходимо:

1) применение данной группы препаратов в течение как можно более короткого времени;

2) при возможности использование ингаляционных форм препаратов;

3) однократное введение суточной дозы препарата. АГ характеризуются длительным постантибиотическим эффектом, что позволяет увеличивать интервал дозирования при сохранении эффективности препарата, снижении его токсичности. Однократное использование суточной дозы аминогликозидов как правило хорошо переносится, но болюсного введения аминогликозидов необходимо избегать. При однократном введении высокой суточной дозы амиогликозидов продолжительность инфузии должна превышать 60 минут, чтобы избежать нежелательных явлений, например, нейромышечной блокады;

4) при проведении длительных курсов терапии АГ необходимо проводить лекарственный мониторинг (определение концентрации аминогликазидов в крови).

Цефалоспорины

На нефротоксический эффект цефалоспоринов (ЦФСП) впервые обратили внимание при совместном приеме с аминогликозидами. В отношении

цефалоридина достоверно установлено, что препарат вызывает дегенерацию и некроз клеток проксимальных канальцев. ЦФСП 2–4 поколений (за исключением цефтазидима) гораздо менее нефротоксичны, чем предшествующие препараты. Факторами риска развития нежелательных реакций со стороны почек являются высокие концентрации препаратов (более 6 г/с), наличие сопутствующей патологии со стороны почек, совместный прием с аминогликозидами.

Амфотерицин В

Широкое применение цитостатической и иммуносупрессивной терапии обуславливает рост системных грибковых инфекций. Амфотерицин В обладает широким спектром фунгицидного действия в отношении многих инвазивных системных микозов, но в тоже время часто оказывает токсическое действие на почки. При использовании препарата также наблюдаются тромбофлебиты, электролитные нарушения, гипопластическая анемия, лихорадка, озноб, гипотензия.

Нефротоксическое действие амфотерицина характеризуется следующими механизмами:

— прямое токсическое действие на мембраны клеток канальцев и клубочков;

— ишемическое повреждение — препарат вызывает спазм приносящей артериолы;

— в канальцах нарушается способность концентрировать мочу, развивается почечный канальцевый ацидоз, увеличивается потеря калия и магния с мочой, снижается клубочковая фильтрация, приводя к азотемии. Также характерно снижение синтеза эритропоэтина.

Контраст-индуцированная нефропатия (таблица 20)

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) — ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата (РКП), при исключении других альтернативных причин. Встречается у 1–2 % пациентов в общей популяции.

В течение последних лет значительно увеличилось применение рентгенконтрастных препаратов (РКП) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур.

Механизмы повреждения почек

1) нарушение почечной гемодинамики (вазоконстрикция с медуллярной ишемией);

2) прямое токсическое действия РКП на эпителиальные клетки канальцев;

3) агент-специфическая химическая токсичность.

Таблица 20 — Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии

Факторы риска КИН, связанные с особенностями пациента	Факторы риска КИН, связанные с лучевой процедурой
Возраст более 75 лет	Большой объем РКП
Заболевания почек в анамнезе (альбуминурия / протеинурия, стойкие изменения мочевого осадка, изменения почек при УЗИ, КТ	Повторное введение РКП в течение 24 ч или многократно в течение нескольких дней
Множественная миелома	Внутриартериальное введение
Анемия	Применение высоко осмолярных РКП
Прием нефротоксичных препаратов	Осложнения при предыдущем применении

Клиника

Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов.

Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24–48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, достигает максимума через 3–5 дней, возвращается к исходному уровню через 7–10 дней, но может сохраняться до 3 недель. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8–35 % госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования.

Диагностика

КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

• повышение креатинина сыворотки (SCr) на ≥2 6,5 мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов; или

• повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется его наименьшее значение в течение последних 3 месяцев.

Профилактика

1. Выявление пациентов группы риска.
2. Оценка степени риска/пользы при выборе метода исследования.
3. Коррекция модифицируемых факторов риска КИН.
4. Проведение профилактических мероприятий.

РКИ не должно проводиться у пациентов с циркуляторным коллапсом, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, электролитными нарушениями (особенно при гипомагнезиемии) до тех пор, пока не будет скорректирован гемодинамический статус и уровень электролитов в сыворотке крови.

Лекарственные препараты с прямой нефротоксичностью (циклоспорин А, аминогликозиды, амфотерицин, цисплатин), препараты, ингибирующие локальные эффекты вазодилатации простагландинов (НПВП), а также потенциально нефротоксичные препараты делают почку более уязвимой к нефротоксичным РКП и должны быть отменены. Пациенты с СД,

принимающие метформин, относятся к группе высого риска КИН. иАПФ также повышают риск развития КИН.

Проведение профилактических мероприятий:

А) Адекватная гидратация перед процедурой исследования с РКП является наиболее простой превентивной мерой. Расширение внутрисосудистого объема может быть достигнуто пероральным прием жидкости или внутривенной инфузией растворов хлорида натрия или бикарбоната натрия. Если нет противопоказаний, пациентам с низким риском КИН разрешается свободное потребление жидкости. Рекомендован прием 500 мл воды или напитков перед и 2500 мл в течение последующих 24 часов после рентгенконтрастного исследования. Внутривенный способ проведения гидратации является преимущественны. Используется 0,9 % раствора натрия хлорида в дозе 1 мл/кг/ч в течение 24 часов, начало введения за 12 часов до применения РКП. С целью снижения уровней pH-зависимых свободных радикалов кислорода в канальцевой жидкости необходимо применение изотонического раствора натрия бикарбоната.

Б) Краткосрочное применение высоких доз статинов при ангиографии коронарных и периферических артерий, чрезкожной коронарной реваскуляризации (аторвастатин 80 мг за 12 часов до вмешательства и 40 мг после).

Не рекомендуется использовать с профилактической целью удаления РКП интермиттирующий гемодиализ или гемодиафильтрацию. Нет никаких доказательств, что диализ защищает пациентов от развития КИН.

6. НЕФРОПАТИИ БЕРЕМЕННЫХ

Нефропатия беременных, или гестоз, это осложнение беременности, развивающееся после 20-й недели беременности. В основе данного осложнения лежит генерализованный сосудистый спазм с нарушением перфузии и расстройством функции жизненно важных органов и систем (ЦНС, почек, печени и фетоплацентарного комплекса) с развитием полиорганной недостаточности.

Эпидемиология

За последние годы частота гестоза увеличилась и варьирует от 7 до 22 %. Гестоз остается основной причиной перинатальной заболеваемости (64–78 %) и смертности (18–30 %). В структуре причин материнской смертности в РФ гестоз стабильно занимает 3-е место (от 11,8 до 14,8 %).

Классификация

В 1996 г. на Всероссийском пленуме акушеров-гинекологов были приняты термин «гестоз» и классификация, включающая 4 клинические формы гестоза:

- водянка беременных;
- нефропатия беременных легкой, средней и тяжелой степени тяжести;

- преэклампсия;
- эклампсия.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) II блок раздела акушерства носит название «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде».

Гестоз также подразделяют на *чистый и сочетанный*. *Чистый* — это осложнение, возникающее у женщин со здоровыми почками, как правило, в III триместре беременности и проходящее после ее окончания. Проявляется протеинурией, отеками и гипертензией, причем возможны как моно- так и полисимптомный варианты. С*очетанный* — развивается у беременных с наличием уже ранее существовавшего гломерулонефрита, пиелонефрита и других заболеваний почек, а также при артериальной гипертензии, при пороках сердца особенно аортальной недостаточности, протекающей с повышенным артериальным давлением. Такой гестоз еще называют вторичным. Особенностями сочетанного гестоза является раннее начало заболевания (до 20 недель беременности) и более тяжелое течение, по сравнению с чистыми формами.

Этиология

Этиология гестоза зависит от двух основных факторов:

1) плацентарного фактора;

2) материнского фактора.

Плацентарный фактор — известно, что развитие гестоза начинается после формирования и функционирования плаценты. Плацентарный фактор связан с неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии матери, что приводит к недостаточной перфузии плаценты с последующей ишемией. На этом этапе начинается выработка вазоактивных веществ (медиаторов и маркеров воспаления, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов), выполняющих компенсаторную функцию, со временем приводящих к нарушению целостности эндотелия сосудов, с переходом этих веществ в сосудистое русло матери и дальнейшим развитием сосудистой дисфункции в материнском кровотоке, что выражается полиорганной недостаточностью у матери. Вследствие плацентарной ишемии и опосредованного цитокинами оксидативного стресса увеличивается содержание липопротеидов низкой плотности, что способствует накоплению триглицеридов в эндотелии, что еще более усугубляет процесс повреждения эндотелия.

Материнский фактор включает имеющиеся у матери экстрагенитальные заболевания (АГ, заболевания почек, нарушение жирового обмена, СД и др.), которые имеют непосредственное отношение к повреждению эндотелия. Из материнских факторов следует также отметить повышенный уровень гомоцистеина, продукта превращения незаменимой аминокислоты-метионина. Избыток гомоцистеина накапливается в крови и обладает

токсическим влиянием на эндотелиальную клетку. Во время нормально протекающей беременности уровень гомоцистеина снижается. При дефиците витаминов группы В и фолиевой кислоты, а также у курящих женщин, при сидячем образе жизни, СД и почечной патологии, нарушении метаболизма метионина уровень гомоцистеина растет.

Патогенез

Обязательным компонентом патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий, или внутренняя клеточная выстилка сосудов, обеспечивает целостность сосудистой стенки и селективную проницаемость для различных субстанций между внутрисосудистым и интерстициальным пространством, что обеспечивается определенным строением эндотелия. Пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции является гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы. Локальное повреждение эндотелия приводит к выделению токсического эндотелина, уменьшению синтеза вазодилятаторов, клеточных дезагрегантов (брадикинина, простациклина). Повреждение эндотелия повышает его чувствительность к вазоактивным веществам, гиперкоагуляции и генерализованному вазоспазму, что выражается в гипоксии и ишемии жизненно важных органов. Маркерами эндотелиальной дисфункции являются вещества, синтезируемые эндотелием или являющиеся элементами эндотелия. Это фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбоксан А2, фибронектин. Как известно, повышение фактора Виллебранда и фибронектина отвечает за развитие гиперкоагуляции и рост тромбогенных свойств эндотелия. В свою очередь уровень простациклина, который обеспечивает антиагрегантную и сосудорасширяющую функцию, снижается. Также снижается уровень оксида азота, который при нормально протекающей беременности имеет тенденцию к росту и обладает расслабляющим действием на сосуды. Повышается уровень эндотелина, мощного вазоконстриктора, обнаруживаются антифосфолипидные антитела, которые оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов. Исследование этих факторов позволяет оценить степень сосудистого повреждения и остается перспективным направлением в изучении гестоза.

В последнее время появились исследования, направленные на изучение значения медиаторов эндотелиальной дисфункции, которые вырабатываются при повреждении целостности эндотелия, что достаточно информативно для определения тяжести и исхода гестоза. Это про- и противовоспалительные цитокины, на основе которых возможно установить тяжесть и степень системного воспалительного ответа сосудистой системы, ФНО-альфа, интерлейкины, молекулы межклеточной адгезии, система мононуклеарных фагоцитов (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты), количественные показатели которых растут пропорционально тяжести гестоза.

Патоморфологические процессы в почках

Происходит снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, повышение концентрации сывороточного креатинина; повышается проницаемость для белка, задерживается натрий и вода. Ишемизированная почка начинает в большом количестве продуцировать вазопрессорные вещества, что усиливает периферическую вазоконстрикцию и артериальную гипертензию. Снижение продукции альдостерона и спазм артериальных сосудов приводят к повышенной проницаемости сосудистой стенки и выходу жидкости из сосудистого русла в межтканевое пространство Следствием этого являются уменьшение ОЦК гиповолемия и отеки. Постепенно нарушаются все основные функции почек: фильтрационная, концентрационная, резорбционная, водо-выделительная, гормональная и регуляторная. Нарастает протеинурия.

Факторы, предрасполагающие к гестозу:

1. Женщины с хроническими стрессами (психосоциальный стресс), утомлением, что свидетельствует об инертности ЦНС и слабой адаптационной способности.

2. Наследственная предрасположенность: наличие гестоза по материнской линии, врожденная и приобретенная недостаточность системы нейроэндокринной регуляции приспособительных реакций (гипотрофия в антенатальном периоде), аллергические и иммунологические реакции, общий генитальный инфантилизм, а также возраст до 17 лет. Сюда же стоит отнести предрасположенность генов «кандидатов» к тромбофилическим осложнениям (мутация цистатион-бета-синтетазы, гена протромбина G20210).

3. Беременность на фоне заболеваний: сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ревматические пороки сердца), нарушения деятельности желез внутренней секреции (СД, гипертиреоз), почек (нефрит, пиелонефрит), гепатобилиарной системы (гепатит, холецистит), вегетососудистая дистония, ожирение.

4. Женщины, перенесшие гестоз в течение предыдущих беременностей.

5. Хронические интоксикации (курение и др.) и инфекции.

6. Экологические факторы (хроническая гипоксия, плохое питание).

Клиническая картина

Несмотря на многообразие клинических проявлений, ни одного патогномоничного симптома гестоза не существует.

Водянка беременных проявляется стойкими отеками и является самым ранним симптомом гестоза. Различают:

- скрытые отеки (патологическая прибавка массы тела на 226,8 г и более за 1 неделю);
- явные (видимые) отеки, различающиеся по степеням:
  - I степень — отеки нижних конечностей;
  - II степень — отеки нижних конечностей и живота;

• III степень — отеки нижних конечностей, стенки живота и лица;

• IV степень — анасарка.

В 88–90 % случаев водянка беременных переходит в следующую стадию гестоза — *нефропатию беременных.* Нефропатия беременных характеризуется триадой симптомов:

➢ отеки — общее и чрезмерное накопление жидкости в тканях после 12-часового отдыха в постели;

➢ артериальная гипертония — повышение систолического АД на 30 мм рт. ст. от исходного, а диастолического АД — на 15 мм рт. ст. от исходного и выше;

➢ протеинурия.

Преэклампсия беременных характеризуется присоединением следующих симптомов:

➢ головной боли различной локализации;

➢ ухудшения зрения;

➢ болей в правом подреберье или эпигастрии;

➢ тошноты, рвоты;

➢ снижения слуха, речевых затруднений;

➢ чувства жара, гиперемии лица, АГ;

➢ затрудненного носового дыхания, заложенности носа;

➢ кожного зуда;

➢ сонливости либо, наоборот, состояния возбуждения;

➢ покашливания, осиплости голоса, тахипноэ;

➢ плаксивости, неадекватности поведения, двигательного возбуждения.

Наиболее тяжелой стадией гестоза является *эклампсия,* характеризующаяся судорожными припадками.

Классическими осложнениями гестоза являются:

➢ острая почечная недостаточность;

➢ дыхательная недостаточность;

➢ отслойка сетчатки;

➢ преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;

➢ HELLP-синдром;

➢ острый жировой гепатоз беременных;

➢ кровоизлияние в мозг;

➢ мозговая кома.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования включают:

• клинический анализ мочи;

• анализ суточной мочи для выявления белка;

• биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевина, глюкоза, электролиты, креатинин, остаточный азот, холестерин, билирубин прямой и непрямой, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, триглицериды);

• измерение диуреза;
• измерение динамики массы тела;
• измерение АД на обеих руках;
• клинический анализ крови.

Дополнительные методы обследования:

• анализ мочи по Нечипоренко;
• анализ мочи по Зимницкому;
• проба Реберга;
• бактериологическое исследование (посев) мочи;
• гемостазиограмма (тромбоэластография, АЧТВ, число и агрегация тромбоцитов, фибриноген, продукты его деградации, концентрация эндогенного гепарина, антитромбин III);
• определение волчаночного антикоагулянта, антител к хорионическому гонадотропину человека;
• суточное мониторирование АД;
• электрокардиография (ЭКГ);
• кардиотокография;
• допплерометрия материнской и плодовой гемодинамики;
• исследование глазного дна;
• УЗИ жизненно важных органов матери и плода;
• измерение центрального венозного давления.

Диагностику гестоза на доклинической стадии в I–II триместрах беременности осуществляют на основании следующих изменений:

1) прогрессирующее по мере развития беременности снижение числа тромбоцитов (160×10^9/л и менее);

2) гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза: — повышение агрегации тромбоцитов до 76 %;

— снижение АЧТВ менее 20 сек;

— гиперфибриногенемия (до 4,5 г/л);

3) снижение уровня антикоагулянтов:

— эндогенного гепарина до 0,07 ЕД/мл;

— антитромбина III до 63 %;

4) лимфопения (18 % и менее);

5) активация перекисного окисления липидов (выше нормы в зависимости от метода определения);

6) снижение уровня антиоксидантной активности крови (выше нормы в зависимости от метода определения);

7) нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла. О доклинической стадии заболевания свидетельствует наличие 2–3 признаков.

Диагностика водянки беременных основывается на обнаружении следующих симптомов:

• никтурии;

• снижения диуреза менее 1000 мл при водной нагрузке в количестве 1500 мл;

• патологической или неравномерной прибавки массы тела (более 300 г/нед в I триместре и 200–250 г/нед во II триместре);

• положительного симптома «кольца»;

• пробы по Мак-Клюру — Олдричу на гидрофильность (при в/к введении 1 мл изотонического раствора натрия хлорида волдырь рассасывается менее чем за 35 мин).

Для оценки степени тяжести нефропатии используют шкалу, разработанную Г. М. Савельевой и соавторами: легкая степень — более 7 баллов, средняя — 8–11 баллов, тяжелая — 12 баллов и более (таблица 21).

Таблица 21 — Шкала тяжести нефропатии

Симптом	Баллы			
	0	1	2	4
Отеки	Нет	На голенях, патологическая прибавка массы тела	Голени, передняя брюшная стенка	Генерализованные
Протеинурия г/л	Нет	0,033–0,132	0,132–1,0	1 и более
САД мм рт. ст.	Ниже 130	130–150	150–170	170 и более
ДАД мм рт. ст.	Ниже 85	85–90	90–110	110 и более
Срок появления гестоза	Нет	36–40 недели	30–35 недель	24–30 недель
Гипотрофия плода	Нет	Нет	Отставание на 1–2 недели	Отставание на 3 недели и более
Фоновые заболевания	Нет	Проявление заболевания до беременности	Проявление заболевания во время беременности	Проявление заболевания до и во время беременности

Объем и кратность исследований определяются характером и степенью тяжести клинических проявлений.

Объективными критериями тяжелой нефропатии и преэклампсии являются следующие признаки:

■ систолическое АД 160 мм рт. ст. и более, диастолическое — 110 мм рт. ст. и более;

■ протеинурия 5 г/сут и более;

■ олигурия (объем мочи в сутки менее 400 мл);

■ гипокинетический тип центральной материнской гемодинамики с повышенным ОПСС, выраженные нарушения почечного кровотока, двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях, повышение пульсационного индекса во внутренней сонной артерии более 2,0, ретроградный ток крови в надлобковых артериях;

■ отсутствие нормализации либо ухудшение гемодинамических показателей на фоне интенсивной терапии гестоза;

■ тромбоцитопения (100×10^9/л), гипокоагуляция, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия;

■ снижение концентрации общего белка до 50 г/л и выраженная диспротеинемия.

Лечение

При водянке I степени тяжести возможно лечение в условиях женских консультаций. При водянке II–IV степени лечение осуществляют в стационаре. Беременных с нефропатией тяжелой степени, преэклампсией, эклампсией целесообразно госпитализировать в стационары многопрофильных больниц, имеющих реанимационное отделение и отделение для выхаживания недоношенных детей.

Принципы терапии гестоза заключаются в следующем: 1) создание лечебно-охранительного режима: а) постельный режим; б) лечебное питание (достаточное содержание в рационе белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, ограничение потребления поваренной соли до 6–8 г/сут, ограничение водной нагрузки до 1300–1500 мл); 2) медикаментозная терапия, направленная на восстановление функции жизненно важных органов; 3) быстрое и бережное родоразрешение.

Медикаментозная терапия гестоза должна быть комплексной и включать следующие лекарственные средства: 1) регулирующие функции ЦНС; 2) гипотензивные; 3) мочегонные; 4) для нормализации реологических и коагуляционных показателей крови; 5) для инфузионно-трансфузионной и дезинтоксикационной терапии; 6) улучшающие маточно-плацентарный кровоток; 7) антиоксиданты, витамины, мембраностабилизаторы, гепатопротекторы; 8) влияющие на метаболизм; 9) иммунотерапия. Курс лечения проводят с индивидуальным подбором лекарственных средств в зависимости от степени тяжести заболевания. Важное значение имеет не только состав терапии, но и ее продолжительность у беременных.

Диуретики применяют при низком диурезе после нормализации объема циркулирующей крови. Используют калийсберегающие диуретики: гидрохлоротиазид/триамтерен 25 мг/100 мг утром 2 р/неделю до исчезновения отеков. При тяжелой нефропатии, преэклампсии и эклампсии по показаниям при подготовке к родоразрешению назначают фуросемид в/м или в/в 20–500 мг/сут дробно. При стойкой олигурии и анурии, развитии почечной недостаточности показан экстракорпоральный гемодиализ: плазмаферез или ультрафильтрация.

Дезагреганты и антикоагулянты. Ацетилсалициловая кислота внутрь 60 мг 1 р в день или дипиридамол внутрь 50 мг 3 р. в день или ксантинола никотинат внутрь 150 мг 3 р в день или надропарин кальций подкожно 0,3 мл 1 р. в день или пентоксифилин внутрь 100 мг 3 р. в день. Длительность терапии определяют индивидуально. Лечение проводят под контролем гемостазиограммы.

Инфузионно-трансфузионная терапия направлена на восстановление нормальной тканевой перфузии и органного кровотока, устранение гиповолемии, гемоконцентрации, гипопротеинемии и на коррекцию электролитных и метаболических нарушений. Для этих целей используют: плазмозамещающие растворы (свежезамороженная плазма, 5 и 10 % растворы альбумина); кристаллоиды, представляющие собой комплексные солевые растворы (натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, калия хлорид), 10 % раствор декстрозы; коллоиды (декстраны, повидон, 6 и 10 % гидроксиэтилированный крахмал).

В комплексной терапии гестоза применяют антиоксиданты, витаминамны, мембраностабилизаторы, гепатопротекторы и лекарственные средства, влияющие на метаболизм.

Показаниями к досрочному родоразрешению являются не только эклампсия и ее осложнения, но также тяжелая и длительно текущая нефропатия. В отсутствие эффекта от проводимой терапии при нефропатии легкой степени — в течение 2 недель, при нефропатии средней степени тяжести — в течение 5–6 суток, при тяжелой нефропатии — в течение 3–12 ч показано досрочное бережное родоразрешение путем кесарева сечения. Кесарево сечение при тяжелых формах гестоза проводят только под эндотрахеальным наркозом. В послеродовом периоде инфузионнотрансфузионную терапию проводят в полном объеме и продолжают не менее 3–5 суток в зависимости от снижения выраженности симптомов патологического процесса под контролем клинико-лабораторных данных. После выписки проводят мероприятия, направленные на профилактику рецидива гестоза в условиях женской консультации.

Профилактика гестоза

Важную роль играет профилактика развития гестоза с учетом имеющихся факторов риска. Профилактика тяжелых форм гестоза должна начинаться с 8–9-й недели беременности. Профилактические мероприятия проводят поэтапно, с учетом фоновой патологии. Профилактический комплекс включает: диету; режим; витамины; фитосборы с седативным эффектом и улучшающие функцию почек; спазмолитики; средства, влияющие на метаболизм; дезагреганты и антикоагулянты; антиоксиданты, мембраностабилизаторы; лечение экстрагенитальной патологии по показаниям. У беременных группы риска профилактические мероприятия проводят постоянно. Фитосборы и лекарственные средства, влияющие на метаболизм, следует принимать постоянно, чередуя друг с другом. На их фоне дезагреганты, антикоагулянты, мембраностабилизаторы с антиоксидантами применяют курсами по 30 дней с перерывом 7–10 дней.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности терапии гестоза является нормализация клинико-лабораторных и функциональных показателей у беременной и плода. При наличии эффекта от проводимой терапии гестоза беременность может быть пролонгирована до срока, гарантирующего рождение жизнеспособного плода, или до наступления родов.

7. ПУНКЦИОННАЯ НЕФРОБИОПСИЯ

Морфологическое исследование почечной ткани позволяет не только определять характер патологического процесса и решать вопросы этиологии, патогенеза поражения почек, но также предоставляет возможность выбора адекватного протокола лечения.

Пункционная нефробиопсия выполняется под местной инфильтрационной анестезией. При этом пациент лежит на животе с подложенным под него плотным валиком. В петитовом треугольнике поясницы под ребром XII по заднеподмышечной линии ультразвуковым датчиком со специальным направителем для введения пункционной иглы визуализируется одна из почек (чаще всего правая). При этом определяется приблизительная траектория прохождения иглы и расстояние от поверхности кожных покровов до фиброзной капсулы почки. Затем тонкой инъекционной иглой проводится локальная анестезия кожи и окружающих тканей вдоль траекторной линии, включая жировую капсулу почки. После введения 8–10 мл 2 % раствора лидокаина или 5 % раствора новокаина в точке вкола проводится рассечение кожи лезвием-гарпуном длиной 2–3 мм. Через кожный разрез по направителю ультразвукового датчика с непрерывным сканированием по траекторной линии вводится биопсийная игла. После подведения ее периферического конца к поверхности почки на фазе фиксированного вдоха внутренний стилет вводится вглубь паренхимы на глубину 12–20 мм. Срез столбика почечной ткани обеспечивается «надвиганием» на стилет наружного кожуха биопсийной иглы.

Пункционную нефробиопсию проводят при условии нормального состояния свертывающей системы крови и отсутствии стойко высокой (злокачественной) артериальной гипертензии, что позволяет сократить до минимума риск кровотечения из поврежденной паренхимы почки в забрюшинное пространство.

Пациент накануне нефробиопсии должен быть проинформирован о предстоящей процедуре, а после нее в течение 10–12 ч соблюдать строгий постельный режим, лежа на спине.

Частота осложнений при проведении пункционной нефробиопсии относительно невелика. У 5 % пациентов в течение первых суток может наблюдаться макрогематурия, проходящая чаще всего спонтанно, без лечения. У 1 % пациентов встречается околопочечная гематома, не требующая, как правило, хирургического вмешательства и постепенно лизирующаяся без следа. Редко встречаются большие гематомы (более 1/2 объема почки), требующие хирургического опорожнения и дренирования забрюшинного пространства на короткое время.

Показания к пункционной нефробиопсии

Показаниями для прижизненного морфологического исследования почечной ткани являются:

1. Установление нозологии при неясном НС, неклассифицируемых протеинуриях, гематуриях, артериальной гипертензии с минимальным мочевым синдромом, рецидивирующих изменениях в анализах мочи без четкой клинической симптоматики.

2. Уточнение морфологических типов при первичных и вторичных ГН, ДН, неясных олиго- и анурических состояниях, остром и хроническом ХТИН.

3. Канальцевые почечные дисфункции неясного происхождения, в том числе при ГН.

4. Необходимость дифференциальной диагностики между врожденными и приобретенными заболеваниями, между гломеруло- и тубулопатиями.

5. Решение вопроса о необходимости патогенетической терапии гломерулопатий.

6. Определение прогноза заболевания.

7. Контроль эффективности патогенетического и симптоматического лечения, требующего повторных нефробиопсий в случаях:

— ОПН с целью оценки степени острого тубулярного некроза;

— продолжительной острой олигоанурии при гломерулярных поражениях;

— при подозрении на эволюцию одного типа ГН в другой, более тяжелый;

— при неэффективности патогенетической терапии.

Противопоказания к пункционной нефробиопсии

Абсолютные противопоказания к пункционной нефробиопсии:

— единственная функционирующая почка (врожденное отсутствие, удаление одной из почек, сморщивание или гипоплазия одной из почек и др.);

— наличие поздних стадий ХПН (интермиттирующая и терминальная);

— психические расстройства и неадекватность поведения пациента.

Относительные противопоказания к пункционной нефробиопсии:

— повышенная кровоточивость при расстройствах гемостаза различного генеза;

— поликистоз почек или нефрокальциноз;

— аномалии строения сосудистой системы почек;

— опухоль почки, которую предполагается пунктировать;

— злокачественный характер артериальной гипертензии;

— возраст пациента менее 1 года и более 70 лет.

Особенности морфологических изменений почки, выявленных при исследовании биоптатов, позволяют определять прогноз заболевания, темпы его прогрессирования и переход в склеротическую стадию с необходимостью использования для сохранения жизни пациентов методов почечно-заместительной терапии, к которым относятся гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. — 2012. — Vol. 2. — P. 335–414.

2. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — Vol. 60. — P. 850–886.

3. *Sarafidis, P. A.* Effect of Tiazolidindiones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta analysis / P. A. Sarafidis, P.C. Stafylas // Am. J. Kidney dis. — 2010. — Vol. 55. — P. 835–847.

4. *Мохорт, Т. В.* Клинические аспекты ведения диабетической нефропатии: метод. рук-во / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович. — Минск, 2012. — с. 32.

5. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37. — P. 14–80.

6. Tests in internal diseases: a study guide for the 4–6th year medical students / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — С. 80.

7. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) / С. Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — № 3. — С. 87–91.

8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск); под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2014. — С. 1–120.

9. *Бекетова, Т. В.* Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2014. — № 5. — С. 94–98.

10. *Малаева, Е. Г.* Внутренние болезни (Internal diseases): учеб. пособие / Е. Г. Малаева, И. И. Мистюкевич. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 198 с.

11. *Малаева, Е. Г.* Гастроэнтерология: учеб. пособие / Е. Г. Малаева. — Минск: Новое знание, 2016. — 345 с.

12. *Денисов, И. С.* Исходы подагры. Обзор литературы / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. — Ч. 1: Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. — 2013. — № 51(5). — С. 569–573.

13. *Денисов, И. С.* Исходы подагры. Обзор литературы / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. — Ч II: Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. — 2013. — № 51(6). — С. 703–710.

14. Диагностика и лечение болезней почек: руководство для врачей / под ред. Н. А. Мухин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 384с.

15. *Елисеев, М. С.* Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы / М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52(2). — С. 141–146.

16. *Мохорт, Т. В.* Клинические аспекты ведения диабетической нефропатии: метод. пособие / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович. — Минск, 2012. — 32 с.

17. Козловская, Н. Л. Системная красная волчанка. Нефрология. Национальное руководство краткое издание / Н. Л. Козловская, Е. В. Захарова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 269–287 с.

18. *Крамарский, В.* А. Тактические подходы к решению некоторых акушерских проблем / В. А. Крамарский // Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. — 213 с.

19. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней: учеб.-метод. пособие / И. И. Мистюкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 88 с.

20. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 608 с.

21. Нефрология: учеб. пособие для послевузовского образования / под ред. Е. М. Шилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 688 с.

22. *Долгих, С. В.* Особенности поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах / С. В. Долгих, О. А. Воробьева // Нефрология. — 2009. — Т. 13. — № 2.— С. 35–41.

23. *Гордеев, А. В.* Острая склеродермическая нефропатия. Мифы и реальность / А. В. Гордеев, А. Ю. Захарова // Практическая медицина. — 2015. — № 3(88). — С. 94–99.

24. Приложение к приказу МЗ РБ 10.05.12 № 522 «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения».

25. Принципы интенсифицированной терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний / С. К. Соловьев [и др.] // РМЖ. — 2014. — № 28. — С. 2055.

26. *Радзинский, В. Е.* Проблемы гестоза и подходы к их решению / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина // Казанский медицинский журнал. — 2007. — № 2. — 114 с.

27. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 752 с.

28. *Кундер, Е. В.* Системный склероз: классификационные критерии, рекомендации по лечению / Е. В. Кундер, А. Е. Буглова, Т. Д. Тябут // Здравоохранение. — 2014. — № 6. — С. 34–41.

29. Терминологическое пособие по пропедевтике внутренних болезней: учеб.-метод. пособие в 2 ч. / Л. И. Друян, А. Л. Калинин. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — Ч. 1. — 156 с.

30. Терминологическое пособие по пропедевтике внутренних болезней: учеб.-метод. пособие в 2 ч. / Л. И. Друян, А. Л. Калинин. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — Ч. 2. — 84 с.

31. Тестовые задания по внутренним болезням: учебно-методическое пособие для студентов 4–6 курсов всех факультетов мед. вузов / Е. Г. Малаева [и др.] // Гомель: ГомГМУ, 2015. — 76 с.

32. *Ушакова, Г. А.* Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать–плацента–плод при гестозе различной степени тяжести / Г. А. Ушакова, Ю. В. Рец // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 4. — С. 11–16.

33. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. — 2015 г. Ассоциация ревматологов России.

34. Хроническая сердечная недостаточность: учеб.-метод. пособие / А. Н. Цырульникова [и др.] // Гомель: ГомГМУ, 2015. — 39 с.

35. Цирроз печени: учеб.-метод. пособие / Е. Г. Малаева [и др.] // Гомель: ГомГМУ, 2014. — 44 с.

Учебное издание

Малаева Екатерина Геннадьевна
Цырульникова Анна Николаевна
Ходунов Олег Борисович и др.

НЕФРОПАТИИ

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов

Редактор ***Т. М. Кожемякина***
Компьютерная верстка ***А. М. Терехова***

Подписано в печать 12.04.2017.
Формат 60×84$^{1}/_{16}$. Бумага офсетная 65 г/м^{2}. Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 4,83. Тираж 95 экз. Заказ № 217.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.