

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

**НЕФРОЛОГИЯ**  
**(Учебник)**

Под редакцией  
А.Б.Канатбаевой, К.А.Кабулбаева

Москва, 2016

УДК 6161 (075.8)  
ББК 56.9 я73

**РЕДАКТОРЫ:**

А.Б. Канатбаева – профессор кафедры нефрологии Казахского  
национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова,  
д.м.н, профессор  
К.А. Кабулбаев – профессор кафедры нефрологии Казахского  
национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н,  
профессор

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

С.Ф. Беркимбаев – зав. кафедрой интернатуры №1 Казахского  
национального медицинского университета  
имени С.Д.Асфендиярова, д.м.н., профессор  
Л.Х. Каражанова – зав. кафедрой интернатуры по терапии  
Семипалатинского государственного  
медицинского университета, д.м.н., профессор  
М.С. Молдахметов – зав. кафедрой педиатрической интернатуры  
Медицинского университета Астаны, д.м.н.,  
профессор

Нефрология: учебник  
Алматы, 2016. – 400с.  
ISBN

Настоящий учебник – первое издание, подготовленное нефрологами Казахстана с использованием последних достижений в нефрологии. Учебник состоит из 20 глав, приведены современные взгляды на структуру и функции почек, методы исследования и клинические аспекты диагностики и лечения основных заболеваний почек у взрослых и детей. Книга иллюстрирована таблицами, рисунками и клиническими примерами из собственного опыта. В конце глав даны задания, на которые необходимо попытаться ответить.

Учебник предназначен для студентов, интернов, резидентов медицинских университетов, а также для нефрологов и врачей других специальностей.

УДК 6161 (075.8)  
ББК 56.9 я73

**ISBN**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Предисловие .....                                                                                                    | 6          |
| Авторский коллектив .....                                                                                            | 7          |
| Список сокращений .....                                                                                              | 8          |
| <b>Глава 1. Анатомия и физиология почек. А.Б. Канатбаева.....</b>                                                    | <b>11</b>  |
| 1.1 Анатомия почек и мочевыводящих путей.....                                                                        | 11         |
| 1.2 Физиология почек.....                                                                                            | 17         |
| <b>Глава 2. Методы исследования при заболеваниях почек. К.А. Кабулбаев, А.Е. Наушабаева.....</b>                     | <b>30</b>  |
| 2.1 Общеклинические методы.....                                                                                      | 30         |
| 2.2 Лабораторные методы.....                                                                                         | 32         |
| 2.3 Функциональные методы.....                                                                                       | 40         |
| 2.4 Визуализационные методы.....                                                                                     | 44         |
| 2.5 Биопсия почки и морфологические исследования.....                                                                | 47         |
| 2.6 Мониторинг лекарственных препаратов.....                                                                         | 52         |
| 2.7 Методы молекулярной биологии и генетических исследований.....                                                    | 52         |
| <b>Глава 3. Клинические симптомы и синдромы в нефрологии А.Б.Канатбаева, С.А.Диканбаева.....</b>                     | <b>55</b>  |
| <b>Глава 4. Первичные гломерулонефриты. А.Б. Канатбаева, А.Е. Наушабаева, К.А. Кабулбаев, Н.Б. Нигматуллина.....</b> | <b>76</b>  |
| 4.1 Острый постинфекционный гломерулонефрит.....                                                                     | 76         |
| 4.2 Нефротический синдром.....                                                                                       | 79         |
| 4.3 Мембранозная нефропатия.....                                                                                     | 100        |
| 4.4 Мембранопролиферативный гломерулонефрит.....                                                                     | 107        |
| 4.5 Быстро прогрессирующий гломерулонефрит.....                                                                      | 113        |
| 4.6 IgA-нефропатия и нефрит Шенлейн-Геноха.....                                                                      | 117        |
| <b>Глава 5. Наследственные и врожденные гломерулярные заболевания. А.Б.Канатбаева, К.А. Кабулбаев.....</b>           | <b>124</b> |
| 5.1 Синдром Альпорта, болезнь коллагена IV типа.....                                                                 | 124        |
| 5.2 Доброкачественная семейная гематурия.....                                                                        | 127        |
| 5.3 Врожденный и инфантильный нефротический синдром....                                                              | 129        |
| 5.4 Болезнь Фабри (диффузная ангиокератома).....                                                                     | 131        |
| <b>Глава 6. Поражение почек при системных заболеваниях. А.Б.Канатбаева, К.А. Кабулбаев, А.Е. Наушабаева.....</b>     | <b>135</b> |
| 6.1 Люпус – нефрит.....                                                                                              | 135        |
| 6.2 Поражение почек при системных васкулитах.....                                                                    | 141        |
| 6.3 Поражение почек при криоглобулинемических васкулитах.....                                                        | 148        |
| 6.4 Синдром Гудпасчера.....                                                                                          | 150        |
| <b>Глава 7. Поражение почек при инфекционном эндокардите и шунт-инфекции. А.Б.Канатбаева, Э.Б.Алимжанова .....</b>   | <b>153</b> |

|                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Глава 8. Поражение почек при тромботических микроангиопатиях. А.Б.Канатбаева.....</b>        | <b>158</b> |
| 8.1 Гемолитико-уремический синдром.....                                                         | 159        |
| 8.2 Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.....                                            | 164        |
| 8.3 Антифосфолипидный синдром.....                                                              | 164        |
| <b>Глава 9. Амилоидоз почек. С.А. Диканбаева .....</b>                                          | <b>168</b> |
| 9.1 АА амилоидоз.....                                                                           | 169        |
| 9.2 AL/АН амилоидозы.....                                                                       | 176        |
| 9.3 Другие амилоидозы.....                                                                      | 178        |
| <b>Глава 10. Артериальная гипертензия. К.А. Кабулбаев, Б.А. Абеуова.....</b>                    | <b>180</b> |
| 10.1 Определение и классификация.....                                                           | 180        |
| 10.2 Этиопатогенез артериальной гипертензии.....                                                | 182        |
| 10.3 Осложнения.....                                                                            | 185        |
| 10.4 Диагностика.....                                                                           | 186        |
| 10.5 Лечение.....                                                                               | 188        |
| <b>Глава 11. Диабетическая нефропатия. К.А. Кабулбаев, А.А.Нурбекова.....</b>                   | <b>195</b> |
| <b>Глава 12. Почки и беременность. К.А. Кабулбаев, А.Б.Канатбаева.....</b>                      | <b>203</b> |
| 12.1 Анатомо-физиологические особенности почек и мочевыводящих путей в период беременности..... | 203        |
| 12.2 Осложнения беременности.....                                                               | 204        |
| 12.3 Беременность у женщин с хронической болезнью почек.....                                    | 211        |
| <b>Глава 13. Тубулоинтерстициальные нефриты. А.Б.Канатбаева.....</b>                            | <b>216</b> |
| <b>Глава 14. Инфекция мочевой системы. К.А. Кабулбаев, Н.М.Мустапаева.....</b>                  | <b>221</b> |
| 14.1 Клинические формы, этиология и патогенез инфекции мочевой системы.....                     | 221        |
| 14.2 Диагностика инфекции мочевой системы.....                                                  | 226        |
| 14.3 Клиника и лечение различных форм инфекции мочевой системы.....                             | 235        |
| 14.4 Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.....                                                        | 240        |
| 14.5 Дисфункция мочевого пузыря.....                                                            | 242        |
| <b>Глава 15. Кистозные болезни почек. А.Б. Канатбаева, М.Н.Кулкаева.....</b>                    | <b>250</b> |
| 15.1 Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь.....                                           | 250        |
| 15.2 Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь.....                                           | 253        |
| 15.3 Кисты мозгового слоя почек .....                                                           | 254        |
| <b>Глава 16. Тубулопатии. Г.Н.Чингаева .....</b>                                                | <b>258</b> |
| 16.1 Общие положения.....                                                                       | 258        |
| 16.2 Врожденные первичные сольтеряющие нарушения.....                                           | 259        |

|                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 16.3 Ренальный тубулярный ацидоз.....                                                            | 263        |
| 16.4 Рахиты.....                                                                                 | 265        |
| 16.5 Другие канальцевые нарушения.....                                                           | 267        |
| <b>Глава 17. Острое почечное повреждение. А.Б. Канатбаева, К.А. Кабулбаев, Е.А.Карибаев.....</b> | <b>278</b> |
| 17.1 Классификация острого почечного повреждения.....                                            | 278        |
| 17.2 Патогенез острого почечного повреждения.....                                                | 285        |
| 17.3 Клиника и диагностика острого почечного повреждения.....                                    | 288        |
| 17.4 Лечение острого почечного повреждения.....                                                  | 295        |
| <b>Глава 18. Хроническая болезнь почек. К.А. Кабулбаев, А.Б. Канатбаева.....</b>                 | <b>309</b> |
| 18.1 Патогенез хронической болезни почек.....                                                    | 310        |
| 18.2 Определение и классификация хронической болезни почек.....                                  | 312        |
| 18.3 Клиника и диагностика хронической болезни почек.....                                        | 314        |
| 18.4 Тактика ведения больных с хронической болезнью почек.....                                   | 318        |
| 18.5 Диспансерное наблюдение.....                                                                | 326        |
| <b>Глава 19. Заместительная почечная терапия I. Диализ.....</b>                                  | <b>329</b> |
| 19.1 Гемодиализ К.А. Кабулбаев, А.М.Шепетов, Е.А. Карибаев,.....                                 | 330        |
| 19.2 Перитонеальный диализ В.Х.Алтынова, М. Хван, М. Бамыш.....                                  | 346        |
| <b>Глава 20. Заместительная почечная терапия II. Трансплантация почки. К.А.Кабулбаев.....</b>    | <b>365</b> |
| <b>Терминологический словарь.....</b>                                                            | <b>387</b> |
| <b>Список рекомендуемой литературы.....</b>                                                      | <b>425</b> |

## Предисловие

Нефрология в настоящее время выделилась в самостоятельную медицинскую дисциплину. Однако причастность почек к широкому кругу терапевтических болезней подчеркивает интегрирующую роль нефрологии и диктует необходимость преподавания этой дисциплины в медицинском ВУЗе с последующей подготовкой специалистов со специальными знаниями по нефрологии.

Настоящий учебник является первым изданием в Республике Казахстан, и содержит все основные вопросы изучения дисциплины: от анатомии и физиологии почек и собственно болезней почек, до поражения почек при артериальной гипертензии, сахарном диабете, системных заболеваниях и беременности.

**Знание морфологии и физиологии почек – неотъемлемая часть освоения клинической нефрологии как практическими врачами, также для подготовки студентов к началу занятий в клинике.**

При создании учебника «Нефрология» мы придерживались принципов доказательной медицины, чтобы избежать разногласий, неверных трактовок в отношении почечной патологии. Новые технологии, включая молекулярно-генетические, морфологические исследования, изменили в корне представления о заболеваниях почек. Поэтому нашей задачей было знакомить читателей с новыми данными по патогенезу и лечению больных, но при этом концентрируя основное внимание на практические вопросы.

Учебник предназначен для студентов всех курсов медицинского ВУЗа, интернов и резидентов. Безусловно он будет полезен для врачей всех специальностей, так как нефрологическая патология связана с патологией многих органов. Излагаются болезни, имеющие начало в детском возрасте и возникающие у взрослых.

Учебник состоит из 20 глав. Первые 3 главы, имеющие базовое значение при изучении всей нефрологии, преимущественно предназначены для студентов младших курсов. Материалы следующих глав, будут полезны при изучении дисциплины на старших курсах, в интернатуре и резидентуре.

Редакторы и соавторы – известные нефрологи, специалисты в области гемо-перитонеального диализа, трансплантации и нефроморфологии.

Редакторы – члены ISN, ERA-EDTA, Ассоциации нефрологов новых независимых государств и руководители Ассоциации нефрологов Казахстана. Соредатор получил специализацию по нефрологии в Швейцарии и Германии.

Все замечания и пожелания, которые помогут улучшить преподавание, специализацию и повышение квалификации по нефрологии, будут приняты авторами с благодарностью.

А.Канатбаева  
К.Кабулбаев

### Авторский коллектив

|                                 |                                                       |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Абеуова Бибигуль Амангельдиевна | Зав. кафедрой педиатрии<br>КарММУ, д.м.н., доцент     |
| Алтынова Венера Ханапиевна      | Руководитель Почечного центра<br>ННЦМД к.м.н.         |
| Алимжанова Эльмира Болысбековна | Ассистент кафедры нефрологии<br>КазНМУ                |
| Бамыш Муратбек                  | Врач Почечного центра ННЦМД                           |
| Диканбаева Сауле Алкеевна       | Профессор кафедры нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н., проф. |
| Карибаев Еркебулан Абильбаевич  | Ассистент кафедры нефрологии<br>КазНМУ                |
| Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич    | Профессор кафедры нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н., проф. |
| Канатбаева Асия Бакишевна       | Профессор кафедры нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н., проф  |
| Кулкаева Макпал Нургазиевна     | Ассистент кафедры нефрологии<br>КазНМУ                |
| Мустапаева Нагима Мусабековна   | Врач Почечного центра ННЦМД                           |
| Наушабаева Асия Еркеновна       | Доцент кафедры нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н.           |
| Нигматуллина Назым Бахытбековна | Врач Почечного центра ННЦМД<br>к.м.н.                 |
| Нурбекова Акмарал Асылловна     | Профессор кафедры<br>эндокринологии КазНМУ, д.м.н.    |
| Хван Марина Афанасьевна         | Врач Почечного центра ННЦМД                           |
| Шепетов Абай Мусаевич           | Доцент кафедры нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н.           |
| Чингаева Гульнар Нуртасовна     | Зав. кафедрой нефрологии<br>КазНМУ, д.м.н.            |

## Сокращенные слова

|        |                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADQI   | Acute Dialysis Quality Initiative - инициатива по улучшению качества острого диализа                    |
| AKIN   | Acute Kidney Injury Network – группа по изучению острого почечного повреждения                          |
| АГ     | артериальная гипертензия                                                                                |
| АДГ    | антидиуретический гормон                                                                                |
| АНА    | антинуклеарные антитела                                                                                 |
| АНЦА   | антинейтрофильные цитоплазматические антитела                                                           |
| АП     | ангиотензин II                                                                                          |
| АУ     | альбуминурия                                                                                            |
| АФС    | антифосфолипидный синдром                                                                               |
| БМИ    | болезнь минимальных изменений                                                                           |
| БПГН   | быстро прогрессирующий гломерулонефрит                                                                  |
| БПД    | болезнь плотных депозитов                                                                               |
| БРА    | блокаторы рецепторов АП                                                                                 |
| БТБМ   | болезнь тонких базальных мембран                                                                        |
| БЭН    | белково-энергетическая недостаточность                                                                  |
| ВГВ    | вирусный гепатит В                                                                                      |
| ВГС    | вирусный гепатит С                                                                                      |
| ГБМ    | гломерулярная базальная мембрана                                                                        |
| ГД     | гемодиализ                                                                                              |
| ГЗ     | гломерулярное заболевание                                                                               |
| ГКС    | глюкокортикостероиды                                                                                    |
| ГН     | гломерулонефрит                                                                                         |
| ГПА    | гранулематозный полиангиит                                                                              |
| ГУС    | гемолитико-уремический синдром                                                                          |
| ЗПТ    | заместительная почечная терапия                                                                         |
| ИАПФ   | ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента                                                           |
| ИГХ    | иммуногистохимическое исследование                                                                      |
| ИМС    | инфекция мочевой системы                                                                                |
| ИСТ    | иммуносупрессивная терапия                                                                              |
| ИФМ    | иммунофлюоресцентная микроскопия                                                                        |
| KDIGO  | Kidney Disease Improving Global Outcomes – инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек |
| K/DOQI | Kidney / Disease Outcome Quality Initiative -инициатива качества лечения заболеваний почек              |
| КЩС    | кислотно-щелочное состояние                                                                             |
| ЛН     | люпус-нефрит                                                                                            |
| MDRD   | Modification of Diet in Renal Disease -модификация пищевого рациона при болезнях почек                  |
| МКН-   | минерально-костные нарушения при хронической болезни                                                    |

|        |                                                                                                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ХБП    | почек                                                                                                                                                                     |
| ММФ    | мофетила микофенолат                                                                                                                                                      |
| МН     | мембранозная нефропатия                                                                                                                                                   |
| МПА    | микроскопический полиангиит                                                                                                                                               |
| МПГН   | мембрано-пролиферативный гломерулонефрит                                                                                                                                  |
| MPT    | магнитно-резонансная томография                                                                                                                                           |
| NHANES | The National Health and Nutrition Examination Survey -<br>Институт Национального здоровья и питания                                                                       |
| NKF    | National Kidney Foundation - Национальный почечный фонд                                                                                                                   |
| ННСД   | нефрогенный несахарный диабет                                                                                                                                             |
| НПВП   | нестероидные противовоспалительные препараты                                                                                                                              |
| НС     | нефротический синдром                                                                                                                                                     |
| ОИТ    | отделение интенсивной терапии                                                                                                                                             |
| ОПН    | острая почечная недостаточность                                                                                                                                           |
| ОПП    | острое почечное повреждение                                                                                                                                               |
| ОПСГН  | острый постстрептококковый гломерулонефрит                                                                                                                                |
| ОПСС   | общее периферическое сосудистое сопротивление                                                                                                                             |
| ОТИН   | острый тубулоинтерстициальный нефрит                                                                                                                                      |
| ОТН    | острый тубулярный некроз                                                                                                                                                  |
| ПД     | перитонеальный диализ                                                                                                                                                     |
| ПЗ     | преднизолон                                                                                                                                                               |
| ПМР    | пузырно-мочеточниковый рефлюкс                                                                                                                                            |
| ПТГ    | паратиреоидный гормон                                                                                                                                                     |
| RIFLE  | Risk, Injury, Failure, Loss of function, End stage renal disease –<br>риск, повреждение, недостаточность, потеря функции,<br>терминальная стадия почечной недостаточности |
| PLA2R  | рецепторы фосфолипазы A2                                                                                                                                                  |
| РААС   | ренин-ангиотензин-альдостероновая система                                                                                                                                 |
| РТА    | ренальный тубулярный ацидоз                                                                                                                                               |
| СД     | сахарный диабет                                                                                                                                                           |
| СЗНС   | стероид-зависимый нефротический синдром                                                                                                                                   |
| СКВ    | системная красная волчанка                                                                                                                                                |
| СКФ    | скорость клубочковой фильтрации                                                                                                                                           |
| СМ     | световая микроскопия                                                                                                                                                      |
| СРНС   | стероид-резистентный нефротический синдром                                                                                                                                |
| ССН    | сердечно-сосудистая недостаточность                                                                                                                                       |
| СЧНС   | стероид-чувствительный нефротический синдром                                                                                                                              |
| ТМА    | тромботическая микроангиопатия                                                                                                                                            |
| ТТП    | тромботическая тромбоцитопеническая пурпура                                                                                                                               |
| УЗИ    | ультразвуковое исследование                                                                                                                                               |
| ФСГС   | фокально-сегментарный гломерулосклероз                                                                                                                                    |
| ХБП    | хроническая болезнь почек                                                                                                                                                 |
| ХПН    | хроническая почечная недостаточность                                                                                                                                      |

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| ЦсА  | циклоспорин А                            |
| ЦФ   | циклофосфамид                            |
| ЭГПА | эозинофильный грануломатозный полиангиит |
| ЭКГН | экстракапиллярный гломерулонефрит        |
| ЭМ   | электронная микроскопия                  |
| ЭПО  | эритропозтин                             |
| ЭСП  | эритропозз стимулирующие препараты       |
| ЮГА  | юктагломерулярный аппарат                |

## ГЛАВА 1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧКИ

### 1.1 АНАТОМИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Почки располагаются в поясничной области забрюшинно (от XII грудного до III поясничного позвонка). Правая почка находится ниже, чем левая. Размер почки взрослого составляет около 11х6х3 см, масса 120-170 г. У новорожденных верхний полюс почек находится на уровне нижнего края XI грудного позвонка, к двум годам достигая положения, наблюдаемого у взрослых. Размеры почек у детей увеличиваются соответственно возрасту и массе тела. На продольном разрезе почек различают внешний корковый и внутренний мозговой слои (рис. 1.1).

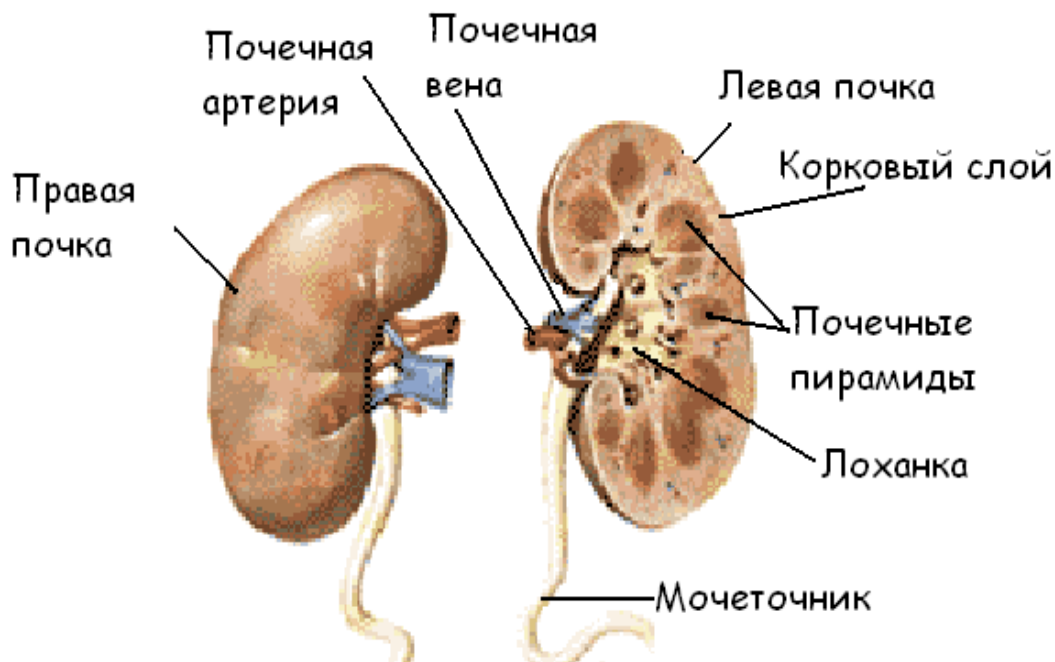
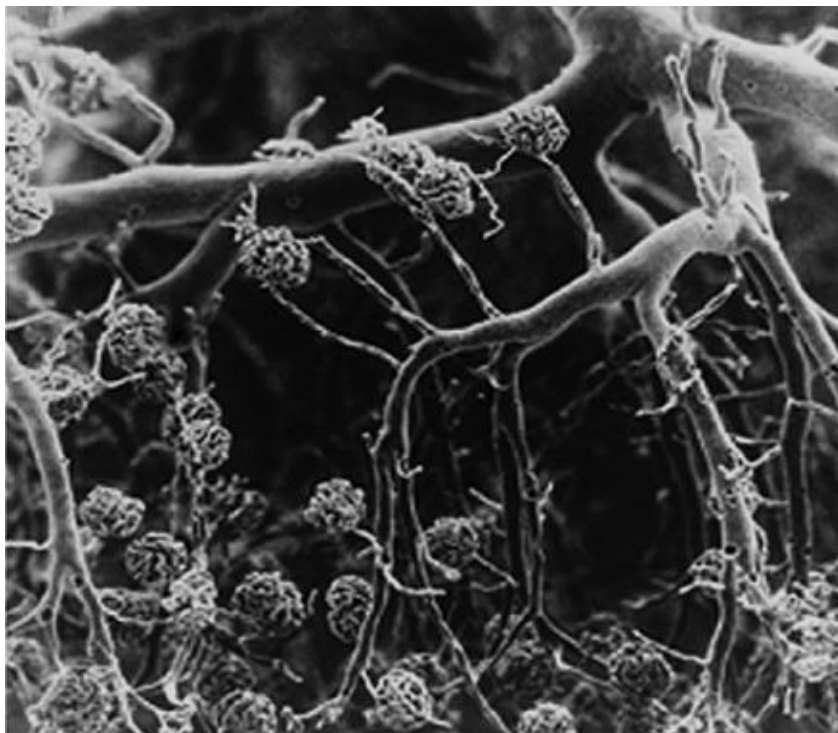


Рисунок 1.1. Анатомия почек (J.C.Jennet 1995)

**Кровеносная система.** Кровоснабжение почки осуществляется почечной артерией, через которую в почки поступает до 1 л крови в минуту и до 1500 л в сутки, т.е. в условиях покоя почечный кровоток составляет 20-25% от объема сердечного выброса. В воротах почки артерия делится на междольковые артерии, которые проходят между пирамидами мозгового слоя, и на границе коры и мозгового вещества переходят в дуговые артерии, располагающиеся параллельно поверхности почки (рис. 1.2). От них в кору отходят междольковые артерии, дающие начало множественным приводящим (афферентным) артериолам, каждая из которых снабжает кровью капиллярные петли клубочка. От капиллярного клубочка отток крови осуществляется

отводящей (эфферентной) артериолой, которая при выходе из клубочка распадается на перитубулярные капилляры, снабжающие кровью каналцы.

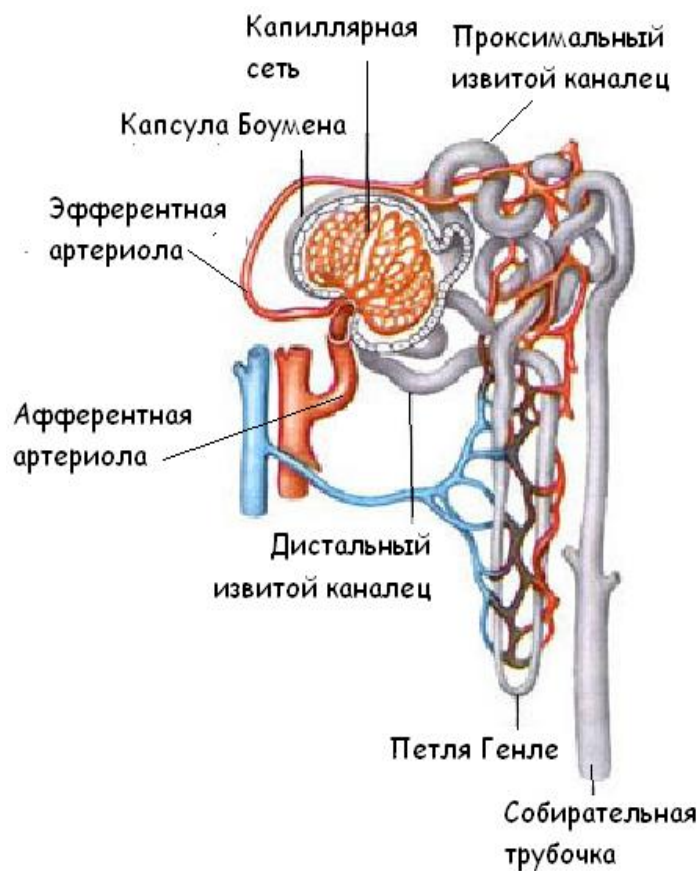


**Рисунок 1.2.** Кровоснабжение почки. [Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, L Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Edition: <http://accessmedicine>. ]

На границе коркового и мозгового слоев (юкстамедуллярные нефроны) от эфферентных артериол отходят прямые артериолы, которые глубоко проникают в мозговой слой и возвращаются обратно. Нисходящие и восходящие прямые сосуды являются сосудистым компонентом медуллярной противоточно-поворотной множительной системы. Венозная система повторяет ход артериальных сосудов. Кровоснабжение коркового слоя более выражено (составляет 90%), чем наружной (6-8%) и внутренней (1-2%) зон мозгового слоя. Почка имеет ряд собственных регулирующих систем, позволяющий поддерживать постоянный почечный кровоток при больших колебаниях артериального давления (от 70 до 220 мм рт.ст.) Эта способность к ауторегуляции обеспечивается деятельностью юктагломерулярного аппарата (ЮГА).

## Нефрон

Структурно-функциональной единицей почки является нефрон, состоящий из сосудистого клубочка, его капсулы (почечное тельце) и системы канальцев, ведущих в собирательные трубки (рис.1.3). Последние морфологически не относятся к нефрону.



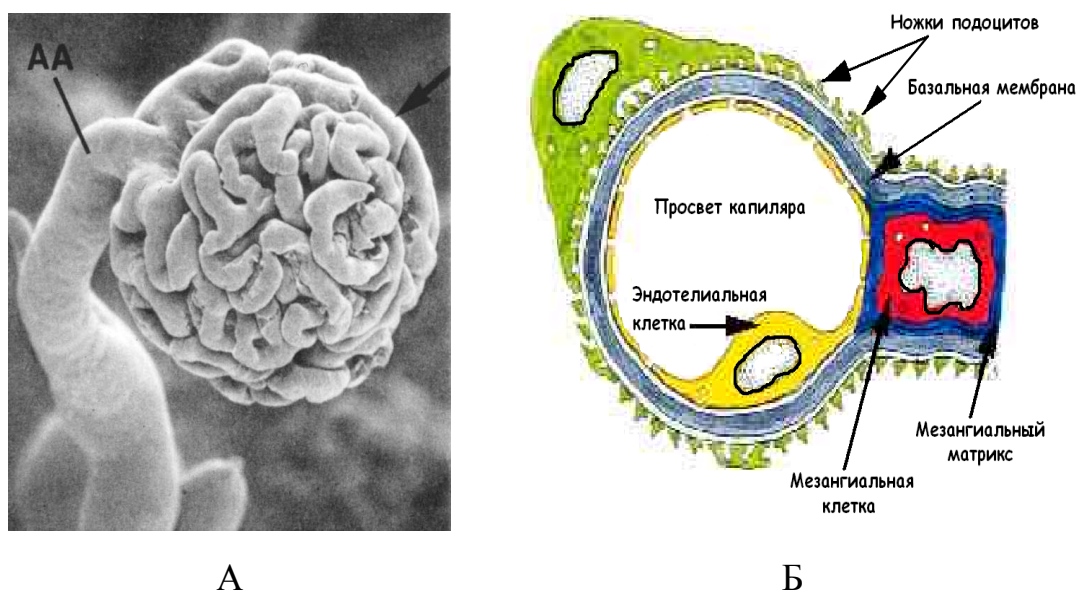
**Рисунок 1.3.** Схема строения нефрона (J.C.Jennet 1995)

В каждой почке человека имеется около 1 млн. нефронов, с возрастом их количество постепенно уменьшается. Клубочки расположены в корковом слое почки, из них 1/10-1/15 часть находятся на границе с мозговым слоем и называются юкстамедуллярными. Они имеют длинные петли Генле, углубляющиеся в мозговое вещество и способствующие более эффективной концентрации первичной мочи. У детей грудного возраста клубочки имеют малый диаметр и их общая фильтрующая поверхность значительно меньше, чем у взрослых.

### **Строение почечного клубочка**

Клубочек покрыт висцеральным эпителием (подоцитами), который у сосудистого полюса клубочка переходит в париетальный эпителий капсулы Боумена. Боуменово (мочевое) пространство непосредственно переходит в просвет проксимального извитого канальца. Кровь поступает в сосудистый полюс клубочка через афферентную (приносящую) артериолу и, после прохождения по петлям капилляров клубочка, покидает его по эфферентной (выносящей) артериоле, имеющей меньший просвет. Сжатие выносящей

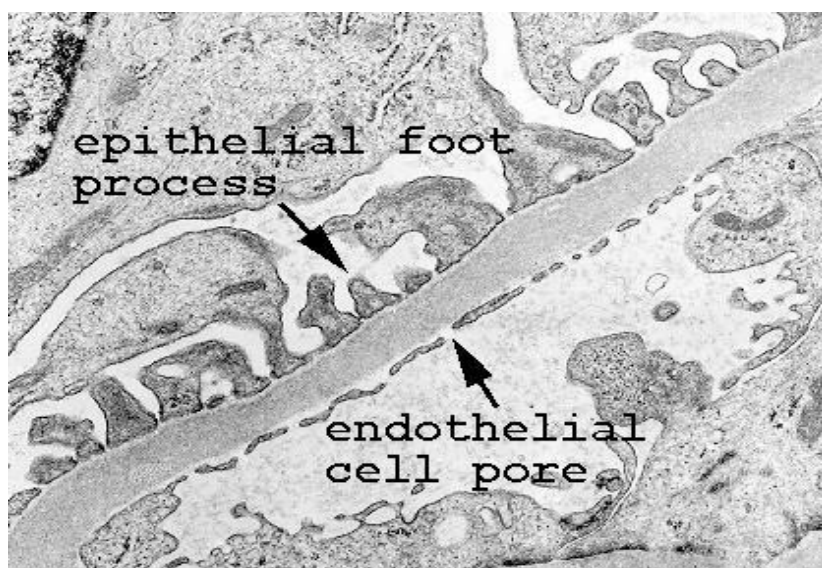
артериолы увеличивает гидростатическое давление в клубочке, что способствует фильтрации. Внутри клубочка афферентная артериола подразделяется на несколько ветвей, которые в свою очередь дают начало капиллярам нескольких долек (рис. 1.4 А). В клубочке имеется около 50 капиллярных петель, между которыми были найдены анастомозы, позволяющие функционировать клубочку как «диализирующая система». Стенка капилляра клубочка представляет собой тройной фильтр, включающий фенестрированный эндотелий, гломерулярную базальную мембрану и щелевые диафрагмы между ножками подоцитов (рис.1.4 Б).



**Рисунок 1.4.** Строение клубочка (J.C.Jennet 1995). А – клубочек, AA – афферентная артериола (электронная микроскопия). Б – схема строения капиллярной петли клубочка

Прохождение молекул через фильтрационный барьер зависит от их размера и электрического заряда. Вещества с молекулярным весом  $>50.000$  Да почти не фильтруются. Из-за отрицательного заряда в нормальных структурах клубочкового барьера анионы задерживаются в большей степени, чем катионы. **Эндотелиальные клетки** имеют поры или фенестры диаметром около 70 нм. Поры окружены гликопротеидами, имеющими отрицательный заряд, представляют своеобразное сито, через которое происходит ультрафильтрация плазмы, но задерживаются форменные элементы крови. **Гломерулярная базальная мембрана** (ГБМ) представляет непрерывный барьер между кровью и полостью капсулы, и у взрослого человека имеет толщину 300-390 нм (у детей тоньше – 150-250 нм) (рис. 1.5). ГБМ так же содержит большое количество отрицательно заряженных гликопротеидов. Она состоит из трех слоев: а) lamina rara externa; б) lamina densa и в) lamina rara interna. Важной структурной частью ГБМ является коллаген IV типа (глава 5). У детей с наследственным нефритом, клинически проявляющимся гематурией, выявляются мутации коллагена IV типа. Патология ГБМ (синдром Альпорта и

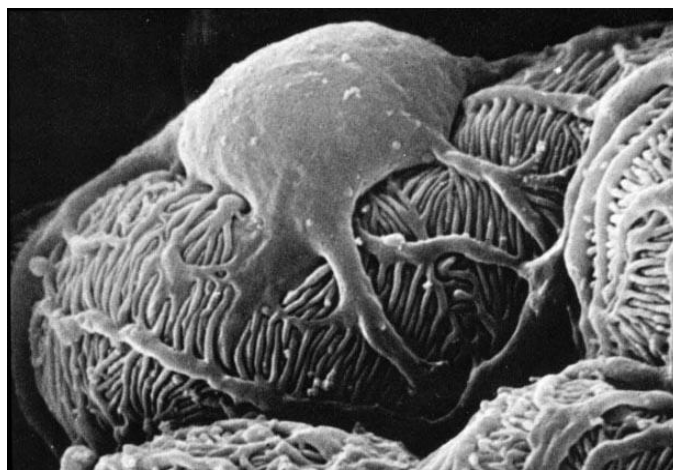
др) устанавливается электронно-микроскопическим исследованием биоптата почек (рис. 1.5). В настоящее время чаще используются генетические методы.



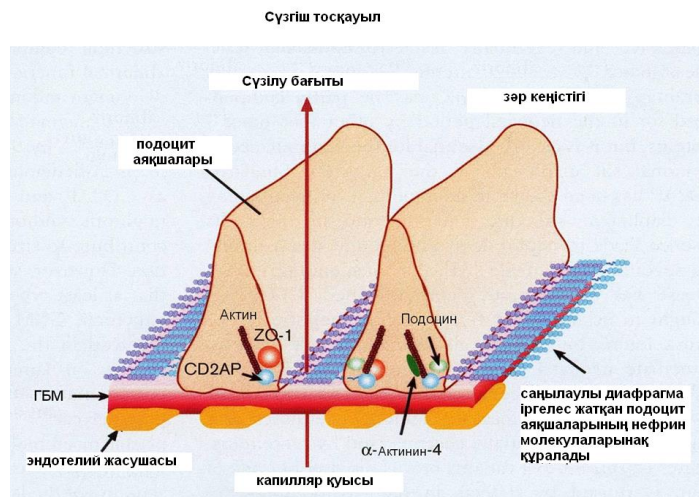
**Рисунок 1.5.** Стенка капилляра клубочка – гломерулярный фильтр (J.C.Jennet 1995). Снизу расположен фенестрированный эндотелий, над ним – ГБМ, на которой отчетливо видны регулярно расположенные ножки подоцитов (электронная микроскопия)

**Висцеральные эпителиальные клетки клубочка, подоциты,** поддерживают архитектуру клубочка, препятствуют прохождению белка в мочевое пространство, а также синтезируют ГБМ. От тела подоцитов отходят длинные первичные отростки (трабекулы), концы которых имеют «ножки», прикрепленные к ГБМ. Малые отростки (педикулы) отходят от больших почти перпендикулярно и закрывают собой свободное от больших отростков пространство капилляра (рис. 1.6 А). Между соседними ножками подоцитов натянута фильтрационная мембрана – щелевая диафрагма, которая в последние десятилетия представляет собой предмет многочисленных исследований (рис. 1.6 Б). Щелевые диафрагмы состоят из белка нефрина, который тесно связан в структурном и функциональном отношении со множеством других белковых молекул: подоцином, СД2АР, альфа-актинином-4 и др.

А



В



**1.6-сурет.** Стрoение подоцита (J.C.Jennet 1995). А – сканирующая электроннограмма. Ножки подоцитов полностью покрывают ГБМ, а также ножки подоцитов между собой образуют сеть. В – между ножками подоцитов расположена щелевая диафрагма, образующая окончательный барьер фильтрации.

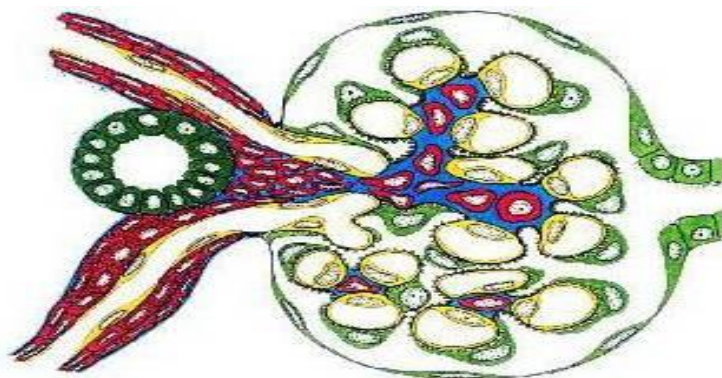
В составе клубочка определяются мезангиальные клетки, основная функция которых – обеспечение механической фиксации капиллярных петель. Мезангиальные клетки обладают сократительной способностью, влияя на клубочковый кровоток, а также обладают фагоцитарной активностью (рис. 1.4-Б).

## Почечные каналцы

Первичная моча попадает в проксимальные почечные каналцы и подвергается там качественным и количественным изменениям за счет секреции и реабсорбции веществ. **Проксимальные каналцы** – самый длинный сегмент нефрона, в начале он сильно изогнут, а при переходе в петлю Генле выпрямляется. Клетки проксимального каналца (продолжение париетального эпителия капсулы клубочка) цилиндрической формы, со стороны просвета покрыты микроворсинками («щеточная кайма»). Здесь происходит активная реабсорбция многих веществ (глюкозы, аминокислот, ионов натрия, калия, кальция и фосфатов). В проксимальные каналцы поступает примерно 180 л клубочкового ультрафильтрата, а 65-80% воды и натрия реабсорбируется обратно. Таким образом, в результате этого значительно уменьшается объем первичной мочи без изменения ее концентрации.

**Петля Генле.** Прямая часть проксимального каналца, переходит в нисходящее колено петли Генле. Форма эпителиальных клеток становится менее вытянутой, уменьшается число микроворсинок. Восходящий отдел петли имеет тонкую и толстую части и заканчивается в плотном пятне. Основной ионный переносчик этих клеток – *NKCC2* ингибируется фurosемидом.

**Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА)** включает 3 типа клеток: клетки дистального канальцевого эпителия на примыкающей к клубочку стороне (плотное пятно), экстрагломерулярные мезангиальные клетки и гранулярные клетки в стенках афферентных артериол, продуцирующие ренин. (Рис.1.7).



**Рисунок 1.7.** Схема строения клубочка (J.C.Jennet 1995)

**Дистальный каналец.** За плотным пятном (*macula densa*) начинается дистальный каналец, переходящий в собирательную трубку. В дистальных канальцах всасывается около 5%  $\text{Na}$  первичной мочи. Переносчик ингибируется диуретиками из группы тиазидов.

**Собирательные трубки** содержат два типа клеток: основные («светлые») и вставочные («темные»). По мере перехода кортикального отдела трубки в медуллярный уменьшается число вставочных клеток. Основные клетки содержат натриевые каналы, работа которых ингибируется диуретиками – амилоридом, триамтереном. Во вставочных клетках нет  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, но содержатся  $\text{H}^+$ -АТФаза. В них осуществляется секреция  $\text{H}^+$  и реабсорбция  $\text{Cl}^-$ . Таким образом, в собирательных трубках осуществляется конечный этап обратного всасывания  $\text{NaCl}$  перед выходом мочи из почек.

**Интерстициальные клетки почек.** В корковом слое почек интерстиций выражен слабо, тогда как в мозговом слое он более заметен. Коровое вещество почек содержит два типа интерстициальных клеток – фагоцитирующие и фибробластоподобные. Фибробластоподобные интерстициальные клетки продуцируют эритропоэтин. В мозговом веществе почек имеется три типа клеток. В цитоплазме клеток одного из этих типов содержатся мелкие липидные клетки, служащие исходным материалом для синтеза простагландинов.

## 1.2. ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Почки обеспечивают постоянство среды, необходимой для функционирования клеток организма. Они регулируют водно-солевой баланс, кислотно-щелочное состояние, выделяют продукты азотистого обмена и чужеродные вещества.

## Клубочковая фильтрация

Клубочковая фильтрация является начальным этапом мочеобразования. В просвет боуменовой капсулы поступает первичная моча или т.н. «безбелковый ультрафильтрат» плазмы. В ультрафильтрат попадает лишь небольшое количество белка с низкой молекулярной массой (до 50 000 Да), большая часть которого реабсорбируется в проксимальных канальцах. Ультрафильтрат в клубочках образуется со скоростью 120-130 мл/мин или около 180 л в сутки. Образование свободного от форменных элементов и белков крови ультрафильтрата зависит прежде всего от гидростатического давления в клубочковых капиллярах, создаваемого работой сердца. Величина эффективного фильтрационного давления невелика. Гидростатическому давлению в клубочках, которое остается неизменным на всем протяжении клубочкового капилляра, противодействуют онкотическое давление плазмы внутри капилляра и гидростатическое давление в боуменовой капсуле (или проксимальном канальце). В обеспечении высокой скорости клубочковой фильтрации (СКФ) имеет значение проницаемость фильтрующей мембраны и площадь поверхности, доступной для фильтрации. СКФ рассчитывается с учетом уровня креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта-Голта у взрослых и по формуле Шварца у детей или формуле Филлера с учетом уровня цистатина С в крови (таблица 1.1). У новорожденных из-за малого диаметра и меньшей фильтрующей поверхности клубочков СКФ значительно меньше, чем у взрослых, и равняется 20-30 мл/мин. У взрослых такой уровень СКФ свидетельствовал бы о тяжелой степени прогрессирующего (склерозирующего) процесса в почках, т.е. о хронической болезни почек (ХБП) 4 степени. Далее в течение первого года жизни СКФ повышается и достигает нормального уровня взрослого.

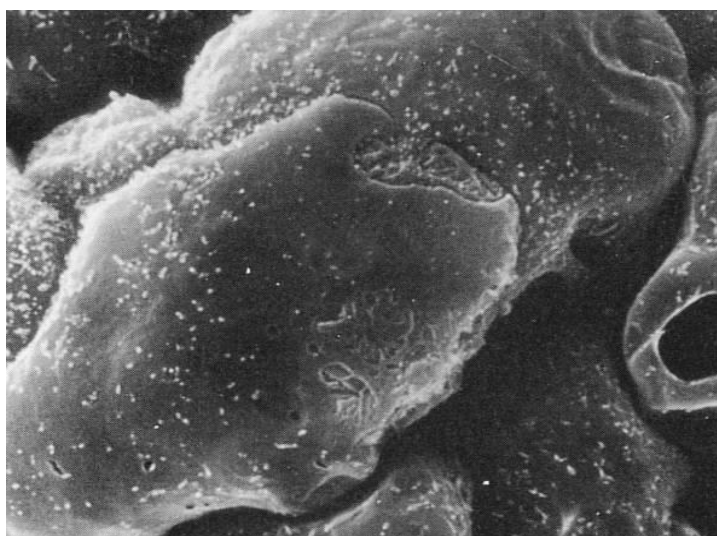
Таблица 1.1. Нормативы сывороточного креатинина, цистатина С и СКФ в зависимости от возраста [1]

| Возраст       | Креатинин |         | Цистатин С, мг/л | СКФ,<br>мл/мин/1.73м <sup>2</sup> |
|---------------|-----------|---------|------------------|-----------------------------------|
|               | μмоль/л   | мг/дл   |                  |                                   |
| 3 дня         | 80-130    | 0,8-1,5 | 1,2-2,4          | 20-30                             |
| 7 дней        | 30-40     | 0,4-0,6 | 1,0-2,2          | 20-30                             |
| 1 мес – 1 год | 25-40     | 0,4-0,6 | 0,8-1.6          | 70-100                            |
| 2-8 лет       | 40-60     | 0,5-0,7 | 0,6-1.4          | 90-130                            |
| 9-18 лет      | 50-80     | 0,6-0,9 | 0,6-1.4          | 90-130                            |

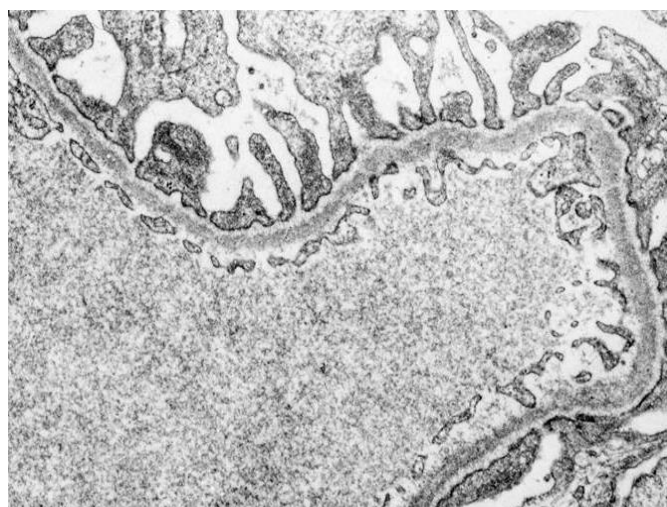
Таким образом, величина СКФ зависит от числа функционирующих клубочков (массы действующих нефронов). При склерозировании клубочков (нефронов) падает и СКФ (глава 18).

Изменение состава мочи с появлением патологических элементов (форменные элементы крови, белок) зависит от нарушения проницаемости

трехслойного клубочкового барьера. Состояние проницаемости фильтрационного барьера определяется величиной пор и электрическим зарядом. Поры эндотелия задерживают форменные элементы, следующие 2 слоя – ГБМ и подоциты являются барьерами для прохождения белков плазмы. Анионы задерживаются в большей степени благодаря высокому отрицательному заряду в нормальных структурах стенки капилляра. При генетической или приобретенной патологии проницаемость капилляра повышается вследствие структурных нарушений. Например, нарушения структуры подоцитов, щелевой мембраны приводят к протеинурии (возможен нефротический синдром) (рис. 1.8), истончение ГБМ, генетические аномалии коллагена ГБМ – к эритроцитурии и протеинурии (наследственный нефрит, болезнь тонких базальных мембран) (рис. 1.9).



**Рисунок 1.8.** Подоциты при нефротическом синдроме. Диффузное расплавление ножек, набухание цитоплазмы и микровиллезная трансформация (электронная микроскопия) (J.C.Jennet 1995)



**Рисунок 1.9.** ГБМ при болезни тонких базальных мембран (электронная микроскопия) (J.C.Jennet 1995)

### **Почечный кровоток и его регуляция.**

СКФ близка 90-130 мл/мин. Фильтрация снижается при сужении приносящих артериол и увеличивается при сужении выносящих. Регуляция почечного кровотока многогранная и сложная.

**Канальцево-клубочковая обратная связь.** ЮГА осуществляет регуляцию СКФ в отдельных нефронах в зависимости от состава ультрафильтрата в дистальном канальце в зоне macula densa (плотного пятна). Клетки плотного пятна передают сигнал о повышении концентрации NaCl в канальце, что стимулирует высвобождение аденозина, синтезируемого клетками ЮГА. Аденозин воздействует на рецепторы ангиотензина A1 и вызывает констрикцию приносящих артериол, что в свою очередь снижает СКФ и предотвращает чрезмерную потерю солей и воды с мочой. Стимулом для продукции ренина клетками ЮГА является падение концентрации NaCl в содержимом канальцев.

### **Транспорт веществ в канальцах**

В канальцах происходит активный и пассивный транспорт веществ. [2,3]. Активная реабсорбция идет с затратой энергии, обычно в виде АТФ (работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы), против градиента концентрации. При наличии электрической или химической разности ионы и молекулы могут транспортироваться пассивно, путем простой диффузии.

**Реабсорбция глюкозы.** В проксимальных канальцах полностью реабсорбируется глюкоза. Экскреция ее с мочой связано обычно с гипергликемией, превышающей транспортные возможности канальцев. Транспорт осуществляется с помощью белка-переносчика и он сопряжен первичным активным транспортом натрия. Глюкозурия при нормальном содержании сахара в крови встречается при канальцевой патологии (ренальная глюкозурия) вследствие нарушения реабсорбции.

**Реабсорбция белка.** Белки, выводимые с мочой, предоставляют очень небольшую часть фильтруемых белков. Основная масса фильтруемых белков реабсорбируется в проксимальном канальце путем эндоцитоза. Реабсорбированные белки гидролизуются в вакуоли до аминокислот или пептидов. В нормальной моче остаются такие низкомолекулярные белки, как  $\beta_2$ -микроглобулин, лизоцим,  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  – микроглобулины, их количество незначительное. В окончательной моче содержится 40-150 мг белка, из них 40% составляет альбумин, 10% IgG, 5% - легкие цепи и 3% IgA, остальную часть составляют другие белки, главным образом, образующиеся в канальцах – белок Тамм-Хорсфалла. Повышение альбуминурии происходит при клубочковой патологии, повышение белка Тамм-Хорсфалла свидетельствует о патологии канальцев.

**Реабсорбция аминокислот.** Для транспорта аминокислот, которые реабсорбируются в проксимальных канальцах, существуют по меньшей мере четыре активные транспортные системы. Из-за их дефекта возникают

различные типы наследственных аминокислородурий. Так же в проксимальных канальцах реабсорбируются кальций, фосфор, натрий, кальций и другие вещества (см. дальше). При синдроме Фанкони поражается проксимальный каналец с нарушением реабсорбции ряда веществ (аммиак, глюкоза, фосфор, карбонаты и др.) [2].

**Транспорт натрия.** Почки имеют большое значение в поддержании водно-солевого баланса. Для этого в почках существует высокоэффективный транспорт натрия. Натрий – основной катион внеклеточной среды и для поддержания солевого баланса его концентрация строго контролируется. Натрий и хлор свободно фильтруются в клубочках. Но 99% профильтровавшихся воды и NaCl подвергается реабсорбции, и только 1% выделяется с мочой. Это происходит в основном в проксимальных канальцах (70%) и петле Генле (25%). В дистальных канальцах и в собирательных трубках реабсорбируется 2-5%  $\text{Na}^+$ . Натрий всасывается в перитубулярную плазму за счет фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, расположенного в базолатеральных мембранах канальцевого эпителия. За счет создаваемого градиента концентрации происходит пассивный транспорт других ионов посредством ионных каналов и переносчиков. Так, в проксимальных канальцах происходят ко-транспортные процессы:  $\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+ + \text{аминокислоты}$ ,  $\text{Na}^+ + \text{глюкоза}$ ,  $\text{Na}^+ + \text{органические молекулы}$ ; также происходит  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен и транспорт  $\text{Cl}^-$ . Реабсорбция натрия сопровождается параллельным всасыванием эквивалентного количества воды. Поэтому содержимое проксимальных канальцев остается изотоничным относительно плазмы. В отличие от проксимального сегмента в других отделах канальцев натрий и вода всасываются независимо друг от друга. В дистальных канальцах и собирательных трубках реабсорбция натрия и воды регулируется гормонами.

### **Регуляция водно-солевого баланса в организме**

Вода – основная составляющая организма человека и занимает 60% от массы тела взрослого [3]. У новорожденных содержание воды выше, составляет 75% и приближается к 60% от массы тела к концу первого года жизни. В организме вода содержится в двух пространствах: внутриклеточном и внеклеточном. Последнее в свою очередь делится на внутрисосудистое (плазма) и межклеточное (интерстициальное). Объем внутриклеточной жидкости больше (30-40% массы тела), чем внеклеточной (20-25% массы тела). У плода и новорожденных объем внеклеточной жидкости относительно больше, чем у взрослых, поэтому они больше подвержены гипо-, гипергидратации. Водно-солевой баланс в организме регулируется за счет контроля двух показателей: **осмоляльности и объема** циркулирующей крови. Общая осмоляльность внеклеточной жидкости, создаваемая в основном солями натрия, равна 290 мосм/кг. Нормальное функционирование клеток возможно лишь при очень небольших колебаниях осмоляльности плазмы и внутрисосудистого объема.

**Осмоляльность.** Все компоненты тела находятся в состоянии осмотического равновесия. Осморецепторы контролируют потребление воды, экскрецию ее почками в зависимости от концентрации солей натрия. При нарушении содержания натрия в организме система регуляции осмоляльности сдвигает водный баланс и тем самым изменяет внутрисосудистый объем для восстановления осмотического равновесия. Существуют сложные системы волюморецепторов, чувствительных к изменению объема. Изменение объема (гипо-, гиперволемиа) вызывает изменение экскреции натрия. Однако в условиях гиповолемии первым включается механизм восстановления внутрисосудистого объема, т.е. происходит задержка воды в ущерб осмоляльности.

**Регуляция экскреции натрия почками.** Натриевый баланс регулируется почками. Потребление натрия фактически не регулируется. Именно почки адаптируются к резким колебаниям потребления соли. Экскреция натрия может снижаться почти до нуля и столь же резко возрастать. Ведущим фактором, определяющим выделение натрия почками, является СКФ. Достаточно небольших изменений СКФ, чтобы вызвать выраженные изменения экскретируемого натрия. Поскольку СКФ изменяется, должны существовать механизмы регуляции выделения натрия почками. Существуют внешние и внутренние факторы регуляции. К внешним факторам относятся гормональные факторы, к внутренним – внутрипочечные механизмы. К последним относится **клубочково-канальцевый** баланс. Благодаря ему повышение или снижение реабсорбции натрия сопровождается повышением или снижением СКФ. Транспорт натрия регулируется рядом гормонов. Это – альдостерон, предсердный натрийуретический пептид, ангиотензин II, норадреналин, простагландины, допамин, вазопрессин.

**Транспорт калия в почках.** Калий – основной катион клеточной цитоплазмы, где его концентрация во много раз выше содержания во внеклеточной жидкости. Такая разница потенциалов чрезвычайно важна для функционирования клеток нервной, мышечной ткани, включая миокард. Калий свободно фильтруется в клубочках почек, далее он почти полностью (до 95%) реабсорбируется. Если натрий всасывается по всей длине почечных канальцев, а с мочой экскретируется натрий, который не успел реабсорбироваться, то основная часть профильтрованного калия реабсорбируется до того, как моча достигнет собирательных трубок. Тот калий, который все-таки выделяется с мочой, специально секретируется в собирательных трубках. Секреция калия осуществляется основными клетками собирательных трубок. Диуретические препараты амилорид, триамтерен подавляют секрецию калия, обладая калийсберегающим эффектом. Транспорт калия регулируется активностью  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы и калиевыми каналами. Альдостерон регулирует как деятельность транспортера  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, так и состояние калиевых каналов. Он увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия. Спиронолактон блокирует рецепторы альдостерона, оказывая калийсберегающий эффект. Помимо почек

калий выделяется желудочно-кишечным трактом и при потоотделении. На клеточное распределение калия влияют гормоны (инсулин, катехоламины, гормоны щитовидной железы, альдостерон), кислотно-щелочное состояние и повреждение клеток. Лизис клеток приводит к гиперкалиемии. Ацидоз способствует выходу калия из клеток ( $H^+$  внутри клетки замещает  $K^+$ ), а эффект алкалоза противоположный. Катехоламины способствуют гипокалиемии. Связь между инсулином и поглощением клеткой калия двухсторонняя. Гиперкалиемия стимулирует, гипокалиемия угнетает выделение инсулина. Поэтому инсулин способствует входу калия в клетку. На этом основано действие глюкозо-инсулиновых растворов при гиперкалиемии.

**Транспорт кальция, фосфатов и магния.** Кальций – основной двухвалентный катион организма. Второй по значимости двухвалентный катион – магний. Основной двухвалентный анион – фосфат. Большая часть этих трех элементов сосредоточена в костной ткани. Концентрация  $Ca^{2+}$  и  $HPO_4^{2-}$  (в меньшей степени  $Mg^{2+}$ ) в плазме крови поддерживаются благодаря быстрому высвобождению их с костной ткани. Концентрация  $Ca^{2+}$  и  $HPO_4^{2-}$  в плазме крови тесно связаны. Произведение  $Ca^{2+} \times HPO_4^{2-}$  поддерживается на определенном уровне. Даже незначительный прирост в величине этого показателя приводит к формированию труднорастворимого фосфата кальция, который откладывается в костях. Особую опасность представляют внеклеточные отложения этих солей в сосудах, мышцах при нарушении костно-минерального обмена. Концентрация кальция в плазме крови поддерживается в нормальных пределах за счет всасывания из кишечника и путем высвобождения из костей. Уровень магния определяется скоростью его выведения с мочой, а фосфата – всеми тремя способами [2,3].

Всасывание кальция в кишечнике усиливается витамином Д. Всего из пищевого кальция всасывается 25-30%. Общее содержание  $Ca^{2+}$  в плазме составляет 2,5 ммоль/л, из которых 50% находятся в свободном (ионизированном) состоянии, 45% в виде комплекса с белками, 5% в связи с другими ионами. В клубочках почек фильтруются только свободные ионы. Кальций реабсорбируется на всем протяжении почечных канальцев, из них 70% – в проксимальных канальцах, 20% – в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. В этих отделах реабсорбция протекает пассивно по межклеточным щелям. Диффузии способствует активная реабсорбция натрия. В дистальных канальцах происходит активная реабсорбция  $Ca^{2+}$  в комплексе с белками с помощью  $Ca^{2+}$ -АТФазы, и этот процесс регулируется витамином Д и паратиреоидным гормоном. Поскольку реабсорбция кальция в проксимальных канальцах и восходящем колоне петли Генле носит пассивный характер и связана с реабсорбцией натрия, все лекарственные препараты, влияющие на транспорт натрия в этих отделах (например, фуросемид) блокируют реабсорбцию кальция. Напротив, тиазиды, ингибирующие обратное всасывание натрия на уровне дистальных канальцев, не действуют на активный захват кальция. Более того, в их присутствии реабсорбция кальция даже несколько

усиливается, уменьшая  $\text{Ca}^{2+}$ -урию. Этот эффект тиазидов в клинике используется у больных нефролитиазом для уменьшения камнеобразования путем снижения кальция в моче.

В кишечнике всасывается 65% поступающего с пищей фосфата. 55% фосфата плазмы крови находится в свободном состоянии, которые свободно фильтруются и затем реабсорбируются в канальцах. 80% реабсорбируется в проксимальных канальцах трансклеточно с помощью транспортера  $\text{NaPi}^{2-}$ . Его активность ингибируется паратгормоном. Далее 10% фосфатных анионов реабсорбируется в дистальных канальцах, 2-3%- в собирательных трубках.

Магний в основном содержится в тканях: 55% в костной ткани, 45%- в мягких тканях и только 10% находится во внеклеточных жидкостях. Ионы  $\text{Mg}^{2+}$  из крови свободно фильтруются, затем реабсорбируются в канальцах (30% в проксимальном, 65% - в толстом восходящем колене петли Генле, 5% - в дистальных канальцах).

### **Осмотическое концентрирование и разведение мочи**

В зависимости от состояния водного баланса организма почки могут выделять гипотоническую или гипертоническую мочу. В этом процессе участвует так называемой противоточно-поворотно-множительная система, в состав которой входят параллельно расположенные в мозговом слое отделы петли Генле, собирательные трубки и прямые сосуды. Принцип работы этой системы заключается в том, что при движении двух потоков жидкости в противоположных направлениях (по нисходящему и восходящему отделу петли Генле) осуществляется двухсторонний обмен натрия и воды через интерстициальную ткань и стенку канальцев петли Генле [2].

Изотоничная моча из проксимального канальца поступает в нисходящую часть петли Генле, стенка которой проницаема для воды, но относительно непроницаема для солей. В восходящем толстом отделе петли Генле стенка канальца не пропускает воду, но активно реабсорбирует натрий, хлор, калий без воды. Таким образом, в нисходящем отделе петли Генле моча становится все более концентрированной по мере продвижения к вершине петли. При этом значительно уменьшается объем мочи. В дальнейшем при движении вверх по непроницаемому для воды восходящему отделу и дистальному канальцу осмотическая концентрация внутри канальцев падает. В дистальных канальцах и собирательных трубках осуществляется вторая фаза концентрирования мочи. Осмотическая концентрация мочи в этом отделе зависит от антидиуретического гормона (АДГ).

При обычном водном режиме относительная плотность мочи за сутки колеблется в пределах 1008-1025 (осмолярность 100-900 мосм/л), что обусловлено неравномерным приемом жидкости в течение дня и другими факторами. При избытке воды в организме уровень АДГ в крови снижается и стенка собирательных трубок остается непроницаемой для воды и выделяются большие объемы гипотонической мочи. В условиях дефицита жидкости в

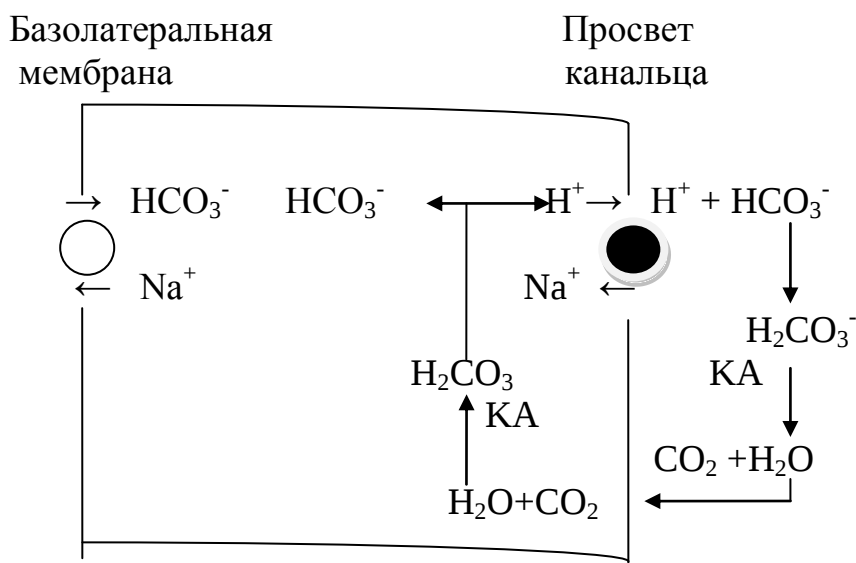
организме повышается секреция АДГ гипофизом, который взаимодействуя с  $V_2$  рецепторами повышает проницаемость клеток собирательных трубок для воды, способствует реабсорбции осмотически свободной воды. Моча становится концентрированной с уменьшением количества.

В механизме осмотического концентрирования мочи важное значение имеет мочевины. В отличие от наружной зоны мозгового вещества, где повышение осмоляльности обусловлено главным образом накоплением солей натрия, во внутреннем мозговом веществе в нем участвует мочевины. В мозговом веществе существует специальная система, обеспечивающая круговорот мочевины и ее удержание в почке. Главную роль в этом процессе играет способность АДГ увеличивать проницаемость для мочевины стенки тех частей собирательных трубок, которые расположены во внутреннем мозговом слое почек. В вышележащих отделах канальцев стенка собирательных трубок непроницаема для мочевины. Там из-за реабсорбции воды концентрация мочевины повышается, а ниже большие количества мочевины реабсорбируются в мозговое вещество, повышая осмоляльность интерстиция. Отсюда мочевины поступает в просвет тонкого восходящего отдела петли Генле и движется по канальцу. Далее мочевины вновь реабсорбируется под влиянием АДГ, что и обеспечивает непрерывный ее круговорот в почке и объясняет важную роль мочевины в процессе осмотического концентрирования мочи. У детей грудного возраста в отличие от взрослых снижена функция по осмотическому концентрированию и разведению мочи. У них компенсаторная реакция на дегидратацию и гипергидратацию осуществляется в основном клубочками, а не канальцевым аппаратом почек. Примерно к концу первого года жизни заканчивается формирование осморегулирующей функции почек. В сохранении высокой осмоляльности интерстиция мозгового вещества также играют роль прямые артериолы (vasa recta). Они работают как противоточные обменники.

### **Кислотно-щелочное состояние и его регуляция**

В процессе метаболизма в организме образуется некоторое количество кислот, часть ионов  $H^+$  поступает с пищей, в связи с чем возникает необходимость выведения избытка кислот из организма [3,4].

**К почечным** механизмам поддержания КЩС относятся основные три механизма. Во-первых, секретлируемые ионы водорода участвуют в реабсорбции бикарбоната. Важным местом реабсорбции  $HCO_3^-$  является проксимальный каналец, где 90% профильтрованного  $HCO_3^-$  всасывается обратно. Это осуществляется не за счет прямого транспорта, а посредством специального механизма, в котором участвует карбоангидраза и  $Na^+/H^+$ -обменник. (рис. 1.10). Таким образом, интенсивная секреция  $H^+$  используется для возвращения профильтрованных бикарбонатов.



**Рисунок 1.10.** Реабсорбция бикарбоната в клетках проксимального канальца (КА-карбоангидраза)

На данном этапе ионы  $\text{H}^+$  находятся в постоянном круговороте, обеспечиваемом карбоангидразой, и элиминации  $\text{H}^+$  с мочой не происходит. Ионы водорода секретируются на всем протяжении канальцев. Далее в дистальных участках нефрона экскреция кислот осуществляется двумя механизмами: за счет связывания  $\text{H}^+$  с фосфатами и с аммиаком ( $\text{NH}_3$ ). Ближе к собирательным трубочкам к  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменнику подключается (а затем превалирует)  $\text{H}^+$ -АТФ-аза. Эти процессы происходят во вставочных клетках собирательных трубок.

Фосфаты и органические кислоты связываются с водородным ионом и экскретируются с мочой. Работают системы  $\text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4$  или  $\text{H}^+ + \text{органическая кислота}$ . Их экскреция определяет так называемую титруемую кислотность. В регуляции КЩС участвуют несколько гормонов. Паратиреоидный гормон подавляет реабсорбцию фосфатов в проксимальном канальце и косвенно участвует в регуляции кислотно-щелочного равновесия. На уровне собирательных трубок в регуляции участвует альдостерон: стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и действие  $\text{H}^+$ -АТФазы. Экскреция  $\text{H}^+$  с титруемыми кислотами ограничена. Поэтому наиболее эффективной системой экскреции  $\text{H}^+$  является аммонийный механизм, составляющий 60% от суммарной экскреции  $\text{H}^+$  почками. В проксимальном и дистальном канальцах из глутамина непрерывно образуется аммиак ( $\text{NH}_3$ ). Связывая  $\text{H}^+$ , он превращается в аммоний ( $\text{NH}_4$ ) и с мочой выделяется в виде  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Доля экскретируемых с мочой свободных (незабуференных) водородных ионов незначительна. У новорожденных функция почек по регуляции кислотно-основного равновесия недоразвита, в связи с чем для его сохранения важно сбалансировать питание.

## Другие функции почек

Функции почек многообразны [4]. Они обладают не только экскретирующей, но и секретирующей функцией. В почках синтезируются ряд гормонов и другие активные вещества. В почечной ткани происходит катаболизм ряда биологически активных веществ (инсулин, АДГ, ПТГ и др.), поступающих в просвет канальца в составе ультрафильтрата. При почечной недостаточности катаболическая способность почек снижается, что приводит к избыточному накоплению их в крови. В почечной ткани происходит синтез глюкозы (глюконеогенез), окисление жирных кислот. Благодаря многочисленным функциям, почки участвуют в регуляции АД, гемопоэзе, поддержании костно-минерального обмена. Нарушение названных функций имеет место при потере функционирующей паренхимы почек. Поэтому при развитии конечных стадий хронических болезней почек (ХБП) клинические симптомы болезни включают не только уремическую интоксикацию и нарушения водно-солевого баланса, но и анемию, гипертензию с сердечно-сосудистыми осложнениями и костные нарушения.

### Гормоны и почки

Почки и эндокринная система тесно взаимосвязаны. В почках синтезируется ряд гормонов (ренин, витамин Д<sub>3</sub>, эритропоэтин и др.) Для некоторых гормонов почки служат органом-мишенью, другие же гормоны активно метаболизируются и выводятся ими (табл. 1.2). Именно комплексность функций почек обуславливает комплекс гормональных нарушений, наблюдающихся при хронической почечной недостаточности (ХПН).

Таблица 1.2. Эндокринная функция почек.

| Гормоны, образующиеся в почках                                                                                             | Экстраренальные гормоны, действующие на почки                                                                                                           | Гормоны, метаболизируемые и выводимые почками            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Ренин<br>Дигидрооксихолекальциферол - 1,25(ОН) <sub>2</sub> Д <sub>3</sub><br>Эритропоэтин<br>Калликреин<br>Простагландины | Альдостерон и стероиды<br>Вазопрессин (АДГ)<br>Паратиреоидный гормон<br>Кальцитонин<br>Натрийуретический пептид предсердий<br>Катехоламины<br>Эндотелин | Пептидные гормоны<br>Стероиды<br>Катехоламины<br>Инсулин |

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

Ренин вырабатывается в юктагломерулярном аппарате почек (ЮГА), находящемся в тесном контакте со специальной частью дистальных канальцев – macula densa. Ренин действует на ангиотензиноген (α-глобулин,

синтезируемый печенью) с образованием неактивного ангиотензина I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) переходит в активный ангиотензин II. АПФ содержатся во многих тканях (почках, мозге, в сосудах, легких и др., во всех эндотелиальных клетках).

*Биологическое действие ангиотензина II.*

- 1) Вазоконстрикция
- 2) Стимуляция секреции альдостерона
- 3) Реабсорбция натрия в почечных канальцах
- 4) Активация симпатической нервной системы и выделения катехоламинов
- 5) Центральное действие (жажда, центральное прессорное действие, высвобождение АДГ)

Следует отметить, что в настоящее время к действию ангиотензина на ЦНС приковано повышенное внимание в связи с его влиянием на АД, симпатическую нервную систему, чувство жажды, на АДГ и натриевый аппетит. Самым важным действием ангиотензина II является непосредственное сокращение сосудов, стимуляция образования альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников и регуляция транспорта натрия в почках. РААС важна для поддержания гомеостаза натрия: при потере соли (диарея, рвота) стимулируется выделение ренина и увеличение уровня ангиотензина, что в свою очередь приводит к выбросу альдостерона, который способствует сохранению натрия в организме. Также ангиотензин II вызывает сокращение сосудов, поддерживая кровяное давление, несмотря на уменьшение объема крови и внеклеточной жидкости (при кровопотере, диарее, рвоте). Напротив, накопление натрия ингибирует РААС.

**Витамин Д.** Витамин Д<sub>3</sub> (холекальциферол) вместе с парат-гормоном (ПТГ) является важным регулятором минерального обмена, и представляет собой жирорастворимую молекулу, подобную холестерину. Он поступает в организм с пищей (молочные продукты) и образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. В печени витамин Д<sub>3</sub> превращается в 25-гидроксивитаминД<sub>3</sub> (25-ОН Д<sub>3</sub>). Основной процесс биоактивации протекает с участием фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы только в почках, где синтезируется 1,25-дигидроксивитаминД<sub>3</sub> (1,25(ОН)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub>), являющийся активным гормоном, оказывающим действие на кости, почки и желудочно-кишечный тракт. Он увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике, взаимодействуя с ПТГ, способствует высвобождению кальция из костей и стимулирует реабсорбцию кальция из проксимальных канальцев почек. Нарушение метаболизма и действия витамина Д<sub>3</sub> характерно для следующих заболеваний почек (см. главы «Тубулопатии», «ХБП»):

1. В конечных стадиях ХБП отмечается снижение превращения неактивного 25-ОН Д<sub>3</sub> в активный метаболит 1,25(ОН)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub>, что ведет к развитию почечной остеодистрофии, вторичному гиперпаратиреозу. Поэтому при ХБП 3-5

стадии уровень  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  и Са снижается, что требует применения препаратов  $\text{D}_3$  под контролем.

2. У больных синдромом Фанкони (нарушение канальцевой реабсорбции глюкозы, фосфатов, бикарбонатов, аминокислот, изменения костей) наблюдается снижение способности почек активировать витамин  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .
3. При заболевании с резистентностью рецепторов  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  к витамину Д (витамин Д-зависимый рахит II типа) имеет место мутация генов этих рецепторов, в связи с чем почки не отвечают на физиологические концентрации витамина  $\text{D}_3$ .
4. Д-зависимый рахит I типа возникает в результате мутации гена  $\alpha$ -гидроксилазы и дефицита  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .
5. Идиопатическая гиперкальциемия, вероятно, связана с избыточным образованием в почках  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

В настоящее время выявляется дефицит витамина Д в большой популяции населения земного шара.

**Эритропоэтин** синтезируется почками и регулирует образование и развитие эритроцитов, выход ретикулоцитов в кровь. Как синтез, так и высвобождение эритропоэтина регулируется концентрацией кислорода в тканях. Активность почечного эритропоэтина также стимулируется андрогенами (что обуславливает более высокий уровень гемоглобина у мужчин), тиреоидными гормонами, простагландинами Е. Ренальная анемия, обусловленная ХПН, вызвана уменьшением синтеза эритропоэтина. Успешная трансплантация почек обычно повышает его синтез и устраняет анемию. Для коррекции анемии при ХПН применяются рекомбинантный эритропоэтин.

**Почечные простагландины.** Почки – место образования всех основных простаноидов: простагладина  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), простациклина и тромбксана.  $\text{PGE}_2$  – преобладающий простагландин, синтезируемый в мозговом слое почек. Синтез тромбксана, обладающего сосудосуживающим и агрегирующим действием, резко увеличивается при обструкции мочеточников. Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) блокируют образование простагландинов. Этим объясняется как их противовоспалительный эффект, так и неблагоприятное действие на почки. Так, индометацин может вызвать падение почечного кровотока и СКФ, задержку солей и воды. Аспирин и анальгетики могут быть причиной папиллярного некроза и нефропатии, поскольку, блокируя выработку простагландинов и их сосудорасширяющее действие, уменьшают почечный медуллярный кровоток.

### Контрольные вопросы по главе 1

1. Какие структуры почек участвуют в противоточно-поворотном множительной системе и каково ее физиологическое значение?
2. Какие клетки входят в состав ЮГА?

3. Что входит в состав клубочкового (капиллярного) фильтра? Назовите их состав.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

### 2.1. ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

**Анамнез.** Особое внимание необходимо уделить сбору анамнестических данных. Важно установить у пациента наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, системных заболеваний, туберкулеза, хронических гнойных очагов или злокачественных новообразований, которые могут быть причиной протеинурии, нефротического синдрома и других проявлений почечной патологии. Многие инфекции (стрептококк, вирусные гепатиты и др.) могут предшествовать или осложнять течение почечных заболеваний. Важно узнать прием лекарственных препаратов и проведенные прививки у детей, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков, аллергические реакции. Выяснение семейного анамнеза может помочь в диагностике наследственных заболеваний (поликистозная болезнь почек, синдром Альпорта и др.). Наконец, для дальнейшей тактики ведения больного важен тщательный анализ всех предшествовавших клинических, лабораторных симптомов болезни и их динамики на фоне лечения.

**Жалобы.** Нередко больные предъявляют неспецифические жалобы (слабость, ухудшение аппетита, снижение трудоспособности), из-за чего заболевание почек долго не подозревается. Боль не всегда характерна для почечных заболеваний. Обычно она присутствует при обструкции мочевыводящих путей (конкремент, сгусток крови или некротические массы). Причиной боли может стать растяжение почечной капсулы из-за инфекционного или кистозного поражения почек. При этом обычно находят увеличение размеров почек. Приступообразные боли в пояснице с типичной иррадиацией в паховую область могут быть признаком нефролитиаза, инфаркта почки, тромбоза почечных вен, апостематозного нефрита и паранефрита. Боли в животе наблюдают при нефротическом кризе, нефропатиях, связанных с периодической болезнью, и системных заболеваниях (болезнь Шенлейн-Геноха). Инфекционно-воспалительные процессы в мочевом пузыре или уретре могут вызвать нарушение мочеиспускания и болезненные позывы к мочеиспусканию. При остром пиелонефрите, особенно у детей, преобладают общие симптомы в виде лихорадки, интоксикации, иногда с жалобами на боли в животе или пояснице. Наконец, боли в спине или животе – распространенный, но неспецифический симптом многих непочечных заболеваний. При этом ошибочно считать, что болезни почек проявляются только почечными болями.

**Обследование пациента.** Необходимо полное клиническое исследование пациента, включающее оценку общего и физического развития, состояния костно-мышечной системы, цвета и изменений кожных покровов (стрии, сыпи, пигментации, зуд). Следует провести измерение артериального давления (АД), определение отеков, исследование состояния глазного дна. При пальпации

живота, осмотре области поясницы необходимо обратить внимание на болевые точки и припухлости. Всегда следует помнить роль наличия неврологических и ревматических признаков у больных с нефрологической патологией. Исследуют сердце и сосуды. Инфекционный эндокардит у пациентов с поражением клапанов сердца может быть причиной почечной патологии. Прослушиваемые на сосудах шумы или отсутствие пульсации могут быть признаками патологии почечных сосудов. При увеличении почек, поликистозе, нефроптозе почки могут пальпироваться.

**Отеки.** Периферические отеки выявляются внешне или определяются при надавливании образованием сохраняющихся ямок (на лодыжке, голени или других частях тела). Полостные отеки (анасарка) определяются наличием жидкости в брюшной полости (асцит), плевральной (гидроторакс) или сердечной сумке (гидроперикард). О жидкостном статусе организма можно судить по массе тела при ежедневном взвешивании, признакам гипер-, гиповолемии, уровню АД как у взрослых, так и у детей. Отеки почечного происхождения необходимо дифференцировать от отеков при застойной сердечной, печеночной недостаточности, гипотиреозе, аллергии.

**Артериальная гипертензия** – важнейший признак при патологии почек. Каждому здоровому человеку АД следует измерять по меньшей мере один раз в год. По современным рекомендациям всем детям старше 3-х лет рекомендовано измерять АД 1 раз в год, при патологии или риске – раньше и чаще. Для выявления АГ необходимо проведение разовых измерений и суточного мониторирования АД и знание возрастных норм. Наиболее достоверным считается суточное мониторирование в амбулаторных условиях, что исключает «гипертонию белого халата». АД до 12 лет не зависит от пола, а в препубертатном возрасте – выше у мальчиков. В любом возрасте нормальным следует считать систолическое АД ниже 120 мм рт. ст., а диастолическое – ниже 80. Ночное АД должно быть ниже дневного более чем на 10%. АГ у детей – стойкое повышение АД > 95% перцентиля для данного пола и возраста. АД между 90-95 перцентилями обозначено как «высоко нормальное АД» или «прегипертензия». У взрослых диагноз АГ ставится при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и выше. АД между 120/80 – 139/89 мм рт. ст. расценивается как «прегипертензия» [7-й пересмотр Объединенного национального комитета США по профилактике и лечению АГ].

**Объем и внешний вид мочи.** Необходимо выяснить наличие поли- или олигурии, а также внешний вид мочи. При протеинурии моча обычно сильно пенится. Инфицированная моча мутная и имеет неприятный запах. Цвет мочи при гематурии может быть красным (камни, опухоли), темным (гемоглобинурия, миоглобинурия), цвета «мясных помоев» (гломерулонефрит). Постоянная гематурия более свойственна для клубочкового поражения, прерывистый характер – для урологической патологии. Следует помнить, что экскреция некоторых лекарственных препаратов, продуктов метаболизма

(ураты) и пищевые продукты окрашивают мочу (напр.: нитрофураны – в оранжевый цвет, ураты – оранжево-красный).

**Спектр клинических симптомов** при заболеваниях почек узок и неспецифичен. Отдельные заболевания могут проявляться очевидными симптомами, например: видимой гематурией, почечной коликой или острой анурией. В то же время серьезные заболевания почек могут протекать без выраженных симптомов. Дети с врожденными заболеваниями почек нередко могут попадать под наблюдение гематолога, эндокринолога, ортопеда из-за проявления болезни анемией, низкорослостью, костными деформациями.

Практика показывает, что диагноз у почечных больных чрезвычайно сложен. В нефрологии выделены несколько клинических синдромов, которые позволяют классифицировать болезни на первых этапах диагностики (глава 3).

## 2.2. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

В моче исследуют рН, осмотическую концентрацию или относительную плотность, белки, глюкозу, осадок мочи и проводят микробиологические и биохимические исследования. Это – достаточно простые и информативные методы. Также следует знать современные дорогостоящие методы с высокими диагностическими возможностями, используемые в последние годы в развитых странах (протеомика мочи) [1].

**Общий анализ мочи (ОАМ)** – наиболее часто используемый метод. В настоящее время количественные (Аддиса-Каковского, Амбурже) и полуколичественные (Нечипоренко) пробы признаны неудобными, неточными и не должны использоваться. Суточный сбор мочи показан только для оценки суточной протеинурии при невозможности определения протеин/креатининового коэффициента. Для проведения анализа необходимо исследование средней порции утренней свежесобранной мочи без применения стабилизаторов с целью уменьшения вероятности ошибок, связанных с бактериальным разложением и другими факторами. Можно исследовать вторую и последующие порции мочи, полученные в течение дня.

Экономичным и точным методом скринингового исследования мочи является применение **тест-полосок** (качественный анализ). В случае отсутствия гематурии/ гемоглобинурии или лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, необходимость в микроскопическом исследовании мочи отпадает. При обнаружении хотя бы одной из вышеуказанных патологических находок необходимо провести ОАМ. Для диагностики болезней почек целесообразны повторные исследования мочи.

**Глюкозурия** обычно свидетельствует о гипергликемии, однако может носить изолированный характер (почечная глюкозурия) или сочетаться с нарушениями других функций проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони). Глюкозурия иногда встречается при нефротическом синдроме и на фоне стероидной терапии.

**Протеинурия** – один из главных признаков заболевания почек, маркер локализации и тяжести почечного повреждения. Однако, следует помнить, что при таких состояниях, как лихорадка, значительная физическая нагрузка, хроническая сердечная недостаточность и инфекция мочевой системы, может иметь место транзиторное (преходящее) повышение альбумина в моче.

В норме с мочой выделяются различные белки (альбумин, глобулин и др.), количество которых незначительно. Суточная протеинурия в норме не превышает 150мг/сут. Рутинные методы исследования (тест-полоски, проба с сульфосалициловой кислотой) не выявляют выделяющиеся в норме белки. При патологии уровень протеинурии растет. Поэтому диагностическое значение имеет определение суточного количества белка в моче, в ряде случаев – дифференциация видов белка (альбумин,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  -микроглобулин,  $\beta_2$ -микроглобулин, белок Тамма-Хорсфалля и др.). При качественной пробе (тест-полоски) используется шкала:

- отрицательный результат;
- 1+ 0,3 г/л;
- 2++ 1 г/л;
- 3+++ свыше 5 г/л

Таким образом, диагностические полоски на протеинурию позволяют выявить содержание белка 300 мг/л и выше. При этом преимущественно определяется альбумин. При положительном результате (желательно повторить анализ) следует перейти на количественное определение белка.

Для определения экскреции белка за сутки собирают суточную мочу и производят пересчет концентрации белка в моче (г/л) на суточный диурез (г/сут). Более удобен метод вычисления протеин/креатининового коэффициента, который позволяет определить суточную экскрецию белка без сбора 24-часовой мочи. Принцип основан на том, что креатинин выделяется путем клубочковой фильтрации и экскреция его постоянна в течение суток. С помощью вычисления отношения концентрации любого вещества (альбумин и др.) в моче к уровню креатинина в моче, можно определить суточную экскрецию любого вещества, не только белка (Na, K, Ca и др., табл.2.2). Концентрация веществ и креатинина может выражаться в ммоль, мг или г/л.

При расчете суточной протеинурии чаще белок определяют в мг или г, а креатинин в ммоль. Оба вещества могут определяться в г/л [1] (табл 2.1).

Таблица 2.1. Нормы суточной протеинурии у детей по креатининовому коэффициенту [Brodehl J., Gellissen K., Weber H.P. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. Clin Nephrol (1982) 17: 163–171]

| Показатель в моче | Белок/креатинин |      |          | Альбумин/креатинин |      |          | $\alpha_1$ -микроглобулин/креатинин |      |          |
|-------------------|-----------------|------|----------|--------------------|------|----------|-------------------------------------|------|----------|
|                   | мг/л            | мг/г | мг/ммоль | мг/л               | мг/г | мг/ммоль | мг/л                                | мг/г | мг/ммоль |
| Здоровые          | <100            | <100 | <10      | <20                | <20  | <5       | <10                                 | <5   | <1       |

|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| дети >2 лет |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Особое клиническое значение имеет определение альбумина в моче (гломерулярный белок). Суточная альбуминурия в норме не превышает 30 мг/сут. Повышение ее имеет важное клиническое значение как ранний индикатор поражения почек при сахарном диабете и эссенциальной артериальной гипертензии (главы 10, 11). В настоящее время альбуминурия (АУ) определяется количественным методом, путем одновременного определения концентрации альбумина и креатинина в разовой моче и расчетом альбумин/креатининового коэффициента. Его значение считается нормальным при измерении альбумина в мг, креатинина в ммоль:

для мужчин <2,5

для женщин <3,5.

При измерении в мг/г нормой считается показатель <30. В настоящее время в Казахстане появилась возможность автоматического определения АУ анализаторами.

Тубулярные белки требуют специального оборудования для определения, тест-полоски их не определяют.

В моче содержатся белки и неплазменного происхождения. 50% всех белков мочи образуется в мочевыводящем тракте, основным из которых является белок Тамма-Хорсфалля.

Наиболее точными являются новые технологии электрофореза – нефелометрические методы определения белков-маркеров (альбумин,  $\alpha$ 1-микроглобулин и др.). Этот, пока малодоступный и дорогой метод, позволяет быстро дифференцировать гломерулярную и тубулярную дисфункции, отдельно выявляя альбумин и  $\alpha$ -микроглобулин. С недавнего времени, используемый в развитых странах протеомный анализ мочи, предоставил возможность дальнейшего совершенствования неинвазивных методов диагностики заболеваний почек.

При заболеваниях почек, связанных с гематологическими, онкологическими болезнями, увеличивается экскреция парапротеинов с мочой. Парапротеины появляются в избыточном количестве при множественной миеломе, амилоидозе, макроглобулинемии Вальденстрема (протеинурия переполнения). Одним из них является белок Бенс-Джонса. Он не определяется обычными тест-полосками и требует специального исследования легких цепей иммуноглобулинов. Свойством белка Бенс-Джонса является осаждение при термической обработке сульфосалициловой кислотой.

**Экскреция химических веществ в моче.** Также определяется с использованием креатининового коэффициента (КК). Уровень экскреции химических веществ с мочой зависит от возраста детей и для правильной оценки рекомендуется руководствоваться нормативами [1] (табл.2.2).

Таблица 2.2. Экскреция веществ с мочой по креатининовому коэффициенту в возрастном аспекте (95-й перцентиль) [по данным Matos V. с соавт., J. Pediatr. (1997)131:252–257]

| Вещество/ Креатинин,<br>(кр) ммоль/ммоль | Возраст, г |      |     |      |      |      |       |       |
|------------------------------------------|------------|------|-----|------|------|------|-------|-------|
|                                          | 1/12-1     | 1-2  | 2-3 | 3-5  | 5-7  | 7-10 | 10-14 | 14-17 |
| Натрий / кр                              | 54         | 58   | 56  | 57   | 51   | 42   | 34    | 28    |
| Калий / кр                               | 74         | 68   | 63  | 48   | 33   | 22   | 15    | 13    |
| Кальций/ кр                              | 2,2        | 1,5  | 1,4 | 1,1  | 0,8  | 0,7  | 0,7   | 0,7   |
| Магний / кр                              | 2,2        | 1,7  | 1,6 | 1,3  | 1,0  | 0,9  | 0,7   | 0,6   |
| Фосфат / кр                              | 19         | 14   | 12  | 18   | 5    | 3,6  | 3,2   | 2,7   |
| Оксалат / кр                             | 0,17       | 0,13 | 0,1 | 0,08 | 0,07 | 0,06 | 0,06  | 0,06  |
| Мочевая кислота/ кр                      | 1,5        | 1,4  | 1,3 | 1,1  | 0,8  | 0,56 | 0,44  | 0,4   |

Большинство детей старше 2-х лет при нормальном питьевом режиме имеют уровень креатинина мочи  $5 \pm 4$  ммоль/л. Может быть ошибка «разведения мочи», когда креатинин мочи составляет около 2 ммоль/л или «концентрирования мочи» при концентрации около 12 ммоль/л. При концентрации альбумина в моче 1 г/л, то есть при 50-кратном его повышении, расчет КК не требуется. КК всех веществ у грудных детей выше, чем у старших детей. Это связано не с повышенной их экскрецией, а со сниженной экскрецией креатинина из-за малой мышечной массы. Норма КК у новорожденных детей в 4 раза выше, чем у старших детей. При определении КК необходимость в определении суточной экскреции веществ отпадает.

Для правильной интерпретации экскреции электролитов (Na, K, Ca, Mg, Cl, P) с мочой важно знать их уровни в сыворотке крови и суточный прием. Учесть последний фактор удается редко, за исключением случаев парентерального введения электролитов. Например, при гипокалиемии 3.0 ммоль/л калиурия - 20 ммоль/л свидетельствует о почечной потере калия. При гиперкалиемии 6.5 ммоль/л калиурия - 20 ммоль/л – признак почечной недостаточности с задержкой калия, так как здоровые почки должны экскретировать калий в повышенных количествах – около 80 ммоль/л и выше. Особое внимание необходимо обращать на экскрецию кальция, так как ее повышение сопряжено с высоким риском нефрокальциноза и нефролитиаза. Определение экскреции органических кислот (цитраты, оксалаты, ураты) проводится при подозрении на гипероксалурию, гипо- или гиперцитратурию, гипоурикозурию. Это исследование выполняется в специальных лабораториях (дорогостоящий метод).

Для определения pH и относительной плотности мочи используются рутинные методы. Точное определение pH (pH-метрия) может иметь значение при нарушении экскреции водородных ионов (первичные и вторичные тубулопатии), процессах камнеобразования и инфекциях мочевых путей.

**Микроскопия мочи** позволяет дифференцировать эритроцитурию от гемо-, миоглобинурии. **Гематурия** – частый симптом и может встречаться при

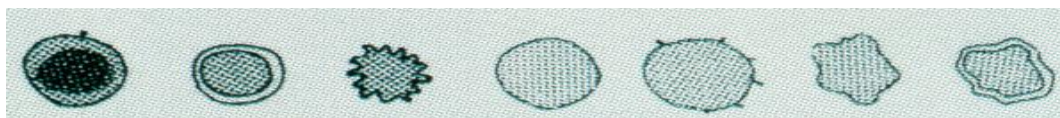
многих заболеваниях: от тяжелых (гломерулонефрит) до доброкачественной гематурии у детей. В норме эритроциты в моче отсутствуют или могут быть не более 3-5 в поле зрения. При микроскопии осадка мочи выявленные эритроциты нужно дифференцировать на ренальные или гломерулярные (дисморфные) и постренальные (не измененные), что возможно при использовании фазово-контрастной микроскопии. Опытный нефролог может распознать дисморфные эритроциты с помощью обычного светового микроскопа при увеличении в 400 раз. Дальнейшая дифференциация дисморфных эритроцитов на подгруппы проводится в редких случаях по показаниям из-за дороговизны (рис. 2.1, 2.2). Выявление т.н. акантоцитов, клеток Шнуллера безусловно свидетельствует о гломерулярной патологии.

**Гломерулярная гематурия** диагностируется при достаточном количестве дисморфных эритроцитов (напр. 200 эр/мл). Обнаружение эритроцитарных цилиндров в осадке мочи свидетельствует о гломерулярной патологии и исследуется только в неясных случаях.

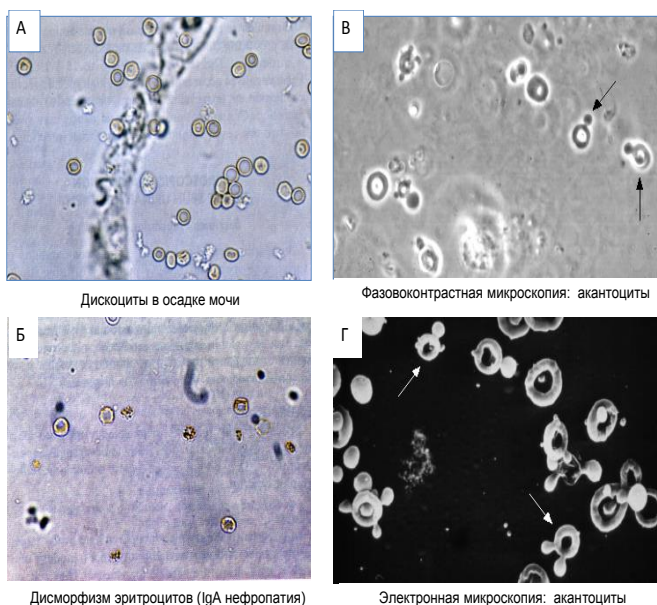
#### Гломерулярные эритроциты



#### Негломерулярные эритроциты



**Рисунок 2.1.** Схематичное изображение эритроцитов в моче (Из: F.P. Brunner. Microhaematurie. Switzerland. Acuta. 4. 1997.)



**Рисунок 2.2.** Микроскопия осадка мочи различными микроскопами. (Из: Haber M.H. Urine microscopy and clinical significance. Chicago: American Society of Clinical Pathologists. 1976.)

Главным показателем бактериальной инфекции мочевой системы (ИМС) является **лейкоцитурия**. Однако лейкоцитурия не всегда является следствием бактериальной ИМС. Например, стерильная лейкоцитурия может быть при тубулоинтерстициальном нефрите, нефролитиазе. При кандидозе или аденовирусной ИМС лейкоцитурия может отсутствовать. Проба Нечипоренко не используется из-за частой ошибки (влияние разведения или сгущения мочи), отсутствия важнейшего показателя у нефрологических больных – протеинурии.

При микроскопическом исследовании мочи можно при необходимости дифференцировать лейкоциты по морфологии (напр. эозинофилы при интерстициальном нефрите).

При нефролитиазе рекомендуется определение суточной экскреции кальция, цистина и оксалатов в моче. Микроскопическая дифференциация кристаллов не информативна. При **бактериурии** микробиологическое исследование дает более точные данные о количестве и свойствах микроорганизмов. Степень бактериурии определяют методом Гоулда. Диагностическое значение имеет бактериурия  $10^5$  м.т. в 1 мл мочи и выше. Выявление в моче грибковой флоры является основанием для постановки диагноза кандидозной ИМС.

**Цилиндры.** Гиалиновые цилиндры образуются в почечных канальцах из белка Тамма-Хорсфалля. Они быстро растворяются в щелочной среде и иногда встречаются в нормальной моче. Их количество возрастает при приеме диуретических средств, повышении температуры тела и физической нагрузке, но особенно значительно при почечной патологии. Наличие в моче зернистых и клеточных цилиндров свидетельствует о патологических изменениях в почечной паренхиме. Эритроцитарные цилиндры указывают на поражение клубочков (гломерулонефрит). Лейкоцитарные цилиндры – признак острого пиелонефрита.

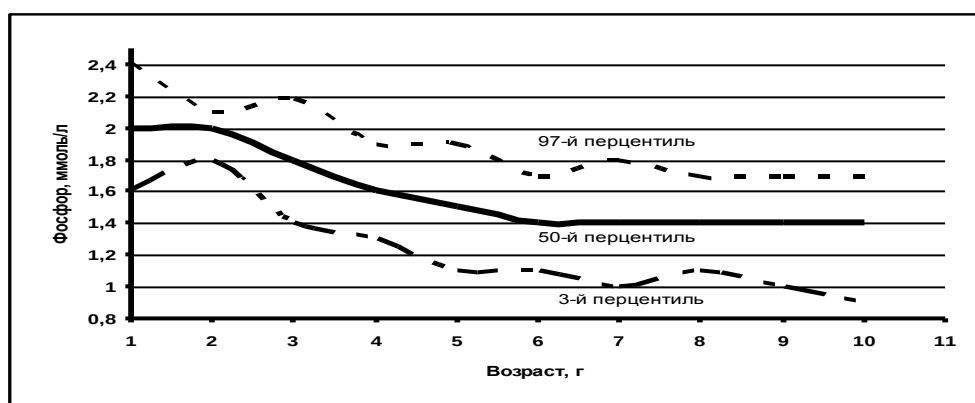
Количество гиалиновых цилиндров увеличивается при протеинурии. При СКВ характерен «телескопический» осадок с широким набором клеток и цилиндров. Жировые цилиндры встречаются при нефротическом синдроме.

**Общий клинический анализ** крови выявляет неспецифические симптомы, позволяющие заподозрить патологию почек. К примеру, лейкоцитоз с резким нейтрофилезом и повышение СОЭ у лихорадочных больных с симптомами интоксикации могут оказаться ведущими признаками острого пиелонефрита, что требует обязательного общего и бактериологического исследования мочи. Определение С-реактивного белка помогает в дифференциальной диагностике некоторых острых и хронических воспалительных болезней. Выявление эозинофилии с эозинофилиурией может помочь в диагностике интерстициального нефрита аллергической природы. Для больных с хроническим прогрессирующим заболеванием почек характерно постепенное развитие нормохромной анемии из-за нарушения синтеза

эритропоэтина. Раннее развитие анемии характерно для детей с врожденными структурными поражениями почек (нефронофтиз Фанкони, дисплазия почек). Необходимо следить за уровнем гемоглобина (Hb) у больных с сахарным диабетом и поражением почек. В то же время у пациентов с поликистозом почек даже в терминальной стадии почечной недостаточности в клетках продолжает синтезироваться эритропоэтин и не развивается анемия.

**Биохимическое исследование венозной крови.** В венозной крови исследуют концентрацию белка и липидов, а также их фракции. Общий белок в сыворотке крови здорового человека колеблется в пределах 60-80 г/л, из них альбумин составляет 60%. Вследствие большой потери белка с мочой при нефротическом синдроме количество альбумина в сыворотке крови может существенно снижаться. Нефротический синдром, как правило, сопровождается гиперлипидемией. При некоторых заболеваниях происходит повышенное образование различных белков в сыворотке. С помощью электрофоретического разделения белков плазмы можно выявить моноклональные антитела (при миеломе или других аномалиях дифференцировки В-лимфоцитов). Электрофорез белков мочи может показать наличие в ней легких цепей иммуноглобулинов. Наличие в крови и моче миоглобина указывает на рабдомиолиз, а гемоглобина – на выраженный гемолиз. Миоглобин и гемоглобин в свободном состоянии нефротоксичны и вызывают повреждение почечных канальцев.

Концентрации Na, K, Cl, Ca, Mg в плазме крови поддерживаются в узких пределах. Их нормальная величина не зависит от возраста, напротив, уровень фосфата зависит от возраста. У здоровых грудных младенцев его уровень выше, чем у детей старшего возраста и взрослых (рис.2.3).



**Рисунок 2.3.** Нормальные уровни сывороточного фосфора в зависимости от возраста. [A.Y. Naushabayeva, K.A. Kabulbayev, A.L. Rumyantsev, V. Bocker, J. Ehrich Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children Pediatric Pharmacology, 2009;6(4):48-83]

Различные нарушения с повышением или снижением уровня электролитов наблюдаются у больных с ОПН и ХПН, в том числе в отделениях интенсивной

терапии. Клинические проявления дизэлектrolитемии разнообразны, порой опасны. Надо помнить о врожденных и наследственных канальцевых дисфункциях (тубулопатии), при которых наблюдаются нарушения содержания электролитов.

**Концентрация калия** в сыворотке крови поддерживается в пределах 4-5 ммоль/л. Опасность гиперкалиемии обычно возникает после значительного уменьшения диуреза у больных с почечной недостаточностью. Особенно быстрый рост уровня калия наблюдается при острых повреждениях почек. При отсутствии почечной патологии необходимо исключить эндокринную патологию (адреногенитальный синдром у детей). Описан канальцевый гиперкалиемический ацидоз врожденного и приобретенного характера с нарушением действия альдостерона (РТА IV типа). Гипокалиемия развивается при больших почечных (полиурическая стадия ОПН, в части случаев ХПН) и внепочечных (желудочно-кишечные) потерях калия. Встречаются врожденные нарушения канальцевых функций, сопровождающиеся гипокалиемией (синдром Олбрайта, Фанкони, Барттера, Лиддла).

**Концентрация натрия** в сыворотке крови в норме – 135-145 ммоль/л. Гипонатриемия может развиваться при т.н. «сольтеряющем синдроме» с нарушением регуляции натриевого обмена, иногда встречающемся у больных с врожденной патологией почек. Чаще гипонатриемия связана с задержкой жидкости в организме. Гипонатриемия «разведения» сопровождается тяжелыми клиническими симптомами отека мозга (нарушение ориентации, сонливость, тошнота, судороги, спазматические боли и даже кома). Надо помнить, что некоторые лекарства (вазопрессин, окситоцин, циклофосфамид, индометацин и др.) могут повышать чувствительность канальцев почек к антидиуретическому гормону (АДГ) и привести к задержке большого количества осмотически свободной воды. Может присутствовать и повышенная неадекватная секреция АДГ (часто при патологии в легких). Гипернатриемия имеет место у пациентов с почечным несахарным диабетом, сопровождающимся большой потерей воды вследствие снижения чувствительности канальцевого эпителия к АДГ (глава 16).

**Концентрация кальция** и фосфатов. Для больных с почечной недостаточностью характерно развитие гипокальциемии и гиперфосфатемии (глава 18). У больных по мере потери паренхимы почек снижается синтез активного витамина Д<sub>3</sub> (кальцитриола), приводящий к гипокальциемии. Гипокальциемия приводит к вторичному гиперпаратиреозу. Эти изменения усугубляются появлением гиперфосфатемии. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена сопровождаются костными нарушениями, осложняясь поражением сердечно-сосудистой системы. Поэтому исследование Са, Р и других показателей этого обмена имеет важное значение для их коррекции. В норме уровень общего кальция в сыворотке крови 2,23-2,57 ммоль/л, фосфата 0,81-1,45 ммоль/л. Гипофосфатемия является основным симптомом наследственного заболевания с нарушением реабсорбции фосфатов –

гипофосфатемического рахита (фосфат-диабет). Изменения уровня кальция, фосфора могут быть и при других рахитических заболеваниях. Первичная гиперкальциемия может быть причиной развития хронической болезни почек: гиперкальциурия приводит к нефролитиазу и почечной недостаточности. Все заболевания с нарушением костно-минерального обмена требуют исследования Са, Р (в крови, моче) и гормонов, регулирующих их обмен (ПТГ, витамин Д).

**Мочевина и креатинин** сыворотки крови экскретируются через почки и накопление этих соединений в крови является показателем почечной недостаточности. Для определения функции почек также используется цистатин С. В повседневной клинической практике концентрация креатинина в плазме служит более объективным показателем почечной недостаточности, нежели мочевины. Первая не зависит от пищи, а на уровень мочевины влияет поступление белка, уровень катаболизма и степень гидратации. Показатель креатинина зависит от мышечной массы, поэтому он ниже у детей, женщин и пожилых, чем у взрослых мужчин. В то же время уровень мочевины и цистатина С не зависит от возраста. Уровень мочевины напрямую коррелирует с симптомами уремии. Концентрация мочевины важна при определении показаний к диализу (более 30 ммоль/л), так как высокий уровень мочевины ведет к гиперосмолярному состоянию с опасностью развития церебральных осложнений.

## 2.3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Определение клубочковой фильтрации

Главными параметрами экскреторной функции почек являются скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и почечный плазмоток (ПП). На практике исследование ПП мало применимо. Определение СКФ основано на измерении клиренса. Клиренс любого вещества – это количество плазмы в мл, которое полностью очищается от данного вещества в единицу времени (мин). Вещество, которое выделяется только путем фильтрации, не подвергаясь реабсорбции и секреции, может быть идеальным для оценки СКФ. Таким веществом является инулин. Точное значение СКФ можно получить, рассчитав клиренс инулина (золотой стандарт). Однако из-за инвазивности и дороговизны метод на практике не применяется. Ранее использовалось исследование клиренса эндогенного креатинина ( $K_{кр}$ ) по объему мочи, собранной за определенное время (за сутки, за 2 часа) с вычислением скорости мочеотделения в мл/мин.

$$K_{кр} = \frac{U_{кр} \times V}{P_{кр}}, \quad \text{где } U_{кр} \text{ и } P_{кр} = \text{концентрация креатинина в моче и плазме, } V - \text{минутный диурез.}$$

Требованием к проведению пробы является достаточное количество мочи, собранной за определенный промежуток (2-3ч или суточная моча) с минутным диурезом не менее 1,5-2 мл/мин, чтобы пренебречь величиной остаточной мочи

в мочевых путях. Проба трудно применима и нередко дает неверные результаты. Особенно бессмысленно его использование у урологических больных в связи с застойными явлениями в мочевой системе.

Поскольку некоторое количество креатинина секретируется в канальцах почек, СКФ, вычисленная по клиренсу креатинина, оказывается несколько завышенной. Из-за частых технических ошибок (влияние красящих веществ в моче), неудобства точного сбора мочи за определенный отрезок времени с достаточным диурезом, в настоящее время этот метод не применяется за исключением отдельных случаев.

В последние 10 лет во всем мире скорость клубочковой фильтрации чаще всего определяется по формуле Шварца у детей и Кокрофта-Голта у взрослых (табл. 2.3).

#### **Формула Шварца:**

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

\* – коэффициент «40» может варьировать в зависимости от возраста (табл 2.3).

Таблица 2.3. Зависимость коэффициента от возраста детей при расчете СКФ

| Возраст                | Коэффициент при креатинине, выражаемом в : |                |
|------------------------|--------------------------------------------|----------------|
|                        | мкмоль/л                                   | мг/дл          |
| Новорожденные          | 33-40                                      | 0,45           |
| Препубертатный период  | 38-48                                      | 0,55           |
| Постпубертатный период | 48-62                                      | 0,7 (мальчики) |

#### **Формула Кокрофта-Голта:**

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

Расчетные методы особенно удобны в амбулаторных условиях и для динамического наблюдения за функцией почек и стадией хронической болезни почек (ХБП).

Формулы неприменимы при истощении (выраженном снижении мышечной массы) и диспропорциональном маленьком росте. Формула Кокрофта-Голта с учетом возраста и массы тела неприменима у детей младше 12 лет. По сравнению с определением уровня креатинина расчетные методы более информативны и обладают достаточной точностью, за исключением терминальных стадий ХБП [1,4].

Имеются и другие методы определения СКФ (по цистатину С, расчетный метод MDRD 1 и 2), которые должны использоваться в отдельных случаях. Для эпидемиологических исследований предложен метод СКД-ЕРІ.

В норме СКФ равняется 90-130 мл/мин. У новорожденных СКФ низкая (20-30мл/мин), после 4-недельного возраста повышается до 70 мл/мин и к концу первого года жизни достигает уровня СКФ взрослых (табл. 1.1, глава 1).

### **Функция почек по осмотическому концентрированию**

У здорового человека при суточном диурезе около 1 л максимальная относительная плотность мочи должна быть около 1020. При наличии в ОАМ относительной плотности около 1020 и выше необходимость в пробе Зимницкого отпадает. Лучше многократно повторить ОАМ.

### **Функция почек по компенсации метаболического ацидоза**

Для оценки функции почек по сохранению кислотно-щелочного равновесия в артериальной крови определяют стандартные бикарбонаты, рН, другие показатели КЩС, также важно определить рН мочи. У новорожденных имеется физиологический ацидоз, поскольку концентрация бикарбонатов в сыворотке крови на 4-6 ммоль/л ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых. У последних она составляет 20-25 ммоль/л. рН крови здорового человека = 7,35-7,45, у новорожденных на 0,03-0,05 ниже.

### **Иммунологические методы [4]**

У 1/3 больных с терминальной почечной недостаточностью причиной является иммунно-опосредованное заболевание почек или системное заболевание. Для диагностики заболеваний почек необходимо исследовать:

- Общий комплемент, С3, С4 и С3 –нефритический фактор
- Антинуклеарные антитела (ANA)
- Антитела к двойной спирали ДНК
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (р-, с-ANCA)
- Антитела к гломерулярной базальной мембране (Anti-GBM-Antibody)
- Криоглобулины
- Концентрация IgG, IgA, IgM, IgE

Используется оценка состояния системы комплемента путем определения общей гемолитической активности (CH50) и концентрации С3 и С4 в сыворотке. Определение других компонентов показано лишь при низких значениях CH50 на фоне нормального уровня С3 и С4. Низкая концентрация С4 свидетельствует о развитии классического пути активации комплемента, тогда как снижение концентрации С3 указывает на альтернативный механизм активации системы комплемента. С3-нефритический фактор – аутоантитела к С3-конвертазе, выявляют при болезни плотных депозитов. (БПД). При длительной гипокомплементемии необходимы дополнительные исследования [4].

Снижение уровня комплемента отмечается при следующих заболеваниях:

- Постстрептококковом ГН (50-90%)
- Мембранопролиферативном ГН I типа и БПД
- Криоглобулинемии (около 85%)
- Шунт-нефрите (нефрит при инфицированном вентрикуло-атриальном шунте) (около 90%)
- Подостром бактериальном эндокардите (около 90%)
- СКВ (около 75-90%)
- Врожденном дефиците С3

**Иммуноглобулины.** У 50% больных с IgA нефропатией и ее системным вариантом (болезнь Шенлейн-Геноха) определяется повышение IgA в сыворотке крови. У некоторых больных при нефротическом синдроме с минимальными изменениями повышена концентрация общего IgE, что может указать на аллергическую природу заболевания. Парапротеинемия определяется при множественной миеломе, амилоидозе и смешанной криоглобулинемии. Количественное определение иммунных комплексов при заболеваниях почек не имеет большого диагностического значения.

**Криоглобулины** – это иммунные комплексы, выпадающие в осадок при низкой температуре. Они имеют значение при системных заболеваниях с развитием криоглобулинемии (эссенциальный, вторичный).

**Аутоантитела.** При системной красной волчанке (СКВ) обнаруживают большое количество разнообразных аутоантител. В нефрологической практике обычно определяют антинуклеарный фактор и антитела к двойной спирали ДНК (в 70%). При системных васкулитах обнаруживают анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела. (ANCA, которые в норме <10 U/l). Есть 2 вида (ANCA):

- p-ANCA – обнаруживают при микроскопическом полиангиите (МПА), эозинофильном полиангиите (ЭГПА, ранее синдром Чарджа-Штросса), васкулите Шенлейн-Геноха
- c-ANCA – при гранулематозном полиангиите (ГПА, ранее гранулематоз Вегенера).

Антитела к гломерулярной базальной мембране (anti-GBM-antibody) имеют значение для диагностики одной из причин быстро прогрессирующего (экстракапиллярного) гломерулонефрита - синдрома Гудпасчера.

## 2.4. ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для диагностики заболеваний почек применяются различные визуализирующие методы исследования [1]. К ним относятся:

- 1) Ультразвуковые исследования;

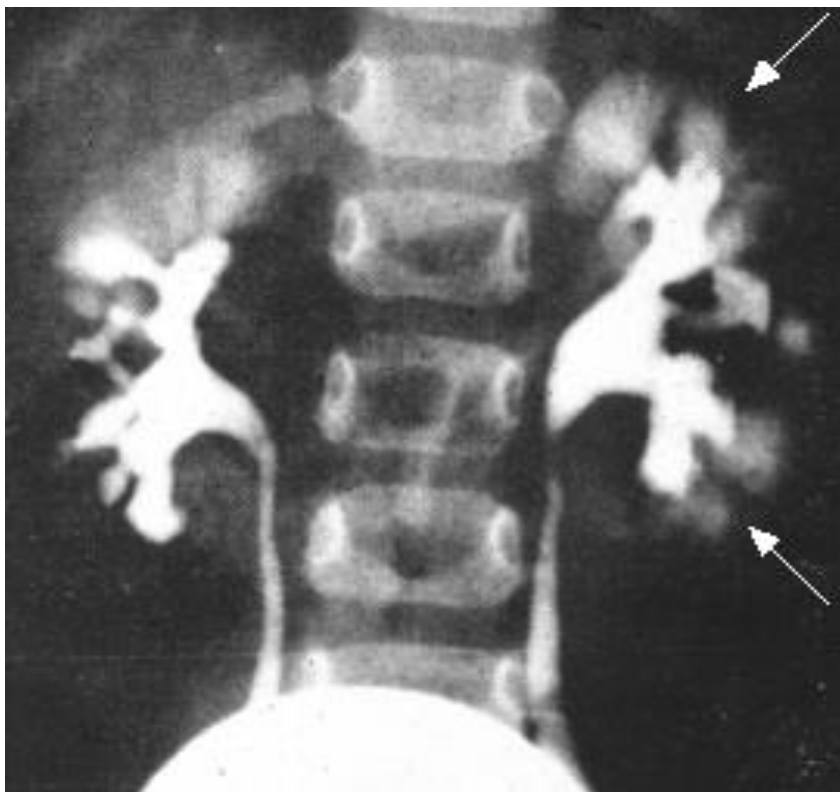
- 2) Рентгенологические (внутривенная или экскреторная урография, ретроградная пиелоуретрография, компьютерная томография, ангиография, цистография);
- 3) Радионуклидные (радиоизотопная ренография, динамическая и статическая нефросцинтиграфия, в том числе с разными радиопрепаратами –  $^{99}\text{Tc}$  DMSA и с  $^{99}\text{Tc}$  MAG3, радиоизотопная урофлоуметрия);
- 4) Магнитно-резонансные исследования.

У всех пациентов с заболеваниями почек должно быть проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевых путей. УЗИ дает представление о размерах, положении и форме почек, а также позволяет выявить изменения в структуре почек – наличие кист, нефрокальциноз, неоднородную эхогенность паренхимы (при различных воспалительных процессах). Выявляются врожденные аномалии развития почек, опухоли, туберкулез, нефроуролитиаз. Для уточнения диагноза необходимо сопоставление с результатами клинико-лабораторных исследований и других визуализирующих исследований. На УЗИ определяются расширение почечных лоханок, чашечек, связанных с обструкцией мочевыводящих путей (не признак пиелонефрита).

**Допплерография сосудов почек** позволяет оценить скорость кровотока в почечных артериях и венах. Она показана при наличии артериальной гипертензии и для выявления причин дисфункции трансплантата.

**Микционная цистоуретрография** проводится для установления пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), имеющего особое значение у детей. Косвенным показателем ПМР является расширение мочевых путей на УЗИ. Цистография также позволяет оценить анатомическое и функциональное состояние мочевого пузыря и уретры.

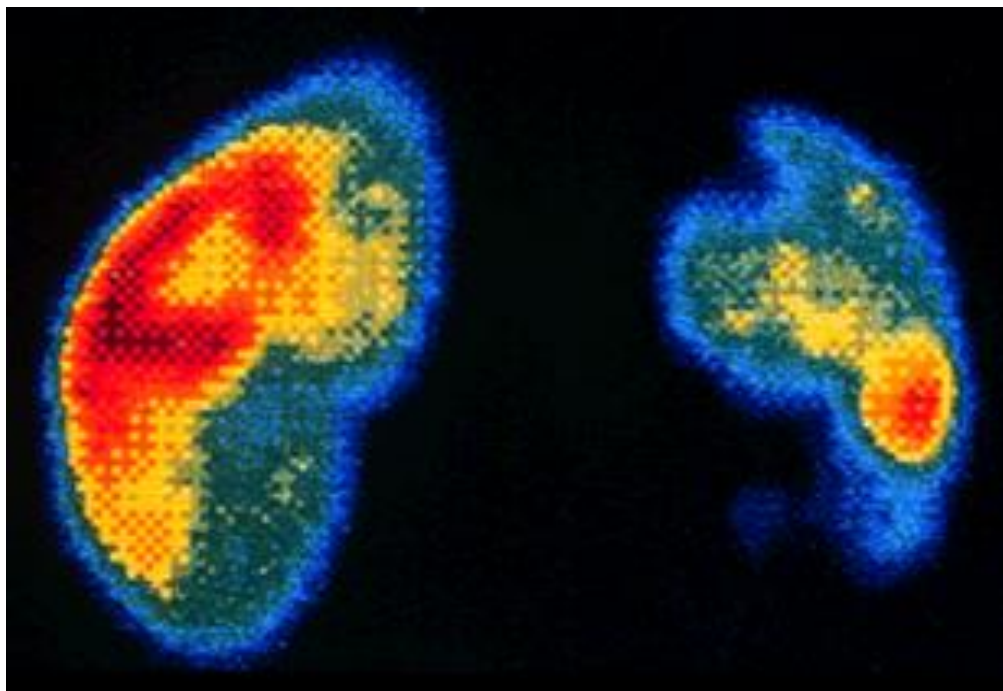
**Экскреторная (внутривенная) урография** (рис.2.4) применяется все реже в связи с нефротоксичностью рентген-контрастных препаратов и появлением новых методов контрастирования (МРТ). Она позволяет оценить анатомическое и функциональное состояние почек и уродинамику. Проводится по показаниям после УЗИ при подозрении на камни в мочевыводящих путях, опухоли и врожденные аномалии мочевыводящей системы. Исследование начинается с обзорного рентген-снимка с последующей серией снимков после внутривенного контрастирования. Противопоказаниями являются почечная недостаточность, тяжелое поражение печени, повышенная чувствительность к йоду. Проведение внутривенной пиелографии опасно при выраженной протеинурии ( $>2$  г/л), дегидратации, артериальной гипертензии и наличии сахарного диабета у пациентов.



**Рисунок 2.4.** Интратенальный рефлюкс. Экскреторная цистоуретрограмма 4-х летней девочки с рецидивирующей ИМП. Обнаружен 2-х сторонний рефлюкс в лоханке и интратенальный рефлюкс в паренхиму почек (стрелки). (Из: Amar, D, JAMA 1970; 213:293. By permission of the American Medical Association, copyright 1970.)

**Компьютерная томография, ретроградная пиелография** и почечная ангиография проводятся по показаниям (опухоли, туберкулез почек, сосудистая патология и т.д.). При назначении визуализирующих исследований необходимо сопоставление информативности, побочных явлений и стоимости того или иного метода.

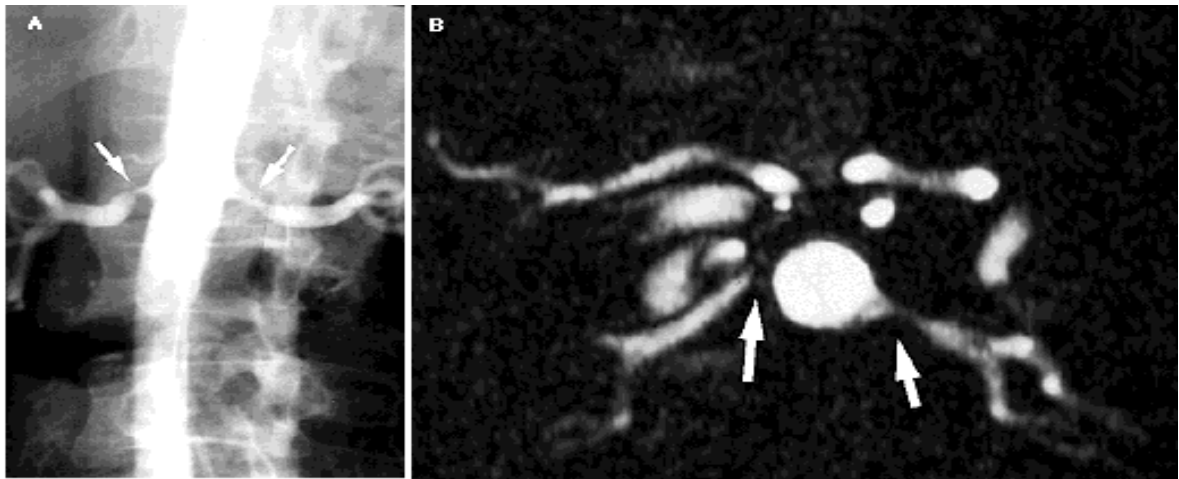
В мировой практике широко используются **радионуклидные методы исследования**. Метод нефросцинтиграфии с  $^{99}\text{Tc}$  DMSA особенно информативен для выявления очагов воспаления (острый пиелонефрит) (рис.2.5) и сморщивания (рубцов) в почечной паренхиме у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (рефлюкс-нефропатия). Использование  $^{99}\text{Tc}$  MAG 3, выполняемое в конце динамической сцинтиграфии, помогает отличить функциональную обструкцию от анатомической.



**Рисунок 2.5.** Нефросцинтиграфия с  $^{99}\text{Tc}$  DMSA. Острый пиелонефрит правой почки. Видны большие дефекты в верхнем и нижнем полюсах (**на снимке справа**). Также можно заметить небольшие дефекты в обоих полюсах левой почки. Таким образом, клинически правосторонний пиелонефрит на самом деле двусторонний. (Из: UpToDate Version 17.2)

Эти методы позволяют выявить стеноз в мочевыводящих путях, оценить уродинамику, сравнить функции правой и левой почки. При поствезикальном стенозе эти методы дополняются катетеризацией мочевого пузыря. Для оценки состояния мочевого пузыря и мочеточников, а также для выявления образований в мочевом пузыре проводят **цистоскопию** (уретроцеле, конкремент, инородное тело, дивертикул, полип). При урофлоуметрии графически регистрируется динамика объемной скорости потока мочи во время мочеиспускания, что позволяет оценить тонус, сократительную активность детрузора и проходимость уретры.

**Магнитно-ядерный резонанс** (рис.2.6). Является сравнительно молодым, бурноразвивающимся неинвазивным и информативным методом. Преимущество заключается в возможности получения отчетливого изображения почек, органов брюшной полости, забрюшинного пространства в различных проекциях. Достоинством является одновременная визуализация сосудов. Важно отсутствие лучевой нагрузки и узкий круг противопоказаний.



**Рисунок 2.6.** Магнитно-ядерный резонанс. Двусторонний стеноз почечных артерий.

**А:** стандартная ангиограмма аорты выявила двусторонний стеноз у устья правой и левой почечной артерии (стрелки).

**В:** стандартная МЯР-ангиограмма на том же уровне обнаружила те же изменения (стрелки). (Рисунки Jonathan Kruskal, MD, PhD.)

## 2.5 БИОПСИЯ ПОЧКИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Биопсия почки.

Постановка диагноза многих гломерулярных и тубулоинтерстициальных болезней невозможна без чрескожной пункционной биопсии почки. Показаниями к биопсии являются: стероидрезистентный нефротический синдром (НС), острый нефритический синдром с почечной недостаточностью, подозрение на быстро прогрессирующий гломерулонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит (исключение – постстрептококковый ГН), системные заболевания с вовлечением почек (СКВ, васкулиты и др.) Биопсия является золотым стандартом диагностики причин дисфункции почечного трансплантата. Открытая биопсия проводится в исключительных случаях, например, при подозрении на опухоль. Биопсия не показана при часто рецидивирующем стероидчувствительном НС, за исключением подозрения на нефротоксичность, обусловленную циклоспорином А. При изолированной микрогематурии без протеинурии биопсия не показана, за исключением случаев ее семейного характера. Противопоказания для биопсии – единственная почка (относительное), эктопия почки, некурабельное нарушение свертывающей системы крови или неконтролируемая артериальная гипертензия (табл. 2.4). При уремии повышается риск кровотечения, для предотвращения которых назначают десмопрессин, контролируют АД. К исследованиям перед биопсией почки относятся: группа крови, коагулограмма, уровень гемоглобина и тромбоцитов в крови, скорость клубочковой фильтрации, антитела к ВИЧ и вирусу гепатита С, HBs-Ag, УЗИ почек [1].

Таблица 2.4. Показания и противопоказания к биопсии почек

| Показания:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Противопоказания:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Протеинурия и гематурия неясной этиологии</li> <li>• Гипертензия неясного генеза</li> <li>• НС у взрослых</li> <li>• Стероидрезистентность при НС у детей</li> <li>• Неэффективность терапии при любом варианте ГН</li> <li>• Быстро прогрессирующий ГН</li> <li>• Подозрение на системное заболевание, периодическую болезнь</li> <li>• Васкулиты</li> <li>• Подозрение на амилоидоз</li> <li>• ОПН неясной этиологии</li> <li>• Ухудшение функции трансплантата</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Единственная почка</li> <li>• Геморрагический диатез</li> <li>• Неконтролируемая гипертония</li> <li>• Опухоль почек</li> <li>• Паранефрит, гидронефроз, туберкулез почек, инфекция мочевыводящих путей</li> <li>• Нейрокальциноз</li> <li>• Поликистоз</li> <li>• Терминальная фаза хронической болезни почек (нативная почка)</li> </ul> |

Для биопсии почек используются различные биопсийные пистолеты с одноразовыми иглами, 14-18 gauge в диаметре (Gallini, Италия; Magnum, США). Биопсия почек проводится под контролем УЗИ опытным нефрологом либо хирургом в условиях операционной комнаты (для детей, под общим наркозом) или процедурного кабинета (для взрослых, под местной анестезией) (рис.2.7).



**Рисунок 2.7.** Биопсия почки больного нефротическим синдромом под УЗ-контролем в условиях операционной комнаты.

Процедура относительно простая и занимает около 15-20 минут. Осложнения встречаются редко. Риск незначительного преходящего кровотечения составляет 5-10%. Чаще всего наблюдается гематома в околопочечную клетчатку (57-85%), которая рассасывается. Редкие осложнения – артерио-венозная фистула и/или профузное кровотечение (0,1-0,2%).

### **Морфологические исследования**

Репрезентативный для морфологического диагноза почечный биоптат должен содержать минимум 10 клубочков и артерию. Морфологическое исследование почечного биоптата включает три исследования: световую (СМ), иммуногистохимическую (ИГХ) или иммунофлюоресцентную (ИФ) и электронную (ЭМ) микроскопии. Для СМ и ИГХ почечная ткань, фиксированная в 10% забуференном формалине (минимум 2 часа), заключается в гомогенизированный парафин с последующим получением серийных срезов толщиной не более 2-3  $\mu\text{м}$  на ротационном микротоме. Срезы почечного биоптата для ИФ выполняются на замораживающем микротоме. Для ЭМ берется содержащий клубочки кусочек биоптата длиной около 1 мм, фиксированный в 2,5% глутаральдегиде. Сочетание всех трех методов исследования в сочетании с данными клинической картины и лабораторно-инструментального обследования позволяет установить максимально точный диагноз нефропатий (НП) [1].

#### **Световая микроскопия**

Серийные срезы располагаются в среднем на 16 предметных стеклах, по 3 на каждом, для окраски методами: Гематоксилин-эозин, Шика (PAS), серебрение по Джонсу. Остальные неокрашенные стекла предназначены для дополнительных гисто- (Конго красный на амилоид) и иммуногистохимических исследований. Световая микроскопия играет главную роль в процессе постановки диагноза. Она позволяет оценить состояние клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов (табл. 2.5).

#### **Иммунофлюоресцентное исследование и иммуногистохимия**

Золотым стандартом иммунологического поражения почек является ИФ на замороженных срезах, так как является более чувствительным методом. Определяются следующие показатели: IgG, IgM, IgA, C3, C1 q, C4d (в трансплантате), каппа и лямбда легкие цепи (для выявления поражения почки при миеломной болезни и др.), фибриноген и др. ИГХ исследование проводится на парафиновых срезах.

#### **Электронная микроскопия**

Приготовление препаратов для ЭМ включает: заключение в эпоксидные смолы, получение полу- и ультратонких срезов, помещение их на медные сетки с контрастированием.

Основные морфологические изменения, которые учитываются почечным патологом при постановке диагноза, представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Основные морфологические изменения при заболеваниях почек.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Световая микроскопия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клубочки: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Структуры (эндотелий, мезангий, эпителий, гломерулярная базальная мембрана)</li> <li>- Распространенность: диффузная/ фокальная, тотальная/ сегментарная)</li> <li>- Активные изменения (некроз, апоптоз, гиперклеточность, пролиферация)</li> <li>- Хронические изменения (склероз, гиалиноз)</li> </ul> </li> <li>• Канальцы и интерстиций</li> <li>• Сосуды</li> </ul> |
| <p><b>2. Иммунофлюоресцентная микроскопия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Свечение (гранулярное, линейное) IgA, IgM, IgG, C3, C1q, <math>\lambda</math>, k, C4d и др.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>3. Электронная микроскопия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Базальные мембраны: утолщение, слоистость</li> <li>- Мезангиальный матрикс: расширение</li> <li>- Электронно-плотные депозиты: субэндотелиальные, интрамембранозные, субэпителиальные, мезангиальные</li> <li>- Подоциты: сглаживание ножек</li> <li>- Другие: тубулоретикулярные структуры, фибриллы и др.</li> </ul>                                                                                                    |

### Оценка результатов исследования почечного биоптата

Световая микроскопия играет главную роль в оценке основных структурных элементов – клубочков, сосудов и тубулоинтерстиция. Для взаимопонимания между клиницистами и патологоанатомами важно знание обеими сторонами следующих определений, используемых при описании морфологических изменений (Дж. Михач, Х.Холдер, 2010):

*Диффузный*: патологические изменения, затрагивающие более 50% клубочков.

*Фокальный*: патологические изменения, затрагивающие менее 50% клубочков.

*Глобальный*: изменение, поражающее более половины клубочка (клубочковых петель, пространства капсулы Боумена).

*Сегментарный*: изменение, ограниченное менее чем половиной клубочка (сегментов, долек).

*Экссудация:* лейкоциты в капиллярных петлях наряду с выходом плазмы или фибрина в полость капсулы.

*Гиперклеточность:* эндокапиллярная многоклеточность связана со скоплением белых клеток крови в капиллярных петлях и/или пролиферацией мезангиальных клеток; экстракапиллярная многоклеточность связана с пролиферацией клеток париетального эпителия или проникновением лейкоцитов из капиллярных петель в перигломерулярные ткани.

*Пролиферация:* местное увеличение числа присущих клеток, т.е. мезангиальных, эндотелиальных или эпителиальных (подоцитов или париетальных эпителиальных) клеток.

*Клубочковый склероз:* увеличение мезангиального матрикса (лучше называть мезангиальным склерозом, поскольку нет волокнистого коллагена).

*Клубочковый фиброз:* новообразование волокнистого коллагена, главным образом в мезангии.

*Гиалин и фибриноид* — чисто описательные термины, используемые в световой микроскопии: гиалин = стекловидно гладкий, не ассоциированный с воспалением; фибриноид = окрашивается как фибрин, чаще всего при воспалении.

*Гиалин:* гиалиновый материал в клубочках, артериолах и канальцевых клетках, состоит из иммуноглобулинов и/или компонентов комплемента.

*Фибриноид:* составные части плазмы, главным образом иммуноглобулины и компоненты комплемента с или без фибрина(оге)на, выявляется при воспалении и/или некрозе.

*Полулуния:* пролиферация пристеночных эпителиальных клеток (более 2-х слоев париетальных эпителиальных клеток). Скопление подоцитов, например, при коллабирующем варианте фокально-сегментарного гломерулосклероза, не называются полулуниями.

*Синехия/адгезия:* слияние капиллярной базальной мембраны с базальной мембраной капсулы Боумена, большей частью благодаря полулуниям при сегментарном склерозе.

Полное описание состояния клубочка — размеров, изменения в капиллярных петлях, мезангии, эндотелии, подоцитах, ГБМ, а также капсулы Боумена, требует использования комплекса световой и электронной микроскопии. Иммуногистологические исследования не заменят электронную микроскопию, и наоборот.

Со стороны канальцев могут определяться различные изменения: некроз, атрофия, расширение. Изменения канальцевого эпителия сопровождают все изменения в клубочках, интерстиции и сосудах. Наиболее важные изменения в интерстиции — отек, фиброз и воспалительная инфильтрация.

Постановка морфологического диагноза, определяющего тактику лечения, требует большой ответственности и использования всех современных методов исследования, а также знания морфологом клинической нефрологии и сопоставления полученных находок с клиническими данными у каждого

конкретного больного. Основные типы ГН, выявляемые при биопсии почек, представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Морфологические типы гломерулонефритов

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Болезнь минимальных изменений (БМИ-нефротический синдром с минимальными изменениями)</li><li>• Фокально-сегментарный гломерулосклероз-ФСГС</li><li>• Мезангиопролиферативный ГН: с депозитами IgA (IgA-НП) или без них</li><li>• Мембранопролиферативный ГН (МПГН)</li><li>• Болезнь плотных депозитов (БПД)</li><li>• Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН</li><li>• Экстракапиллярный (полулунный) пролиферативный ГН (ЭКГН)</li><li>• Мембранозная НП</li></ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Существуют и другие варианты гломерулярных заболеваний (ГЗ) (ТМА, амилоидоз, наследственный нефрит). Такие заболевания, как синдром Альпорта, а также описываемые в последнее время типы ГН – иммунотактоидная гломерулопатия и фибриллярный ГН, можно надежно диагностировать только с помощью ЭМ. Для диагностики IgA-нефропатии и окончательной диагностики многих первичных и вторичных ГН, необходимы ИГХ или ИФ исследования. Стандартная панель антител должна включать IgA, IgM, IgG, компоненты комплемента: C1q, C3, C5-9 и фибрин. Для постановки диагноза других заболеваний (амилоидоз, поражение почек при лимфопролиферативных заболеваниях, исследование трансплантата) требуются дополнительные реагенты для ИГХ.

## 2.6. МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иммуносупрессивная терапия применяется в лечении рецидивирующего, стероидрезистентного НС, пролиферативных форм ГН, ГН при васкулитах, аутоиммунных заболеваний, а также после трансплантации почки. Иммуносупрессивные препараты (циклоспоринА, мофетила микофенолат, такролимус, сиролимус, эверолимус) должны использоваться с периодическим измерением их концентрации в крови для коррекции доз. Некоторые антимикробные препараты (тобрамицин, ванкомицин) имеют узкое терапевтическое окно, требуют нередко определения их концентрации в крови.

Более того, важно учитывать большие индивидуальные различия в фармакокинетике, фармакодинамике препаратов и их взаимодействии друг с другом. Поэтому важен мониторинг лекарственных препаратов, хотя не всегда доступен из-за дороговизны [1]. При расчете дозы препаратов необходимо обязательно учитывать функции почек, так как большинство лекарственных средств элиминируются почками.

## 2.7. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

В последние годы в нефрологии стали чаще применяться молекулярно – генетические методы исследования, которые позволяют диагностировать генетические болезни почек до их клинических проявлений, выявлять патофизиологические механизмы их развития (геномика), дифференцировать этиологически схожие клинические и гистопатологические фенотипы [1] (таблица 2.7.).

Таблица 2.7. Возможности молекулярной генетики в диагностике различных наследственных заболеваний почек. [A.Y. Naushabayeva, K.A. Kabulbayev, A.L. Rumyantsev, V. Brocker, J. Ehrich. Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children // Pediatric Pharmacology, 2009. — Vol. 6(4). — P. 48–83]

| Наследственное заболевание почек                                                        | Ген (Omim#) / Локализация                          | Кодируемый белок<br>Функция        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Гломерулярные заболевания</i>                                                        |                                                    |                                    |
| Синдром Альпорта                                                                        | Col4A5 (301050) / Xq22.3                           | α5 цепь коллагена 4 типа           |
|                                                                                         | Col4A4 (203780) / 2q36-q37                         | α4 цепь коллагена 4 типа           |
| Нефрозы                                                                                 | NPHS1 (602716) / 19q13.1                           | Нефрин                             |
|                                                                                         | NPHS2 (604766) / 1q25-q31                          | Пододцин                           |
| <i>Тубулярные заболевания</i>                                                           |                                                    |                                    |
| Синдром Барттера                                                                        | Bartter1 - SLC12A1 (601678) / 15q15-q21            | Барттин                            |
|                                                                                         | Bartter2 - KCNJ1 (241200) / 11q24                  |                                    |
| Цистиноз                                                                                | CTNS (219800) / 17p13                              | Цистинозин                         |
| Цистинурия                                                                              | SLC3A1 (220100) / 2p16.3                           | Белок-транспортер аминокислот      |
| Болезнь Дента                                                                           | CLCN5 (300008) / Xp11.22                           | CLCK2-хлоридный канал              |
| Оксалоз                                                                                 | AGXT (259900) / 2q36-37                            | Аланин-глиоксилат аминотрансфераза |
| Нефроген. несахарный диабет                                                             | NDI1 (304800) Xq28 / NDI2 (125800) 12q13           | V2- рецептор, аквапорин-2          |
| Ренальный тубулярный ацидоз<br>а. проксим, аутосом-домин<br>b. дистальн, аутосом-рецесс | SLC9A1 (182307) / 5p15.3<br>SLC4A4 (604278) / 4q21 |                                    |
| <i>Кистозные заболевания</i>                                                            |                                                    |                                    |
| Нефронофтиз                                                                             | NPHP1 (256100) / 2q13                              | Нефроцистин                        |
|                                                                                         | NPHP2 (602088) / 9q31                              | Инверсин                           |
| Поликистозная дегенерация почек                                                         | PKD1 (601313) / 16p13.3-p13.12                     | Полицистин                         |
|                                                                                         | PKD2 (173910) / 4q21-q23                           | Полицистин 2                       |
| Медуллярная кистозная                                                                   | MCKD 1(174000) 1q21                                |                                    |

|                                |                                                  |                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| болезнь почек                  | MCKD 2 (603860) 16p12                            |                                            |
| <i>Синдромы</i>                |                                                  |                                            |
| Опухоли Вильмса<br>Денис-Драш  | WT1 (607102) / 11p13                             | Zinc-Finger<br>Транскрипционный ген        |
| Бронхио-ото-ренальный          | EYA1 (113650) / 8q13.3                           | ?                                          |
| Лоренса-Муна-Барде-Бидля       | BBS1-BBS8 (209900) / 20p12,<br>16q21, 11q13 и.а. | BBS, функция ?                             |
| Лоу<br>(окулоцереброренальный) | OCRL1 (309000) / Xq26.1                          | ?                                          |
| Nail-Patella                   | LMX1B (161200) / 9q34.1                          | Фактор транскрипции<br>LIM                 |
| Болезнь Шимке                  | SMARCA1 (242900) / 2q34-q36                      | Регулятор хроматина,<br>восстановление ДНК |

Имеется много ловушек в молекулярно-биологической диагностике, которые отчасти связаны с выраженными различиями клинических проявлений болезни в одной и той же семье (отсутствие корреляции генотип-фенотип). Следует помнить о возможности сосуществования двух независимых болезней почек у одного пациента, например, нефротоксичность цитостатиков после лечения опухоли Вильмса; интерстициальный нефрит, вызванный лечением травами у пациента с нефротическим синдромом или пост-инфекционный ГН у носителя гена Альпорта и др. При многих наследственных болезнях характерные мутации до настоящего времени еще не выявлены.

### Контрольные вопросы по главе 2.

1. Какой метод исследования мочи используется в настоящее время? Есть ли необходимость в количественных методах исследования?
2. Какой показатель является главным в оценке функции почек?
3. Какой показатель в анализе мочи свидетельствует о повреждении клубочка?
4. Какой метод рекомендуется для расчета экскреции веществ с мочой?
5. Какие иммунологические методы исследования в первую очередь используются в нефрологии?
6. Возможно ли поставить диагноз гломерулонефрита без биопсии почки?

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ В НЕФРОЛОГИИ

Выявление ведущего синдрома в нефрологии – обязательный начальный этап в диагностике болезней. На этом этапе врач выявляет клинические, лабораторные, полученные с помощью инструментальных исследований симптомы болезни и делает попытку связать воедино в основной синдром и наметить пути к дифференциальной диагностике.

В нефрологической практике выделяют ряд синдромов:

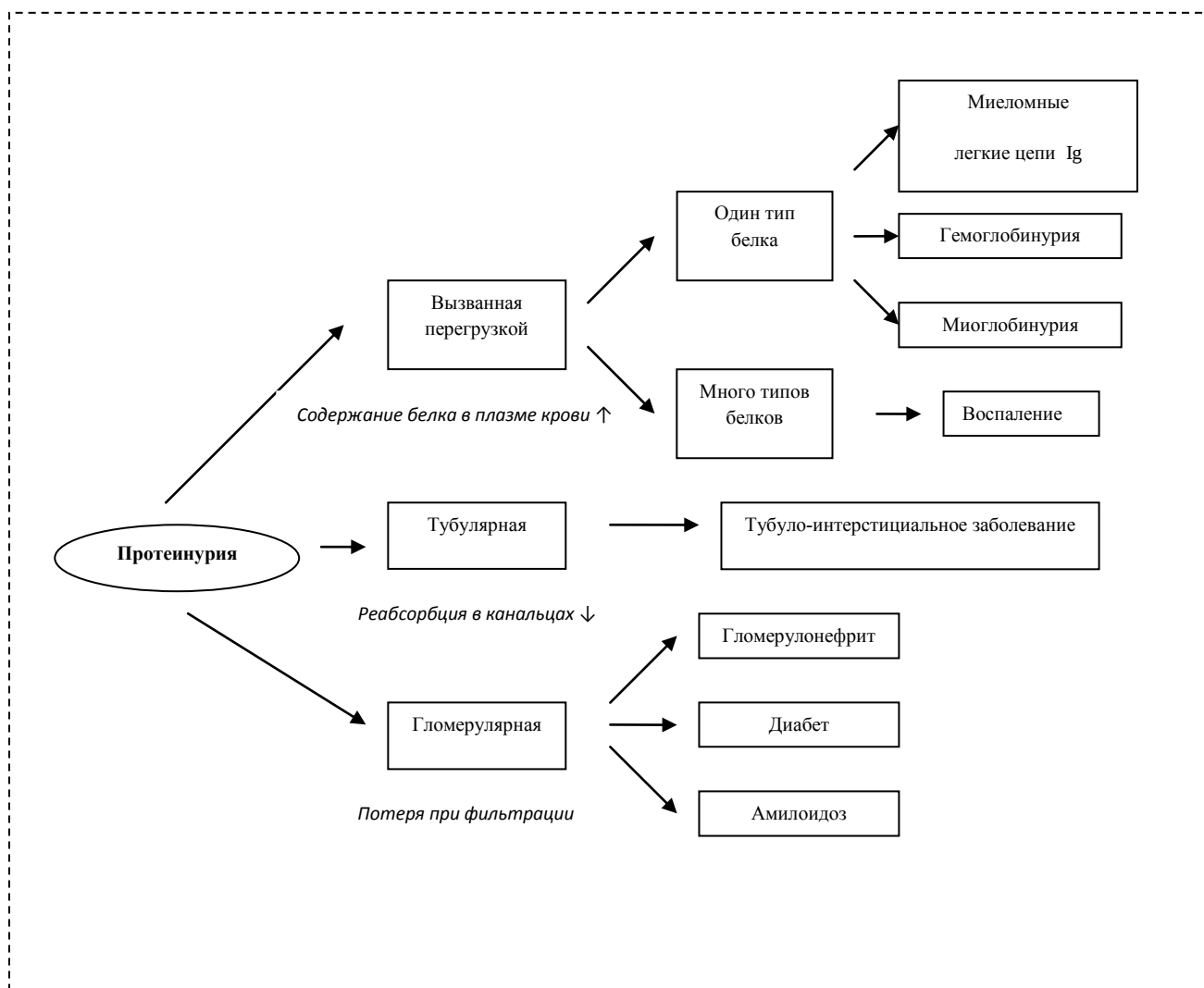
- Мочевой
- Нефротический
- Нефритический
- Гипертонический
- Тубуло-интерстициальный
- Острая почечная недостаточность (ОПН)
- Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

#### Мочевой синдром

Изменения в моче в первую очередь позволяют заподозрить болезни почек, мочевыводящих путей и встречаются в большинстве случаев.

**Протеинурия** – наиболее важный симптом поражения почек. Белки в моче имеют плазменное происхождение. За сутки в обеих почках фильтруются около 180 л плазмы. В норме менее 150 мг белка ежедневно удаляется с мочой. Поскольку 1 л плазмы содержит 60-80 г белка, такое малое количество белка в моче свидетельствует об исключительно высокой эффективности гломерулярного фильтра, препятствующего потере плазменного белка. В почечных клубочках происходит фильтрация белков плазмы в соответствии с их молекулярной массой и размером молекул. Небольшие белки с молекулярной массой менее 20 000 Да попадают в первичную мочу, но затем реабсорбируются и распадаются в проксимальных почечных канальцах. В норме с окончательной мочой выделяются белки, состоящие из альбумина (40%), IgG (10 %), легких цепей (5%), IgA (3%). 50 % всех белков мочи составляет белок Тамма-Хорсфалла, образующийся в норме в канальцах (восходящем отделе петли Генле). Незначительную часть составляют не подвергшиеся реабсорбции низкомолекулярные белки ( $\beta$ 2-микроглобулин,  $\alpha$ 1- $\alpha$ 2 микроглобулин, лизоцим). Рутинные методы исследования (проба с сульфасалициловой кислотой, тест-полоски) обычно не выявляют выделяющийся в нормальной моче белок.

*Механизмы патологической протеинурии.* Существует три механизма развития протеинурии (рис.3.1) [2].



**Рисунок 3.1.** Механизмы протеинурии (по К.А. О'Каллагхан, 2009)

**Протеинурия переполнения** развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков (легких цепей, иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина), которые свободно фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем реабсорбционный порог канальцев (перегрузка). Обычно это – белок одного типа, чаще всего легкие цепи иммуноглобулинов, продуцируемых в больших количествах при пролиферативных В-клеточных заболеваниях (миеломная болезнь). Иногда протеинурия переполнения несколькими типами белков наблюдается при воспалительных процессах из-за повышенного образования белков острой фазы воспаления.

**Тубулярная протеинурия** вызвана нарушением реабсорбции в почечных канальцах. Фильтрационный барьер в норме. В моче повышается экскреция  $\alpha 1$ - $\alpha 2$  микроглобулинов,  $\beta 2$ -микроглобулина. Наблюдается при врожденных и приобретенных тубуло-интерстициальных заболеваниях. Общее количество суточной протеинурии редко превышает 1-2 г.

**Гломерулярная протеинурия** появляется при повреждениях гломерулярного барьера (гломерулярные болезни, диабетическая, гипертоническая нефропатия, тромбоз почечных вен, ишемическая болезнь почек, амилоидоз). Морфологическим изменением при всех болезнях с гломерулярной протеинурией является так называемое «слияние ножек отростков» подоцитов, которое сопровождается повышением проницаемости щелевидной диафрагмы. Патогенез заболеваний многообразен. При нефротическом синдроме могут быть и врожденные, наследственные дефекты щелевой диафрагмы. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями, часто встречающемся в детском возрасте, наблюдается диффузное слияние ножек отростков подоцита (электронно-микроскопически) при нормальном виде клубочков в световом микроскопе. При этом преимущественно теряются альбумины (селективная протеинурия). При других гломерулонефритах с выраженными воспалительными, склеротическими изменениями в клубочках имеются очаговые изменения отростковых ножек. В моче могут появиться крупные белки (иммуноглобулины,  $\alpha_2$  макроглобулины), такую протеинурию называют неселективной. Гломерулярная протеинурия может быть от небольшой (до 1 г/с) в начале нефропатии при диабете и гипертонии до значительной (2-3 г/с и более) при гломерулонефритах. Протеинурия более 3,5 г/с приводит к гипоальбуминемии, что способствует возникновению нефротического синдрома. При определении концентрации белка и креатинина в моче о нефротическом синдроме можно говорить при коэффициенте  $>400$  мг/ммоль или  $>45$  мг/мг (г/г). Микроальбуминурия при диабете или гипертонии выявляется высокочувствительными методами при 20-200 мг/сут мочи. Для установления тубулярной протеинурии чаще используют исследование  $\alpha_1$  микроглобулина в моче.

Надо помнить, что кроме патологической протеинурии могут быть преходящие протеинурии. Скрининговыми исследованиями установлено, что у 1% здоровых лиц наблюдается асимптоматическая протеинурия. Протеинурия в одной пробе мочи не является показателем заболевания почек. Незначительная протеинурия может выявиться вследствие разрушения форменных элементов при длительном хранении мочи (ложная протеинурия). При инфекциях, опухолевых заболеваниях в мочевыводящие пути может экскретироваться белок из мочеполового тракта.

### **Функциональные протеинурии.**

*Ортостатическая протеинурия* – появление белка в моче при длительной ходьбе (в вертикальном положении) с быстрым исчезновением в горизонтальном положении. Чаще встречается у подростков, юношей. Может выделяться до 2 г/с белка (днем). Для диагностики проводится ортостатическая проба: собираются 2 порции мочи с определением в них белка, первая - перед подъемом с постели и вторая – после ходьбы или в положении гиперлордоза с палкой за спиной.

*Протеинурия напряжения* может наблюдаться у 20% здоровых лиц (например, у спортсменов) после физического напряжения и ее связывают с гемодинамическими изменениями, перераспределением крови.

*Лихорадочная протеинурия* наблюдается при острых лихорадочных состояниях чаще у детей и пожилых.

Протеинурия может быть изолированной или в составе синдромов. Диагностика заболевания, являющегося причиной протеинурии, нередко требует поэтапного проведения исследований.

### **Схема поэтапного диагностического поиска при протеинурии**

*Основные исследования:*

- Анамнез: семейный анамнез, лекарственная терапия, предшествующие и сопутствующие заболевания
- Физикальный осмотр: отеки, асцит, выпот в плевральной полости, АД
- Анализы мочи: тест-полоски, количественное определение белка, альбумина,  $\alpha$ 1-микроглобулина, калия, натрия, так же количества клеток мочи.
- Анализы крови: СОЭ, гемограмма, электролиты, мочевины, креатинин, альбумин, холестерин, глюкоза, комплемент, титр антистрептолизина О, СРБ
- Ортостатическая проба
- УЗИ почек и мочевых путей

*Дополнительные исследования:*

- Инфекции: маркеры гепатита
- Иммунология: Ig, антитела к двухспиральной ДНК, С3, С4 фракция комплемента.
- Коагулограмма

*Специальные исследования*

- Биопсия почки со световой, иммуногистохимической и электронной микроскопией нефробиоптата
- Определение СКФ.
- Молекулярная генетика, например, определение мутации генов подоцитов.

**Гематурия** является одним из наиболее частых симптомов болезней мочевой системы, нередко наблюдается и при других заболеваниях, сопровождающихся поражением почек (системные заболевания). Иногда встречается при непочечных заболеваниях (лейкоз, тромбоцитопения, передозировка антикоагулянтов и др.). Эритроциты могут попадать в мочу из любого отдела мочевой системы (клубочек, интерстиций, сосуды мочевых путей). Патологическим считают присутствие 5 и более эритроцитов в поле зрения при  $\times 40$ -микроскопии. Преходящее повышение эритроцитов в моче может быть связано с лихорадкой, физической нагрузкой и другими причинами. Поэтому микрогематурия без клинических признаков и других

изменений в моче должна быть подтверждена повторно. Среди детей школьного возраста асимптоматическая микрогематурия по разным авторам встречается в 0,5-4,0 %, макрогематурия – 0,1-0,2 %.

**Виды гематурии.** Различают микрогематурию различной степени, макрогематурию. Гематурия может быть изолированной и в сочетании с протеинурией > 0,5 г/л. Последнее более характерно для гломерулярных поражений. Гематурию необходимо дифференцировать от окрашенной мочи из-за присутствия в ней гемоглобина и миоглобина, также некоторых лекарств и пищевых продуктов. Поэтому для дифференцировки необходима микроскопия мочевого осадка. Причиной гематурии могут быть различные заболевания. Различают почечные и внепочечные причины гематурии. Некоторые из них приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Причины гематурии

| Почечные           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Гломерулярные   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Острый постинфекционный ГН</li> <li>• Быстро прогрессирующий ГН</li> <li>• Ig A – нефропатия</li> <li>• Мембрано-пролиферативный ГН</li> <li>• Нефрит Шенлейн-Геноха</li> <li>• Люпус-нефрит</li> <li>• Синдром Гудпасчера</li> <li>• Поражение почек при системных васкулитах, криоглобулинемии</li> <li>• Наследственный нефрит</li> <li>• Болезнь тонких базальных мембран</li> <li>• Другие ГН (ФСГС, мембранозная нефропатия и др.)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2. Негломерулярные | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденные нефропатии: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Поликистозная болезнь почек и др. кистозные болезни</li> </ul> </li> <li>• Тубуло-интерстициальные нефропатии: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Острый и хронический интерстициальный нефрит (лекарственный, иммунный и др.)</li> <li>- Пиелонефрит и инфекция мочевых путей</li> <li>- Метаболическая нефропатия (нефрокальциноз, оксалаты, мочевиная кислота)</li> </ul> </li> <li>• Опухоли: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Туберозный склероз</li> <li>- Опухоль Вильмса</li> <li>- Почечноклеточная карцинома</li> </ul> </li> <li>• Сосудистые: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пороки развития сосудов почек (аневризма, гемангиома)</li> <li>- Нефропатия при серповидноклеточной анемии</li> </ul> </li> </ul> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Туберкулез</li> <li>• Травмы почек</li> </ul>                                                                                                                                    |
| <b>Внепочечные</b>              |                                                                                                                                                                                                                           |
| 1. Пострэнальные (мочевые пути) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструкция</li> <li>• Инфекция</li> <li>• Камни</li> <li>• Опухоли</li> <li>• Травма</li> <li>• Лекарства (циклофосфамид)</li> <li>• Пороки развития сосудов</li> </ul>          |
| 2. Другие болезни               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антикоагулянты</li> <li>• Гиперкальциурия</li> <li>• Патологии предстательной железы</li> <li>• Заболевания крови (тромбоцитопении, гемофилия, гемолитические анемии)</li> </ul> |

Дифференцирование гломерулярной и негломерулярной гематурии проводится на основании характерных для определенного заболевания симптомов и результатов обследования. В неясных случаях необходимо исследовать форму эритроцитов в мочевом осадке (глава 2). При туберкулезе мочевой системы гематурия, как правило, сочетается с лейкоцитурией (небактериальной) и незначительной протеинурией. В динамике главную роль играют повторный поиск микобактерий в посевах мочи, результаты инструментальных исследований, наличие первичного очага инфекции. В практике детского нефролога встречается гематурия, связанная с наследственной патологией базальной мембраны клубочка (коллагена IV). Диагноз наследственного нефрита, семейной доброкачественной гематурии ставится при электронно-микроскопическом исследовании базальной мембраны клубочка в биоптате почек, также генетическими исследованиями.

### **Схема поэтапного диагностического поиска при гематурии**

#### *Основные исследования:*

- Анамнез: семейный анамнез с обследованием членов семьи, лекарственная терапия, предшествующие и сопутствующие заболевания
- Физикальный осмотр: пальпация живота, инфекции дыхательных и половых путей, измерение АД
- Анализы мочи: неоднократная количественная и качественная оценка осадка мочи, экскреция кальция
- Анализы крови: СОЭ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , гемограмма + тромбоциты, мочевины, креатинин, белок, АСТ, СЗ комплемент, возможно заморозка сыворотки для последующих исследований
- УЗИ почек и мочевых путей

#### *Дополнительные исследования:*

- Анализы крови: мочевая кислота, иммуноглобулины, антинуклеарный фактор и т.д.
- Иммунология: иммуноглобулины, антитела к двухспиральной ДНК, С3-нефритический фактор др.
- Анализ мочи на мочевую, щавелевую кислоты, цистин
- Консультация ЛОР-врача и окулиста для исключения глухоты и других нарушений

#### *Специальные исследования*

- Цистоскопия при макрогематурии и подозрении на односторонний процесс, опухоль, инородное тело
- Оценка СКФ
- Биопсия почки при подозрении на гломерулярное заболевание

**Лейкоцитурия** – главный показатель бактериальной инфекции мочевой системы (ИМС). Абактериальная лейкоцитурия может встречаться при интерстициальных нефритах. При необходимости можно дифференцировать различные лейкоциты (нейтрофилы характерны при бактериальном, эозинофилы - при интерстициальном нефрите).

При отсутствии роста бактерий и других характерных симптомов инфекционного воспаления говорят о «стерильной лейкоцитурии». Прежде чем говорить о «стерильной лейкоцитурии» необходимо исключить туберкулез, атипичную инфекцию (хламидии), интерстициальный нефрит.

**Бактериурия** – присутствие в моче бактерий. Степень бактериурии оценивается по титру колониобразующих единиц микробов (КОЕ) в 1 мл мочи.

*Истинная (значимая, выраженная) бактериурия* – это наличие диагностического титра КОЕ  $10^5$

#### **Основные принципы микробиологического исследования мочи:**

- 1) До начала антибактериальной терапии
- 2) Средняя порция утренней мочи
- 3) Диагностический титр –  $10^5$
- 4) При наличии симптомов дизурии – даже  $10^2$

**Асимптоматическая бактериурия** – наличие истинной бактериурии при отсутствии лейкоцитурии и клинических симптомов инфекционного воспаления.

**Симптом олигурии** – это уменьшение диуреза у детей до 1-го года менее 1мл/кг массы тела в час и у детей старше года – 0,5мл/кг массы тела в час развивается вследствие дегидратации из-за снижения количества употребляемой жидкости или потери жидкости. Ренальная олигурия развивается вследствие повреждения почечной ткани или тотальной обструкции мочевыводящих путей.

При отсутствии обструкции мочевыводящих путей необходимо оценить такие показатели как: относительная плотность мочи, содержание натрия в моче и его фракционная экскреция (выделение). Высокая относительная плотность мочи, снижение натрия в моче менее 20ммоль/л и его фракционное

выведение менее 1% характерно для преренальной причины олигурии, когда почка сохраняет способность задерживать натрий и воду. При ренальной олигурии все эти показатели имеют противоположные данные и связаны с канальцевой недостаточностью.

**Полиурия** – это выделение мочи более 2 литров на м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки. *Причины* – избыточное потребление жидкости при нормальной выделительной способности почек, глюкозурия, прием диуретиков и как следствие нарушения концентрационной способности почек при повреждении канальцев, также из-за снижения образования антидиуретического гормона или снижения чувствительности к нему. Полиурия развивается при разрешении отеков и восстановлении функции почек при ОПН.

**Поллакиурия** – это учащенное мочеиспускание при отсутствии значимого увеличения количества выделяемой мочи. Симптом, характерный для инфекции органов мочевой системы или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

**Энурез** – непроизвольное ночное мочеиспускание у ребенка старше 5 лет. До 80% случаев энурез имеет первичный характер, когда выявляются случаи семейственности (дети и один или оба родителя в детстве страдали энурезом). С возрастом энурез проходит, но 1% взрослых продолжает испытывать эту проблему.

*Причины* развития энуреза остаются неясными. Не исключается незрелость мочевого пузыря и его неспособность удерживать мочу, расстройства механизма сна и пробуждения. При первичном энурезе предполагается отсутствие подавления образования мочи в ночное время под действием АДГ гипофиза (глава 14).

При первичном энурезе отсутствует светлый промежуток или сухой период в течение 6 и более месяцев. При вторичном энурезе на фоне основного заболевания (сахарный диабет, неврологические расстройства, инфекция органов мочевой системы) энурез носит эпизодический характер и связан с обострением основного заболевания.

Дневное недержание мочи, как правило, связано с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, встречается чаще у девочек. При гиперрефлекторном мочевом пузыре количество мочеиспусканий может превышать 10-15 в сутки. В таких ситуациях в первую очередь исключают инфекцию мочевой системы. У взрослых недержание мочи можно классифицировать в зависимости от особенностей анамнеза, физикальных симптомов и лабораторных исследований (табл. 3.2., см. гл. 14).

Таблица 3.2. Основные типы недержания мочи

|                         |                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| «Неотложное» недержание | Потеря мочи, связанная с сильным желанием опорожниться |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|

|                                             |                                                                                                            |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Недержание при переполнении мочевого пузыря | Потеря мочи, связанная с переполнением мочевого пузыря при отсутствии сокращения мышцы, изгоняющей мочу    |
| Рефлекторное недержание                     | Аномальная рефлекторная активность с отсутствием обычного ощущения необходимости опорожнить мочевой пузырь |
| Истинное или тотальное недержание           | Постоянное истечение мочи с накоплением ее в мочевом пузыре в небольшом количестве или без нее.            |
| Экстрауретральное недержание мочи           | Потеря мочи через аномальные сообщения мочевого канала с поверхностью тела.                                |

Наиболее частыми причинами недержания мочи у женщин среднего и пожилого возраста являются стрессовые состояния, отсутствие тормозящей регуляции у мужчин и женщин пожилого возраста.

**Отечный синдром.** Основной механизм развития отечного синдрома – это потеря белка с развитием гипопроотеинемии и снижением онкотического давления. Снижение на этом фоне перфузии в клубочках почек приводит к удержанию жидкости и выходу ее в межклеточное пространство. Это так называемая теория «неполного русла». Согласно теории переполненного русла механизм развития отеков связан с удержанием натрия в собирательных канальцах. Вследствие снижения экскреции натрия происходит задержка воды.

### Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) встречается при разных заболеваниях почек. Это – один из «больших» нефрологических синдромов, имеет весьма серьезный прогноз и встречается с периода новорожденности до пожилого возраста.

Симптомокомплекс включает в себя:

- отеки (распространенные, вплоть до анасарки)
- протеинурию массивную, выше 3,5 г/с, у детей выше 50 мг/кг/с
- гипопроотеинемиию (менее 40 г/л), гипоальбуминемиию (менее 30 г/л), гипер  $\alpha_2$ глобулинемиию
- гиперхолестеринемиию (гиперлипидемиию)

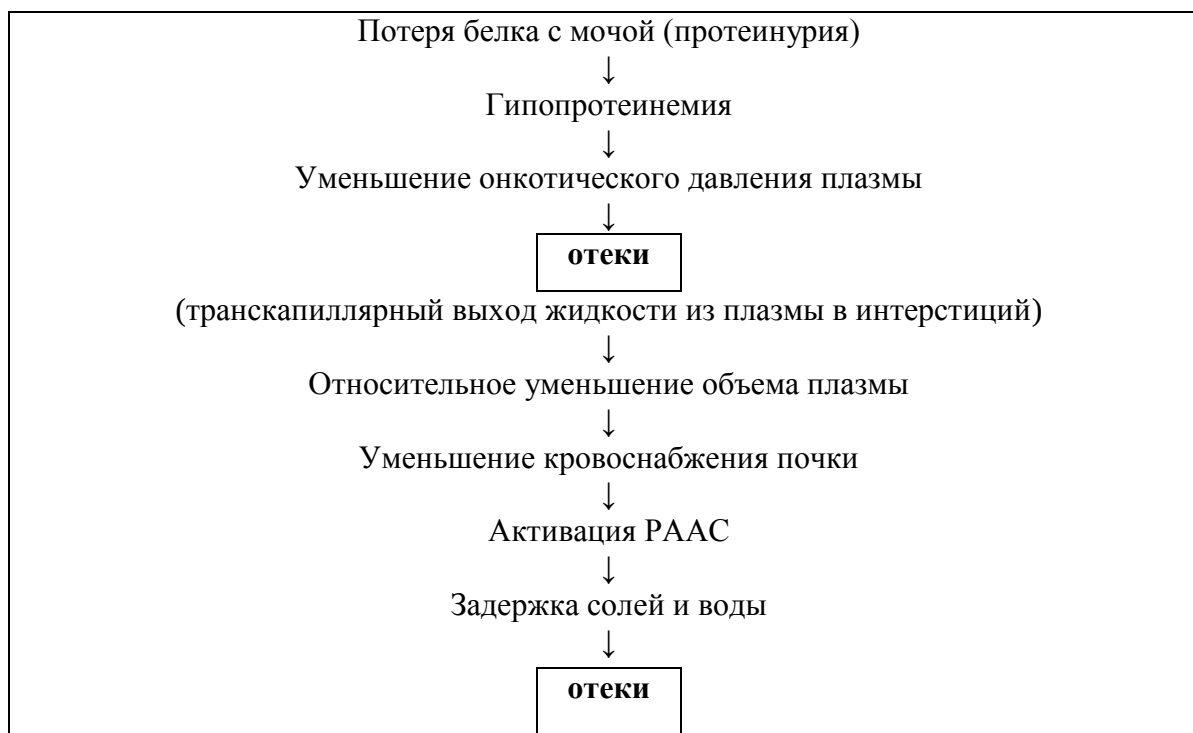
**Причины НС** принято разделять на первичные почечные и вторичные (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Причины нефротического синдрома

| Причины НС                                                                        | Некоторые особенности |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
|                                                                                   | Дети                  | Взрослые |
| <i>Первичные почечные</i>                                                         |                       |          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• НС с минимальными изменениями</li> </ul> | часто                 | редко    |
|                                                                                   | редко                 | часто    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мембранозная нефропатия</li> <li>• Фокально-сегментарный гломерулосклероз</li> <li>• Мембрано-пролиферативный ГН</li> <li>• Врожденный НС</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | В последние годы частота растет у всех          |                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | В развитых странах частота уменьшается          |                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | В раннем возрасте, финский тип с первых месяцев |                                                            |
| <p><i>Вторичные</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системные заболевания соединительной ткани</li> <li>• Системные васкулиты , криоглобулинемия</li> <li>• Амилоидоз почек</li> <li>• Опухоли (лимфома, карцинома и др)</li> <li>• Побочные действия лекарств (препараты золота, пенициламин, каптоприл)</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Инфекционные болезни: инфекционный эндокардит, шунт - нефрит, гепатит В и С, малярия, ВИЧ инфекция</li> <li>• Синдром Альпорта</li> <li>• Употребление героина</li> </ul> | при СКВ, болезни Шенлейн-Геноха                 | <p>у взрослых чаще, чем у детей</p> <p>чаще у взрослых</p> |

Частота причин НС отличается у лиц различного возраста, также в разных странах и районах проживания. У детей НС чаще всего возникает вследствие гломерулонефрита (ГН) с минимальными изменениями, а у взрослых – на фоне мембранозной нефропатии или фокально-сегментарного гломерулосклероза. У детей раннего возраста встречается врожденный нефротический синдром, причиной которого является мутация генов подоцитарных белков. Отеки при НС мягкие, тестоватые. У детей сначала они локализованы в окологлазничной области. Часто их ошибочно принимают за проявление аллергической реакции. Отеки распространяются по всему телу, характерно накопление жидкости в плевральной и брюшной полостях, в области мошонки. У взрослых отеки обычно замечают на нижних конечностях (при ходьбе) или в области поясницы (в постели). Отеки при НС развиваются вследствие массивной потери белков с мочой и снижения онкотического давления. Гиповолемия в свою очередь вызывает активацию ренин-ангиотензин- альдостероновой системы (РААС) и задержку соли и воды, избыток которых усиливает отеки (рис. 3.2).



**Рисунок 3.2.** Патогенез отека при нефротическом синдроме

Одним из признаков НС является гиперлипидемия, обусловленная потерей с мочой белков. Отмечается склонность к гиперкоагуляции, иногда способствующая развитию тромбозов сосудов. Диагноз при НС обычно ставят по результатам гистологического исследования биоптатов почек. Исключением является ГН с минимальными изменениями у детей и диабетическая нефропатия. У больных с НС могут развиваться серьезные осложнения: инфекции, гиповолемический нефротический криз, острая почечная недостаточность (ОПН), отек мозга, тромбозы сосудов.

### **Нефритический (острый нефритический) синдром**

Симптомокомплекс «острого нефритического синдрома» (ОНС) характеризуется:

- Гематурией (макро, микрогематурией)
- Протеинурией (умеренной)
- Отеками (чаще умеренными)
- Артериальной гипертензией
- Быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации и азотемией

Наряду с полным клинико-лабораторным комплексом у некоторых больных могут быть только отдельные его признаки, например небольшие отеки под глазами и мочевого синдром. Отеки и гипертензия могут быть невыраженными и кратковременными признаками болезни. Причинами ОНС являются инфекции (острый постстрептококковый ГН, другие постинфекционные ГН). Необходимо дифференцировать с системными заболеваниями (СКВ, системные васкулиты, синдром Гудпасчера и др) (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Причины нефритического синдрома

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Первичные ГН                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постстрептококковый ГН</li> <li>• Другие постинфекционные ГН</li> <li>• Ig A нефропатия</li> <li>• Мембрано-пролиферативный ГН</li> <li>• Быстро прогрессирующий иммунокомплексный ГН с полулуниями</li> <li>• Наследственный нефрит</li> </ul> |
| Системные заболевания                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• СКВ</li> <li>• Системные васкулиты</li> <li>• Бактериальный эндокардит</li> <li>• Синдром Гудпасчера</li> </ul>                                                                                                                                 |
| Острый тубулоинтерстициальный нефрит | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунный</li> <li>• Лекарственный (токсический)</li> </ul>                                                                                                                                                                                      |

Патогенез главных симптомов – отека и гипертензии, связан с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержкой соли и воды (рис.3.3).

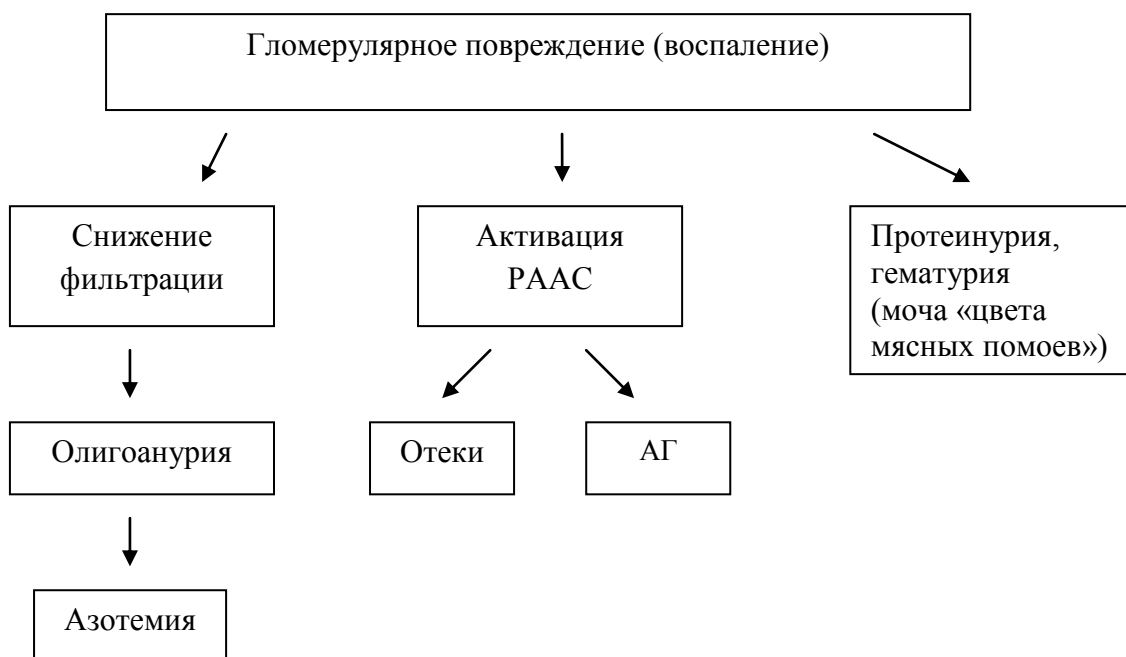


Рисунок 3.3. Патогенез нефритического синдрома

На фоне имеющегося хронического гломерулярного заболевания поражение клубочков прогрессирует медленно с постепенным нарастанием протеинурии, гематурии, артериальной гипертензии и снижением функции почек (хроническая болезнь почек 1-5 ст).

**Быстро прогрессирующий ГН (БПГН)** – форма заболевания клубочков, при котором отмечается быстро нарастающая почечная недостаточность с

олигурией в сочетании с протеинурией и гематурией, обычно без признаков нефротического синдрома. Морфологическим эквивалентом БПГН является экстракапиллярный ГН («полулуния» в клубочках в >50 % клубочков).

У детей и молодых взрослых наиболее частой причиной нефритического синдрома является постстрептококковый или постинфекционный ГН. При хроническом течении чаще всего выявляется IgA нефропатия. IgA нефропатия, начавшись как ОНС, может длительно протекать у детей и молодых с гематурией и протеинурией. Но через длительное время (10 и более лет) на первый план выступает артериальная гипертензия и снижение функций почек, что требует проведения нефропротективной терапии для замедления ХБП. Заболевание часто встречается в странах Азии, в том числе в Казахстане.

Осложнения острого нефритического синдрома – экламсия и острая сердечная недостаточность, развивающиеся вследствие быстро нарастающей гипертензии и задержки натрия и воды. Наряду с преходящей азотемией, на фоне олигоанурии может развиваться тяжелая ОПН, требующая гемодиализного лечения.

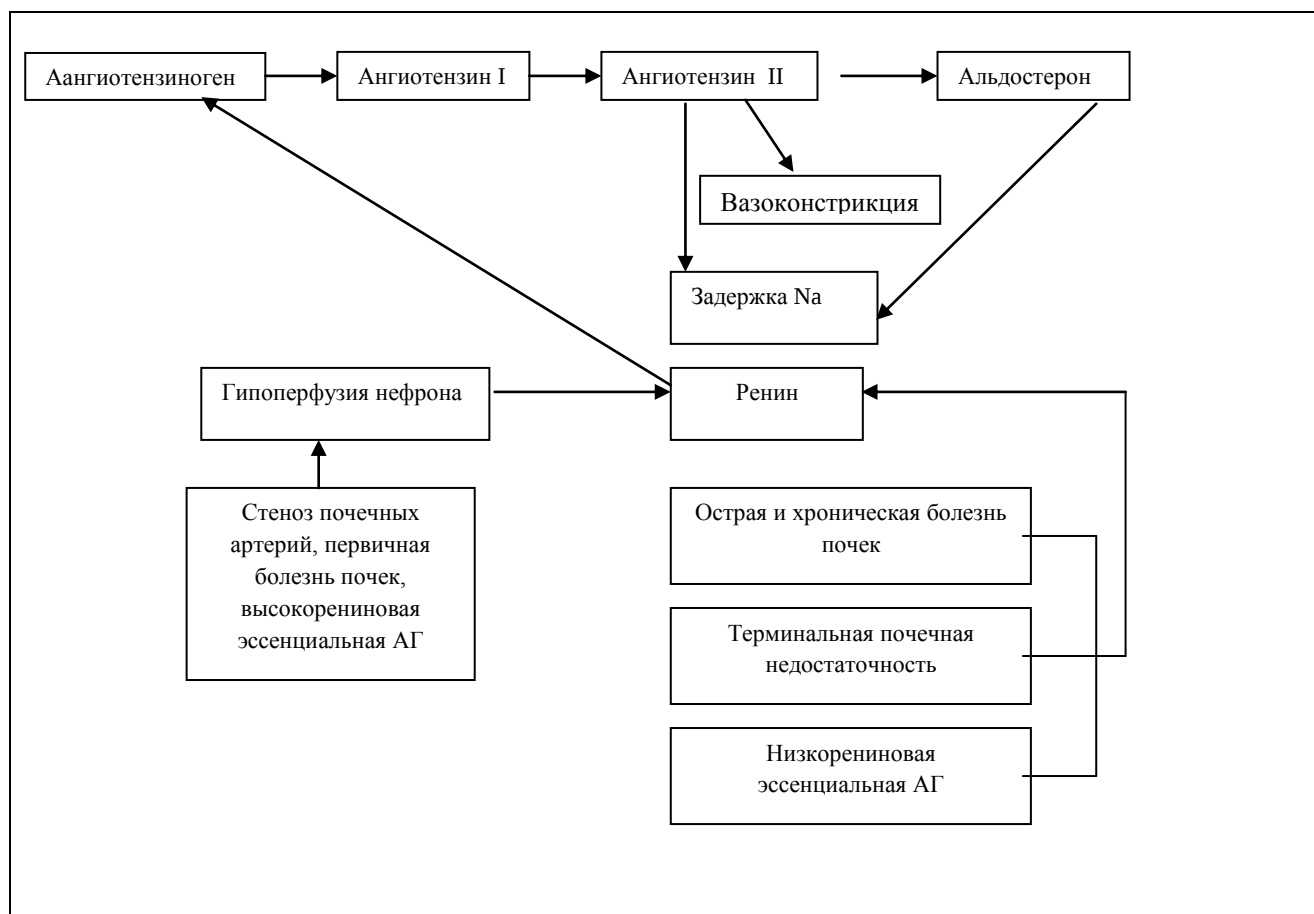
Практически важно отличить острый нефритический синдром от БПГН с полулуниями (нужна биопсия почки), поскольку объем терапевтических мероприятий и прогноз при этих состояниях различен.

### **Гипертонический синдром**

Артериальная гипертензия (АГ) – стойкое повышение артериального давления до 140/90 мм.рт.ст и выше, у детей – 95-го перцентиля для данного пола и возраста (глава 10). Первичная (эссенциальная) АГ может вызвать повреждение кровеносных сосудов, органов и тканей, а также стать причиной смерти пациента. Если удастся установить причину развития заболевания, АГ называют вторичной. К причинам вторичной гипертензии относятся стеноз почечных артерий, первичный гиперальдостеронизм, почечные заболевания и другие. Гипертензия часто развивается на фоне ожирения, избыточного употребления алкоголя, подагры и резистентности к инсулину.

В патогенезе АГ играют роль изменения со стороны РААС (сольрезистентная, ренинзависимая АГ) и избыток натрия и воды в организме (сольчувствительная, объемзависимая АГ).

У различных больных могут превалировать разные патогенетические факторы АГ, они могут присутствовать и одновременно (рис. 3.4).



**Рисунок 3.4.** Роль задержки натрия и воды и РААС в патогенезе артериальной гипертензии (по К.А. О' Коллагхан, 2009г.)

Необходимые для диагностики причин и осложнений АГ лабораторные исследования: анализ мочи, крови, электролитного состава крови, липидного профиля сыворотки крови, а также содержания в ней глюкозы. Рекомендуется провести ЭКГ. В качестве дополнительных исследований можно провести определение содержания мочевой кислоты в крови, катехоламинов (для исключения феохромоцитомы), тестирование функции надпочечников. При подозрении на стеноз почечных артерий проводят ангиографию кровеносной системы почек.

### Тубуло-интерстициальный синдром

Почечные канальцы и интерстиций тесно взаимосвязаны, поэтому при некоторых заболеваниях выявляют их сочетанное поражение. Поражение тубуло-интерстициальной ткани приводит к специфическим нарушениям транспорта веществ, нарушению синтеза эритропоэтина, активной формы витамина Д и др. Это – т.н. «тубуло-интерстициальный синдром», который может развиваться вследствие самых различных причин (таб. 3.5).

Таблица 3.5. Причины тубуло-интерстициального синдрома

| Врожденные или приобретенные поражения почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Канальцевые дисфункции (тубулопатии)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Врожденные тубуло-интерстициальные заболевания (дисплазии)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь (взрослая форма)</li> <li>• Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь (детская форма)</li> <li>• Медуллярная кистозная болезнь, нефронофтиз</li> <li>• Губчатая почка</li> <li>• Одиночные, простые кисты</li> <li>• Почечные кисты при синдромных болезнях</li> </ul> <p>2. Интерстициальный нефрит (острый и хронический)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналгетическая нефропатия</li> <li>• Рефлюкс-нефропатия</li> <li>• Подагрическая нефропатия</li> <li>• Серповидно-клеточная анемия</li> <li>• Лекарственные нефропатии</li> <li>• Свинцовое нарушение</li> <li>• Балканская нефропатия</li> <li>• Нефропатии при инфекциях</li> </ul> | <p>1. Врожденные наследственные тубулопатии</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Канальцевый ацидоз (проксимальный и дистальный)</li> <li>• Нефрогенный несахарный диабет</li> <li>• Аминоацидурии</li> <li>• Глюкозурия</li> <li>• Фосфат-диабет</li> <li>• Синдром Барттера</li> <li>• Синдром Лиддла</li> <li>• Синдром Гительмана</li> <li>• Псевдогипоальдостеронизм</li> <li>• Псевдогипопаратиреоз</li> </ul> <p>2. Синдром Фанкони (сочетанные тубулопатии)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При врожденных заболеваниях почек</li> <li>• При метаболических нарушениях: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Болезнь Вильсона</li> <li>- Цистиноз</li> </ul> </li> <li>• Приобретенные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> <li>- свинцовые поражения</li> <li>- действие кадмия и др.</li> </ul> </li> </ul> |

Выделяют 2 группы болезней, в первую относят тубуло-интерстициальные поражения (врожденные и приобретенные) с развитием фиброза, во вторую – нарушение функции канальцев – тубулопатии (табл 3.6). Из последних только некоторые сопровождаются поражением интерстиция, осложнением до терминальной почечной недостаточности. На первый план в начале выступают симптомы нарушения реабсорбции отдельных веществ ( Na, K, Cl, воды, глюкозы и т.д.) и их последствия (обезвоживание, электролитные нарушения, ацидоз, алкалоз).

У детей с *хроническими врожденными заболеваниями почек* (нефронофтиз Фанкони, другие кистозные и некистозные дисплазии, обменные заболевания с поражением почек типа цистиноза) до появления симптомов терминальной почечной недостаточности развивается анемия, остеодистрофия, полиурия с полидипсией. Дети отстают в росте и развитии.

К приобретенной патологии относятся *острый и хронический тубуло-интерстициальный нефрит*, причинами, которых могут быть различные факторы (глава 13).

Механизмы поражения канальцев – токсический, аллергический, обструкция канальцев, иммунные реакции, ишемия, реакция отторжения трансплантата.

Морфологические изменения: деструкция канальцевых клеток при остром процессе и расширение канальцев, атрофия клеток, инфильтрация интерстициальной ткани, интерстициальный фиброз при хроническом процессе. Наблюдаются нарушение функций канальцев (относительная плотность мочи, аммонιοгенез) и нарушение неэкскреторных функций почек (анемия, остеодистрофия).

Тубуло-интерстициальные нарушения и тубуло-интерстициальный склероз развиваются и при первичных и вторичных гломерулярных заболеваниях, раннее выявление которых определяет прогноз и скорость наступления терминальной ХПН.

При остром тубуло-интерстициальном нефрите в клинике могут превалировать симптомы аллергии (сыпь), лихорадка. Нередко симптомы болезни могут отсутствовать. В моче появляются протеинурия (небольшая), эритроциты, лейкоциты. Хронический тубуло-интерстициальный нефрит проявляется нарушением функции канальцев. Из-за неспецифичности клинических симптомов диагноз нередко ставится биопсией почек.

*Канальцевые дисфункции* (тубулопатии) – большей частью наследственные заболевания, выявляются чаще в детском возрасте (глава 16). При этом нарушаются транспортные функции канальцев, не влияя на интерстиций. К ним относятся аминоацидурии, ренальный тубулярный ацидоз, синдром Барттера, фосфат-диабет, нефрогенный несахарный диабет и сочетанное нарушение некоторых функций проксимальных канальцев – синдром Фанкони.

*Канальцевые дисфункции* – результат мутации генов, кодирующих синтез транспортных белков и ионных каналов. Например, мутация генов, кодирующих работу транспортера в толстом восходящем отделе петли Генле приводит к развитию синдрома Барттера с большой потерей натрия, калия, воды. Клиника напоминает действие петлевых диуретиков (фуросемид). Транспортное нарушение в дистальном отделе нефрона является причиной синдрома Гительмана (подобно действию тиазидов, работающих в этом сегменте). Наоборот, при синдроме Лиддла мутация гена ионных каналов приводит к нарушению регуляции с избыточной реабсорбцией натрия и его накоплением в организме. Развивается гиперволемия, гипертензия. Называют псевдогиперальдостеронизмом из-за сходства клинических проявлений с избытком альдостерона. Блокирование мутантных каналов амилоридом оказывает лечебный эффект: Дефект  $V_2$  рецепторов антидиуретического гормона ведет к развитию нефрогенного диабета. Также наследственно обусловленные нарушения других канальцевых процессов соответственно

являются причиной других тубулопатий – фосфат-диабета (фосфатурия, гипофосфатемия), глюкозурии, ацидоза, аминокислотурии.

При сочетанном синдроме Фанкони выявляются метаболический ацидоз, глюкозурия, аминокислотурия, урикозурия, гипоурикемия, фосфатурия, гипофосфатемия, цитратурия, проявления рахита. Иногда встречается гипокалиемия и тубулярная протеинурия. Чаще синдром Фанкони развивается вторично – при других болезнях (цистиноз, болезнь Вильсона, отравление свинцом, кадмием).

Тубулопатии встречаются нечасто, причиной которого может быть отсутствие ранней диагностики, смерть в раннем возрасте из-за врожденных водно-электролитных нарушений и др. Первые клинические симптомы, что должно обратить внимание это – метаболические нарушения, беспричинный ацидоз, гипокалиемия и другие электролитные нарушения, полиурия, анемия неясной этиологии и костные деформации (рахит, переломы костей) с отставанием в росте, но без ХПН.

### **Острая почечная недостаточность**

Острая почечная недостаточность (ОПН) – это синдром определяемый как *внезапная потеря почечных функций (острое снижение клубочковой фильтрации) с накоплением в крови соединений, экскретируемых почками.* Первый признак ОПН – азотемия (резкое повышение концентрации мочевины и креатинина), второй – олигоанурия, которая встречается не всегда (у 50-70 % больных). Причины ОПН разделяют на три основные группы – преренальные, ренальные и постренальные (глава 17).

*Преренальные причины* обуславливают большинство ОПН (50-65%). Это внепочечные заболевания, приводящие к гипотонии, ухудшению почечного кровоснабжения и падению СКФ. К ним относятся сердечная недостаточность, гиповолемическое состояние (кровотечение, обезвоживание), сепсис, печеночная недостаточность, генерализованные отеки (нефротический синдром, цирроз печени). Снижается почечная перфузия и СКФ. Преренальная ОПН вначале функциональная, т.е. она развивается при здоровой почке. Однако при длительном сохранении нарушенного кровотока в почках преренальная ОПН может перейти в ренальную с органическим поражением почек вследствие ишемии ткани.

*Ренальные причины* или внутрипочечные заболевания встречаются в 20-55%. Снижение СКФ обусловлено повреждением почки – канальцев, интерстиция, клубочков, сосудов. Основными являются гломерулярные и тубуло-интерстициальные нефриты, отравления лекарственными средствами, токсинами.

*Постренальная ОПН* развивается при обструкции мочевыводящих путей. Из-за повышенного внутреннего давления почечные канальцы набухают, сдавливают кровеносные сосуды почек, что приводит к ишемии почечных тканей. Обструкция может быть связана с мочекаменной болезнью,

опухолевым процессом, с кристаллами мочевой кислоты при разрушении злокачественной ткани вследствие химиотерапии у больных лейкозами.

В настоящее время введен новый термин – острое почечное повреждение (ОПП) и предложены критерии ранней диагностики ОПП (глава 17)

### **Хроническая почечная недостаточность**

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – клинический синдром, развивающийся вследствие потери почечных функций в результате необратимых прогрессирующих повреждений почек.

При ХПН происходит постепенное повреждение и замещение нормальной ткани почек рубцовой. Скорость прогрессирования неодинакова у разных больных в связи с многообразием причин ХПН. У одних больных прогрессирование до конечной - так называемой терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН) происходит быстро - менее, чем за один год, у других медленно, через 20 и более лет. Для определения такого, порой длительно процесса, были необходимы более четкие критерии стадий прогрессирующего заболевания, что отсутствовало до недавнего времени. Термин ХПН изначально предполагает значительное нарушение функций почек, требующее замещение ее экстракорпоральными методами, т.е. конечную стадию длительного протекающего хронического заболевания.

С 2002 года вместо «ХПН» предложено использовать термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) [5]. В настоящее время ВОЗ рекомендована следующая классификация стадий ХБП. (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Стадии хронической болезни почек

| <b>Стадии<br/>ХБП</b> | <b>Характеристика</b>                             | <b>СКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b> |
|-----------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ | ≥90                                  |
| 2                     | Повреждение почек с легким снижением СКФ          | 60-89                                |
| 3                     | Умеренное снижение СКФ                            | 30-59                                |
| 4                     | Выраженное снижение СКФ                           | 15-29                                |
| 5                     | Почечная недостаточность                          | <15 или на диализе                   |

Классификация охватывает все стадии хронических прогрессирующих почечных заболеваний почек, включая начальные стадии без нарушения функции. В основу классификации стадий ХБП положена градация по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как наиболее надежного

интегрального мерила функционального состояния почек. Раннее определение самой нозологической формы болезни почек на основании лабораторных анализов, визуализирующих, морфологических исследований в стадии сохранных функций позволяет назначить раннее этиопатогенетическое лечение, а определение стадии ХБП – своевременно констатировать снижение СКФ и разработать нефропротективную терапию, направленную на замедление прогрессирования склеротического процесса в почках. Таким образом, о начале ХПН или о возможности развития в последующем терминальной почечной недостаточности (тХПН) можно говорить уже с 3 стадии ХБП, т.е. при СКФ ниже 60 мл/мин. При этом четкие клинические признаки нарушения гомеостаза (водный, солевой, кислотно-щелочной балансы) могут еще отсутствовать, вследствие развития компенсаторных процессов. Некоторые симптомы (анемия, костные деформации), говорящие о нарушении неэкскреторных функций почек, могут быть оценены неправильно. Только факт наличия снижения СКФ, подтвержденный повторными исследованиями, позволит определить стадию ХБП (глава 18).

*Патогенез прогрессирования ХБП.* При любом заболевании, приводящем к уменьшению функционирующих нефронов, со временем развивается почечная недостаточность. Число работающих нефронов постепенно уменьшается, а оставшиеся функционально компенсируют их утрату за счет увеличения СКФ и реабсорбции электролитов. За счет этого общий баланс гомеостаза веществ долго сохраняется. Однако, к сожалению, компенсаторное повышение функции в отдельных нефронах быстрее повреждает их и скорость прогрессирования склероза почечной ткани возрастает. Конечная стадия заболевания наступает, когда почка сама не справляется и для сохранения жизни необходима заместительная почечная терапия (диализ или трансплантация).

Таким образом, основным механизмом прогрессирования ХБП является гиперфльтрация и высокое внутриклубочковое давление в оставшихся нефронах. Теория гиперфльтрации объясняет, почему почечная недостаточность продолжает прогрессировать даже тогда, когда устранено действие причинного фактора (иммунное повреждение, обструкция и т.д.). На сегодня гиперфльтрация в отдельных (оставшихся) нефронах признана универсальным механизмом прогрессирования при всех ХБП, независимо от причин. Повреждение почек в результате гиперфльтрации можно уменьшить, снижая гидростатическое давление в клубочке. У больных с гипертензией, где так же имеется внутриклубочковая гипертензия, прогрессирование ХБП может быть замедлено лечением гипертензии. При этом играет роль не только падение давления в большом круге кровообращения, но и избирательное снижение давления в отдельных клубочках, т.е. назначение препаратов, расширяющих отводящие артериолы (ингибирование системы РААС).

При диспансерном наблюдении больных с ХБП или потенциально угрожаемыми по развитию ХБП заболеваниями необходимо знать перечень лабораторных и других исследований (табл 3.7)

Таблица 3.7. Исследования у больных ХБП

| Исследования                                                   | Значение                                       |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1. Общий анализ крови:<br>• НВ<br>• Эритроциты<br>• Гематокрит | Выявление анемии                               |
| 2. Общий анализ мочи                                           | Выявление изменений                            |
| 3. Биохимический анализ крови:<br>• Калий                      | Выявление гипо-, гиперкалиемии                 |
| • Натрий                                                       | Выявление гипо-, гипернатриемии                |
| • Кальций                                                      | Выявление гипо-, гиперкальциемии               |
| • Фосфор                                                       | Выявление гипо-, гиперфосфатемии               |
| • Мочевина<br>• Креатинин                                      | Выявление азотемии                             |
| 4. СКФ (у взрослых по Кокрофту-Голту, у детей по Шварцу)       | Определение стадии ХБП                         |
| 5. Паратгормон                                                 | Определить гиперпаратиреоз                     |
| 6. Витамин Д                                                   | Определить дефицит                             |
| 7. рН, бикарбонат,                                             | Оценить состояние КЩС                          |
| 8. Насыщение железом трансферина , ферритин                    | Определить дефицит железа                      |
| 9. Липиды и фракции                                            | Определить нарушения липидного спектра         |
| 10. Артериальное давление                                      | Мониторинг АД                                  |
| 11. ЭКГ, ЭхоКГ                                                 | Контроль состояния сердечно-сосудистой системы |

### Контрольные тесты по главе 3

- Обязательный симптом в составе «нефритического синдрома» :
  - отеки
  - гематурия
  - протеинурия
  - гиперкреатининемия
  - артериальная гипертензия
- Для нефритического синдрома НЕ характерно:
  - гематурия
  - гиперкреатининемия
  - артериальная гипертония
  - небольшая протеинурия и гематурия
  - выраженные отеки и массивная протеинурия

3. Признаки поражения канальцев:
  - 1) гематурия
  - 2) выраженная протеинурия
  - 3) повышение артериального давления
  - 4) канальцевая протеинурия, гипостенурия
  - 5) выраженные отеки и массивная протеинурия
4. Основной механизм прогрессирования хронической болезни почек:
  - 1) тромбоцитопения
  - 2) гиперфльтрация
  - 3) гиперхолестеринемия
  - 4) недостаточность иммунного статуса
  - 5) активность воспалительного процесса
5. Признаки гломерулярной гематурии:
  - 1) только макрогематурия
  - 2) только микрогематурия
  - 3) всегда сочетается с протеинурией
  - 4) составляет большинство случаев гематурии
  - 5) эритроциты Шнуллера (акантоциты)

## ГЛАВА 4. ПЕРВИЧНЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

### 4.1. ОСТРЫЙ ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый постинфекционный ГН проявляется острым нефритическим синдромом с типичными симптомами в виде активного мочевого осадка (макро-, микрогематурия) и протеинурии, часто с отеками, артериальной гипертензией и нарушением функций почек (олигурия и гиперазотемия). Хотя поражение почек может ассоциироваться с различными инфекциями (стрептококк, стафилококк, грамотрицательные бактерии, вирусы, паразиты), прототипом заболевания является острый постстрептококковый ГН (ОПСГН) [6,7].

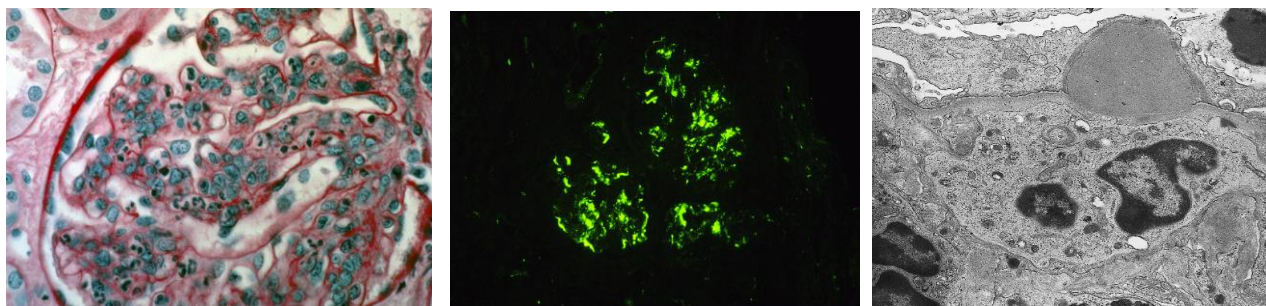
*Этиология и эпидемиология.* Заболевание обычно носит спорадический характер, ранее отмечались вспышки. ОПСГН обычно начинается через 1-3 недели после респираторной либо кожной инфекции, вызванной «нефритогенными» штаммами  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А. ОПСГН встречается у детей школьного возраста и у молодых, чаще у лиц мужского пола. Редко болеют дети младше 2 лет и взрослые старше 40 лет. Заболевание почти исчезло в развитых странах, но довольно часто встречается в некоторых странах Латинской Америки, Азии. В последние годы появляются данные о возрастающей роли стафилококка и грамотрицательных бактерий.

*Патогенез.* ОПСГН является иммунно-опосредованным заболеванием (иммунные комплексы – С3 и IgG в капиллярных стенках и мезангии). В то же время, точные механизмы поражения почек остаются недостаточно изученными. Обсуждается возможность: 1) образования иммунных комплексов на территории клубочков (in situ) между ранее имплантированными в клубочках стрептококковыми антигенами и циркулирующими антителами; 2) захват циркулирующих иммунных комплексов клубочками; 3) перекрестная реакция между стрептококковыми и гломерулярными антигенами; 4) прямая активация комплемента стрептококковыми антигенами в клубочках.

*Морфология.* Классическим типом ОПСГН является эндокапиллярный пролиферативный (экссудативный) ГН. При этом наблюдается гиперклеточность клубочков: нейтрофиллы, моноциты в просветах капилляров клубочка и эндотелиальная, мезангиальная пролиферация. Гиперклеточный увеличенный клубочек заполняет все пространство Боумена.

Могут быть полулуния, но в менее чем в 50% клубочков. Окраска трихромом выявляет субэпителиальные депозиты различного размера. Могут быть также мезангиальные и субэндотелиальные мелкие депозиты. При ЭМ наиболее примечательны «горбы» (субэпителиальные электронно-плотные депозиты). Они расположены кнаружи от ГБМ и не сопровождаются образованием шпиков. При ИФ на фоне стрептококковой инфекции выявляются диффузные и глобальные отложения комплемента С3, часто в сопровождении

отложений IgG, а при стафилококковой инфекции доминирует IgA. Со временем (от недель до месяцев) воспалительные клетки в капиллярных петлях уменьшаются с полной нормализацией клубочка.



А

В

С

**Рисунок 4.1.** Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН.

А. Мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность клубочка. Видны нейтрофильные лейкоциты в просветах капилляров. PAS-реакция, x400.

В. Выраженное свечение IgG в мезангии и по периферии капиллярных петель. Иммунофлуоресцентная микроскопия, x200.

С. Крупный субэпителиальный депозит по типу «горбика» (hump). Электронная микроскопия.

Слайды опубликованы с разрешения профессора Артура Козна (по лекции, Алматы, февраль 2014).

Постинфекционный ГН не ограничивается клубочками, иммунные комплексы находят в тубулярных базальных мембранах, интерстиции и в других органах (селезенке, коже)

*Клиническая картина.* ОПСГН характеризуется внезапным изменением цвета мочи по типу «мясных помоев», нередко в сочетании с отеками и гипертензией через 1—3 недели после стрептококковой инфекции. Хотя клиническим эквивалентом заболевания считается острый нефритический синдром, у большинства пациентов заболевание ограничивается мочевым синдромом. Макрогематурия отмечается в 40% диагностированных случаев и продолжается до 2-х недель. Гематурия сопровождается умеренной протеинурией менее 2 г/сут. Непостоянная микрогематурия может сохраняться в течение нескольких месяцев. Нефротический синдром отмечается крайне редко и требует дополнительного гистологического подтверждения диагноза ОПСГН. У многих пациентов имеется транзиторное снижение почечной функции в той или иной степени с развитием олигурии.

Отеки, обычно умеренные, и гипертензия являются результатом задержки жидкости и соли. В отдельных случаях развивается застойная сердечная недостаточность со значительной перегрузкой легочной циркуляции, проявляющейся кашлем, одышкой, крепитацией в легких. Гипертензия отмечается у большинства пациентов, является объемзависимой, может сопровождаться головными болями, тошнотой, рвотой. Иногда могут развиваться

судороги – гипертензионная энцефалопатия. Редко развивается анурия – тяжелые стадии ОПП, требующие заместительной почечной терапии. Указанные осложнения могут представлять опасность для жизни.

*Диагностика* заболевания основана на анамнезе (перенесенные инфекции), данных бактериологических и серологических исследований (повышение антистрептолизина-О, уровня антител к гиалуронидазе и др.), выявлении отеков, гипертензии, олигурии и лабораторных изменений (умеренная протеинурия, макро- и микрогематурия и снижение СКФ, снижение СЗ, СН50), циклическое течение заболевания.

Учитывая цикличность течения ОПСГН, необходимость в гистологическом подтверждении диагноза возникает очень редко, в основном при наличии нехарактерных симптомов, свидетельствующих о тяжести поражения почек: анурии, нефротическом синдроме, длительной (более 3-6 мес.) протеинурии и др. Следует проводить дифференциальную диагностику с люпус-нефритом, IgA-нефропатией, острым интерстициальным нефритом (см. в следующих главах).

*Лечение.* Развитие острого нефритического синдрома требует госпитализации, особенно у взрослых, когда имеется тяжелая АГ и сердечная недостаточность. Постельный режим назначается исключительно в случае тяжелых клинических проявлений (отек легкого, мозга, артериальная гипертензия и др.). Терапия острого нефритического синдрома включает в себя ограничение жидкости и соли, назначение петлевых диуретиков и гипотензивных средств (ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов и др.) Пациенты с отеком легкого и гипертензионной энцефалопатией нуждаются в активной диуретической и антигипертензивной терапии. Необходимость в ЗПТ возникает редко. При значительном снижении СКФ временно ограничивается прием белка. Учитывая предшествующую инфекцию, на момент диагностики ГН рутинно назначается антибиотик пенициллинового ряда или макролиды. Профилактическую антибактериальную терапию рекомендуется проводить всем членам семьи, которые находились в непосредственном контакте с пациентом, особенно в условиях вспышки заболевания. Взрослым пациентам при персистировании мочевого синдрома более 6 месяцев, особенно если протеинурия превышает 1г/сут, следует назначать иАПФ или БРА.

В случае быстро прогрессирующего течения ОПСГН и при наличии многочисленных полулуний в биоптате почки необходимо назначить пульс-терапию метилпреднизолоном, иногда в сочетании с цитотоксическими препаратами.

По мере ликвидации отеков, гипертензии ребенок может посещать школу. Остаточная микрогематурия не является противопоказанием для спортивной активности.

*Течение, прогноз и диспансеризация.* В дебюте ОПСГН смертность в результате отека легкого и мозга отмечается у менее чем 1% больных. У

преобладающего большинства пациентов развивается полная ремиссия. Острый нефритический синдром потому и называется острым, что заканчивается выздоровлением. Поэтому острым нефритический синдром можно назвать, когда наблюдается положительная динамика с купированием основных прогностически неблагоприятных факторов – протеинурии, почечной недостаточности и артериальной гипертензии, в течение нескольких недель. При их персистировании по отдельности или всех вместе в течение трех месяцев, можно предположить другую природу заболевания, так как очень низка вероятность того, что заболевание когда-либо отступит от пациента. Здесь отношение к пациенту совсем другое. Следует особенно помнить, что неблагоприятное значение имеет сохранение даже небольшой протеинурии. Транзиторная микрогематурия может наблюдаться в течение 1-1.5 лет и исчезнуть. При динамическом наблюдении за остаточными симптомами лечения не требуется. Весьма редко заболевание принимает прогрессирующий характер. В исследованиях с 15 летним наблюдением случаи развития тХПН составила менее 1%. Однако отдаленный прогноз хуже у пожилых пациентов с персистирующей протеинурией (KDIGO 2012). Неблагоприятными факторами в дебюте являются нефритический синдром, длительное нарушение функции почек, отдельные гистологические изменения, такие как многочисленные полулуния, адгезии, склероз. Нередко ОПСГН клинически невозможно отличить от дебюта МПГН. Нормализация С3 компонента комплемента до 3 месяцев от начала заболевания является веским аргументом в пользу ОПСГН. Имеются единичные описания повторных эпизодов заболевания. В связи с тем, что в большинстве случаев биопсия почки не проводится, наблюдение за больными детьми и взрослыми, перенесшими острый ГН, должно проводиться длительно. При передаче детей в подростковый кабинет должно быть указание на перенесенное заболевание почек и необходимость периодического контроля АД, СКФ (по уровню креатинина) и уровня протеинурии.

Атипичный постинфекционный ГН возникает у иммунокомпрометированных взрослых, например, при алкоголизме, сахарном диабете, у которых прогноз хуже, полные ремиссии развиваются менее чем в 50% случаев.

## **4.2. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Нефротический синдром (НС) представляет собой симптомокомплекс, включающий:

- отеки вплоть до анасарки (асцит, полисерозиты);
- протеинурию более 3,5г/сут или отношение белок/креатинин мочи (оБ/К) >3 у взрослых, а у детей >40 мг/м<sup>2</sup>/час или 1 г/м<sup>2</sup>/сут, или оБ/К >2;
- гипопроотеинемию <50 г/л;
- гипоальбуминемию <25 г/л;
- гипер- $\alpha_2$ -глобулинемию;

- гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию.

В общем анализе крови повышается СОЭ. Но при этом АД в пределах нормы, а гематурия нехарактерна. Синонимами такого «чистого» НС являются термины «идиопатический НС», «липоидный нефроз», «детский НС».

Идиопатический НС наиболее характерен для детей. Наряду с ним причинами развития заболевания могут быть повреждения ГБМ и подоцитов на фоне иммуннокомплексного поражения при первичных ГН и системных, метаболических, злокачественных заболеваниях. Последние более характерны для взрослых. НС является проявлением ряда генетических заболеваний с нарушением продукции подоцитарных белков или компонентов ГБМ.

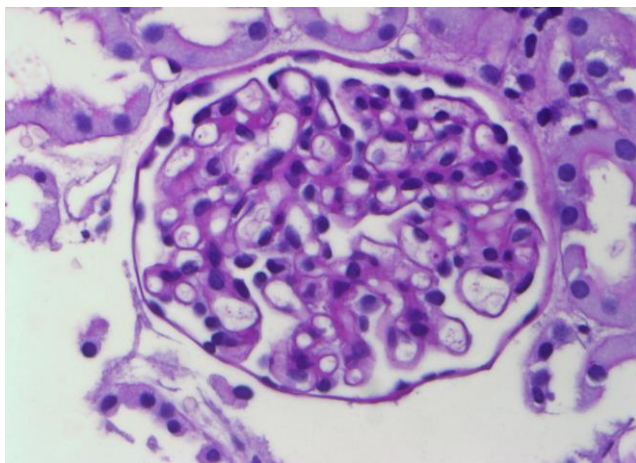
### **Болезнь минимальных изменений**

НС у детей клинически разделяется на стероид-чувствительный (СЧНС) и стероид-резистентный (СРНС) варианты после проведения стандартной терапии преднизолоном [6,7]. Более чем в 90% СЧНС у детей имеет морфологическую основу в виде минимальных изменений (болезнь минимальных изменений, БМИ). БМИ встречается чаще у детей (чаще – мальчики в возрасте 2-5 лет). У взрослых встречается всего в 10-20% случаев (Е.М Шилов, 2010). Поэтому НС у взрослых требует обязательного проведения биопсии почки в самом начале заболевания. У детей с НС биопсия почки проводится, как правило, после установления стероид-резистентности, то есть через 6 недель от начала НС. Началу НС предшествуют различные состояния: острые респираторные заболевания или другие инфекции, аллергические реакции, вакцинация, длительное лечение препаратами, но нередко причина остается неясной.

*Патогенез.* Большинство исследований свидетельствуют в пользу ведущей роли дисфункции Т-лимфоцитов в иммуногенезе, приводящей к нарушению структуры гломерулярного фильтра. Лимфоциты продуцируют циркулирующий фактор проницаемости, который вызывает повреждение щелевых диафрагм между ножками подоцитов. В результате этого происходит сглаживание ножек подоцитов, которые в норме не пропускают в мочу альбумин, щелевые диафрагмы разрушаются. Подоциты по сути прекращают свою нормальную функцию, приобретая округлую форму, а между ними белок, а именно альбумин, свободно попадает в мочу (протеинурия). С данной теорией согласуется общеизвестный факт эффективности глюкокортикостероидов (ГКС) при БМИ. Механизм действия ГКС, очевидно, связан с блокадой продукции лимфоцитарного фактора, вызывающего повреждение гломерулярного фильтра. При СМ ткани почки: клубочки, сосуды и тубулоинтерстициальное пространство выглядят неизмененными (рис. 4.2). При любых изменениях в тубулоинтерстициальном пространстве, подобных тем, что имеют место при ФСГС, диагноз БМИ становится сомнительным.

При ЭМ выявляются характерные изменения подоцитов: диффузное и

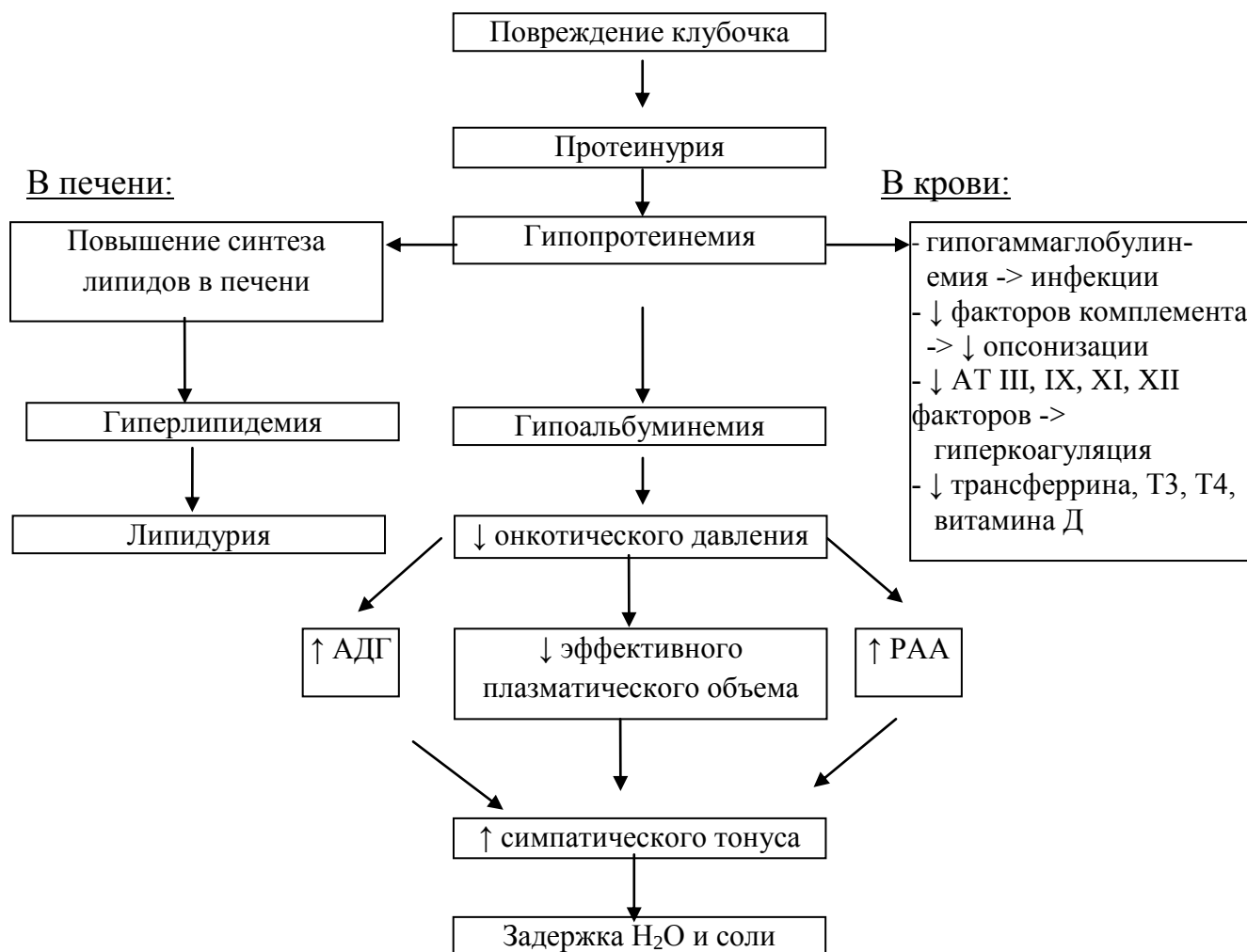
глобальное сглаживание ножек подоцитов. Другие структуры клубочка не меняются. В отдельных случаях могут присутствовать небольшие парамезангиальные (в участках ГБМ в области мезангия) электронно-плотные депозиты. При ИГХ исследовании клубочки в основном не окрашиваются, либо фокально и сегментарно выявляются небольшие депозиты IgM и компонентов комплемента (C3, C1q, C5-9). Электронно-плотные депозиты, Ig и отложения комплемента, так же как и слияние отростков ножек подоцитов, могут исчезать при ремиссии НС.



**Рисунок 4.2.** Болезнь минимальных изменений. Клубочек при световой микроскопии не изменен, PAS x400. (А.Е Наушабаева., 2009.)  
Ребенок О., 5 лет, нефротический синдром, стероидчувствительный вариант.

*Клиническая картина.* Как правило, первыми симптомами являются снижение диуреза, пенистая моча и отеки лица, голеней, поясницы, которые могут прогрессировать до анасарки. Развитие отеков связано с гипоальбуминемией и падением онкотического давления плазмы крови (рис. 4.3). Возникает онкотический градиент между внутрисосудистой и экстравасальной средой, согласно которому происходит перемещение жидкости в ткани. Кроме того, существует теория, объясняющая перемещение жидкости из внутрисосудистого пространства изменением проницаемости капилляров. В ряде случаев гиповолемия может быть выраженной и приводить к гипоперфузии почек и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и гиперазотемии.

Механизм развития гиперлипидемии до конца не ясен. Предполагается, что гипоальбуминемия приводит к нарушению печеночного метаболизма с повышением синтеза липидов. Иногда НС сочетается с гематурией и/или артериальной гипертензией (АГ), что требует исключения нефритического процесса, хотя данные симптомы описаны примерно у 10% больных с идиопатическим НС. Потери различных веществ с мочой вызывают снижение иммунитета, гипокальцемию, снижение функции щитовидной железы и др. (рис. 4.3).



**Рисунок 4.3.** Патогенез нефротического синдрома

К особенностям отеков при НС относится их тестоватая консистенция, массивный характер и склонность к образованию асцита, гидроторакса, гидроперикарда.

*Осложнения.* Гиповолемия развивается вследствие значительно выраженного отека с катастрофической задержкой жидкости в тканях и недостаточности ее в кровотоке. При уровне альбумина ниже 10-15 г/л и снижении объема циркулирующей жидкости (ОЦК) на 25-30% может развиваться *гиповолемический шок*. Развитию его может способствовать неправильное лечение диуретиками. Определение волемического статуса имеет важное значение для выбора диуретической терапии. Вследствие снижения кровотока в почках развивается преренальное ОПП, повышается уровень азотистых шлаков в крови (креатинин, мочевины), снижается диурез. Гиповолемический шок бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе. В крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологического раствора из

расчета 15-20мл/кг в течение 20-30 минут, можно повторно. Инфузия 10-20% раствора альбумина (5-10мл/кг) проводится при отсутствии эффекта после двух болюсов физиологического раствора.

*Нефротический криз* развивается вследствие гиповолемического шока с нарушениями микроциркуляции. Развивается абдоминальный криз – клиника острого живота, на коже – характерные эритемы («кининовый криз»).

*Тромбоз, тромбоэмболия* могут развиваться вследствие гиперкоагуляции, развивающейся на фоне гиповолемии, гиперфибриногенемии и потери с мочой антитромбина III и угнетения фибринолиза. Им способствуют обездвиженность, лечение диуретиками и ГКС. Признаками периферического тромбоза могут быть гиперемия, боль и кожная гиперэстезия. Тромбоз почечной вены проявляется резким увеличением почки, поясничной болью, гипертензией и макрогематурией. Тромбоэмболию легочных и мозговых артерий следует подтвердить визуализирующими исследованиями. К группе риска по тромботическим осложнениям относятся пациенты с уровнем сывороточного альбумина ниже 20 г/л.

Для профилактики и лечения тромбозов особенно у лиц, вынужденных соблюдать постельный режим, назначается лечение гепарином до 100 ед/кг в день или низкомолекулярными гепаринами, либо непрямым антикоагулянтом варфарином под контролем Международного нормализованного отношения (МНО) с целевым уровнем 2-3. Многими рекомендуются антитромбоцитарные препараты или антиагреганты — дипиридамола 4-5 мг/кг или аспирин у старших детей (0,2 мг/кг через день). Больным следует рекомендовать двигательную активность, избегая постельного режима. Как правило, после достижения ремиссии профилактика тромбозов проводится только пациентам с тромботическими осложнениями в анамнезе.

*Инфекции* встречаются часто у пациентов с НС из-за вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с потерей иммуноглобулинов с мочой и депрессией Т-клеточного звена иммунитета, общих метаболических нарушений и применения иммуносупрессивных препаратов. Помимо частых респираторно-вирусных заболеваний описывают пневмококковый перитонит, инфекцию кожи и подкожной клетчатки на фоне отеков (целлюлит), сепсис, инфекцию мочевыводящих путей, пневмонию и др. Особую опасность представляют собой ветряная оспа и опоясывающий лишай, требующие активного лечения ацикловиром, в/в введением иммуноглобулина против вируса zoster. Несмотря на то, что профилактическое лечение антибиотиками не рекомендуется, при возникновении инфекции следует быстро прибегнуть к антибактериальной или противовирусной терапии с учетом свойств возбудителя. В период ремиссии помимо плановой иммунизации убитыми вакцинами, рассматривается вопрос о профилактике против пневмококка, гепатита В, ежегодно против гриппа (детям и всем проживающим с ними). Детям, получающим ГКС-сберегающую ИС-терапию, противопоказаны живые вакцины [KDIGO, 2012].

*Гиперлипидемия* может сопровождаться риском атеросклероза в основном у взрослых, однако и у детей она имеет неблагоприятное значение в случае персистирования в стероидрезистентных случаях. Рекомендуется ограничение животных жиров в диете, включение полиненасыщенных жирных кислот, осторожное применение статинов у детей старшего возраста.

*Белково-энергетическая недостаточность* возможна при длительном ограничении белка в диете, что нецелесообразно у детей.

При тяжелом течении НС могут выявляться транзиторная глюкозурия, аминоацидурия и др., как признак нарушения канальцевой реабсорбции. Однако, как правило, эти нарушения транзиторные и могут быть связаны не только с самим заболеванием, но и с его лечением (ГКС).

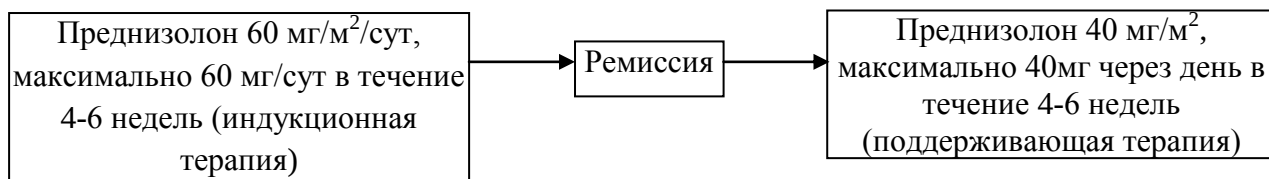
#### *Лечение.*

1. Следует избегать постельного *режима*, поскольку он повышает риск тромбообразования.

2. Диета заключается в ограничении натрия. Иногда умеренно ограничивается прием жидкости, пока уровень альбумина ниже 25 г/л из-за нарастания отеков. С учетом потребностей растущего организма, а также из-за отсутствия убедительных доказательств в пользу малобелковой диеты, детям с НС следует рекомендовать нормальный уровень потребления животного белка.

3. Симптоматическая терапия. При значительных отеках применяются петлевые диуретики – фуросемид, торасемид. Фуросемид назначают в дозе 1-3 мг/кг/сут в/в 3 раза в день через равные промежутки времени. При рефрактерности к лечению фуросемидом используется сочетание со спиронолактоном или тиазидами, в тяжелых случаях комбинация диуретиков и альбумина. При выборе диуретической терапии необходимо знание волемического статуса. При гиповолемии и наличии рвоты, диареи диуретики не назначают. Потеря альбумина может сопровождаться гипо-, нормо- или гипervолемией. Гиповолемия сопровождается активацией РААС. При этом эффект альдостерона заключается в усилении выведения калия с мочой и задержке в организме натрия. Этот феномен не проявляется при гипер- и нормоволемии. Имеются несколько формул для расчета волемического статуса при НС. Формула Ван де Валле предполагает исследование концентрации электролитов в моче и расчет по формуле:  $\frac{K_{\text{мочи}}}{K_{\text{мочи}} + Na_{\text{мочи}}} \times 100$ . Значение выше 60% свидетельствует о недозаполнении (underfill) или гиповолемии. Это диктует необходимость инфузии 20% раствора альбумина в дозе 5 мл/кг с последующим введением фуросемида в дозе 1-4 мг/кг. Гиповолемический статус, приводящий к преренальному ОПП, также можно определить по экскретируемой фракции натрия ( $FE_{Na+}$ ), по формуле:  $(\frac{Na_{\text{мочи}}}{Na_{\text{плазмы}}}) / (\frac{Креатинин_{\text{мочи}}}{Креатинин_{\text{плазмы}}}) \times 100$ . Низкий показатель (менее 0.5 – 1.0), низкое АД подтверждают наличие гиповолемии.

4. Патогенетическая терапия. Спонтанные ремиссии при НС редки (5-6%). Лечение первого эпизода НС начинается с терапии ГКС по следующему стандарту [6,7]:



По последним рекомендациям KDIGO (2012) прием всей суточной дозы ПЗ осуществляется одномоментно утром. Обычно ответ на ГКС достаточно быстрый, в течение 2 недель. Данная терапия приводит к ремиссии по протеинурии более чем у 90% детей и менее чем у 50% взрослых. Терапия у взрослых более длительная – 5-6 месяцев, она может повысить частоту ремиссии, при этом индукционную дозу ГКС можно увеличить до 80 мг/с. Тем не менее, у большинства из них заболевание рецидивирует.

В зависимости от ответа на индукционную терапию ПЗ и дальнейшего течения используются следующие определения НС [KDIGO, 2012][6]:

- 1) *первичный ответ* – достижение полной ремиссии в течение 4 недель кортикостероидной терапии;
- 2) *первичное отсутствие ответа* – неспособность достичь полной ремиссии после 8 недель кортикостероидной терапии;
- 3) *рецидив* – оБ/К  $\geq 2000$  мг/г ( $\geq 200$  мг/ммоль) или белок  $\geq 3+$  при определении тест-полосками в течение последовательных 3 дней;
- 4) *редкие рецидивы* – один рецидив в течение 6 месяцев после первичного ответа, или от 1 до 3 рецидивов в течение 12 месяцев;
- 5) *частые рецидивы* – 2 или более рецидивов в течение 6 месяцев после первичного ответа или 4 и более рецидивов в течение 12 месяцев;
- 6) *стероид-зависимый НС (СЗНС)* – 2 последовательных рецидива во время кортикостероидной терапии или в течение 14 дней после отмены;
- 7) *позднее отсутствие ответа* – персистирование протеинурии в течение 4 и более недель терапии кортикостероидами после предшествующего достижения одной или более ремиссий.

После 4-6-недельного поддерживающего (альтернирующего) курса в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>/48 ч производится постепенное снижение дозы по 5-10 мг/м<sup>2</sup> в неделю до полной отмены. Длительность ремиссии определяется продолжительностью курса терапии ПЗ, который должен составлять не менее 4-5 месяцев. Некоторые авторы (при редких рецидивах) отмену преднизолона проводят сразу после альтернирующего курса лечения.

**Рецидивы СЧНС.** Для своевременного выявления рецидива пациенты или их родители (если это ребенок) должны знать о необходимости контроля протеинурии с помощью тест-полосок, сначала через день, затем раз в неделю. Данные должны фиксироваться в дневнике. В случае инфекции или лихорадки проверять протеинурию следует ежедневно. Не менее важным является контроль массы тела пациента.

**Часто рецидивирующий (ЧРНС)** (>4 раза в год) и стероид-зависимый НС имеет место у 2/3 пациентов со СЧНС, представляя существенную

терапевтическую проблему. Дети, заболевшие рано (в возрасте <3 лет), имеют больший риск частых рецидивов. У большинства пациентов чувствительность к ГКС сохраняется даже при последующих многочисленных рецидивах НС, в том числе – при редко встречающихся рецидивах во взрослом состоянии.

### Лечение рецидивирующего СЧНС

1. По рекомендациям KDIGO (2012), у детей с редкими рецидивами НС предлагается проводить лечение ПЗ в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> или 2 мг/кг (максимально 60 мг/сут) в один прием до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия **в течение 3 дней**. После достижения такой ремиссии доза преднизолона снижается до 40 мг/м<sup>2</sup> или 1.5 мг/кг (максимально 40 мг) и лечение проводится в альтернирующем режиме в течение как минимум 4 недель [6,7].

2. При **ЧРНС и СЗНС** предлагается лечить рецидивы аналогично редким рецидивам, до 3-х отрицательных результатов анализа на протеинурию, а затем через день (альтернирующим курсом) в течение не менее чем **3 месяцев**. Однако при этом ПЗ назначается **в низких дозах**, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов. Если прием через день не эффективен, ПЗ назначается ежедневно в минимально возможных дозах. ПЗ назначается ежедневно также в случае развития ОРИ или других инфекций в данной группе пациентов. Дозы и длительность лечения должны тщательно регистрироваться самими пациентами или их родителями. Из-за проблем комплаенса (невыполнение рекомендаций по лечению) имеется риск бесконтрольного лечения, а именно передозировки, необоснованного продления лечения либо отмены препарата или пропусков приема. Это может привести к повышению частоты побочных эффектов лечения либо к развитию обострения НС. В любом случае, схема иммуносупрессивной терапии должна быть **индивидуализирована** с учетом результатов лечения при ранее проведенных курсах. Повторная терапия ГКС, а у пациентов со СЗНС – необходимость в постоянном их приеме, ведут к развитию серьезных побочных явлений, к которым относятся: синдром Кушинга, остеопатия, остеопороз, АГ, катаракта, язвенное поражение ЖКТ, задержка роста у детей, психотические реакции, стероидный диабет, стрии, инфекционные осложнения и др.

3. К так называемой стероид-сберегающей терапии относится применение алкилирующих препаратов – циклофосфида (2 мг/кг/сут) или хлорамбуцила (0.2 мг/кг/сут). Лечение алкилирующими препаратами начинают после достижения ремиссии на фоне ГКС. При этом терапия ГКС продолжается в альтернирующем режиме со снижением дозы. Длительность лечения алкилирующими препаратами составляет 8-12 недель. Лечение хлорамбуцилом рекомендуется проводить в течение только 8 недель. Проводится контроль уровня лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови. При снижении уровня лейкоцитов <4x10<sup>9</sup>/л следует сделать перерыв в лечении. Нецелесообразно прибегать к лечению цитостатиками после всего лишь

одного-двух рецидивов НС. Применение цитостатиков может сопровождаться депрессией кроветворения и цитопенией, инфекционными осложнениями вследствие снижения иммунологической реактивности, токсическими поражениями печени, циститом при применении циклофосфамида, обратимой алопецией. Особо опасными на фоне применения циклофосфамида являются ветряная оспа и опоясывающий лишай, требующие отмены препарата уже при контакте с больными. Из-за гонадотоксичности максимальная кумулятивная доза (KDIGO 2012) циклофосфамида составляет 168 мг/кг, хлорамбуцила – 11.2 мг/кг [8].

Имеются сообщения об эффективности присоединения левамизола в качестве неспецифического иммуномодулятора в дозе 2-2,5 мг/кг через день в течение 12-24 месяцев + низкие дозы преднизолона с 1,5 мг/кг через день со снижением до 0,25-0,5мг/кг. Побочные эффекты левамизола – лейкопения, агранулоцитоз, гепатотоксичность, кожная сыпь.

При отсутствии удлинения ремиссии после курса алкилирующих препаратов, а иногда и до его проведения все чаще используется циклоспорин А (ЦсА) - ингибитор кальцинейрина, способный подавлять транскрипцию РНК интерлейкина-2 и за счет этого угнетать патологическую активность Т-лимфоцитов. При общем сходстве точки приложения данного препарата с глюкокортикоидами он не обладает характерными для них побочными эффектами. Лечение ЦсА начинают после достижения ремиссии в момент перехода на альтернирующий прием преднизолона. Доза препарата составляет 4-6 мг/кг или 150 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 2 приема. О достаточности и безопасности выбранной дозы судят по концентрации ЦсА в крови, терапевтический уровень которой находится в пределах 70-120 нг/мл до утреннего приема препарата (данная фармакокинетика определена для микроэмульсионной формы ЦсА) или 700-1000 нг/мл через два часа после его приема. При сохранении ремиссии НС на фоне адекватной дозы ЦсА **через 2 месяца** начинают постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены, если таковая оказывается возможной. Применение ЦсА способствует поддержанию ремиссии с прекращением приема стероидов у 50—80% детей с часто рецидивирующим и стероидзависимым НС, что сопровождается регрессом характерных для стероидной интоксикации признаков. В некоторых случаях вместо ЦсА применяют другой ингибитор кальцинейрина – такролимус – в дозе 0.1 мг/кг/сут в 2 равных приема. Из-за дороговизны он является препаратом второго выбора после ЦсА. Лечение ингибиторами кальцинейрина должно быть **длительным с постепенным снижением дозы**.

Основным побочным эффектом ЦсА является нефротоксичность, по всей видимости, опосредованная спазмом приводящей клубочковой артериолы, что приводит к снижению СКФ при применении высоких доз препарата. В связи с этим его назначают при сохранной фильтрационной функции и контролируют уровень креатинина. При снижении СКФ на 30% дозу ЦсА уменьшают вдвое, и при снижении на 50% препарат отменяют. При длительности лечения,

превышающей 2-3 года, желательно выполнение биопсии почки с целью определения признаков циклоспориновой токсичности, проявляющейся повреждением канальцевого эпителия, склерозом интерстиция и стенок артериол. Другими побочными эффектами ЦсА могут быть АГ, гиперкалиемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, гиперлипидемия и гиперурикемия. Однако выраженными они становятся, как правило, только при существенном превышении рекомендованных терапевтических концентраций препарата в крови. Нефротоксичность меньше при применении такролимуса, но он может вызвать повышение сахара крови.

После отмены ЦсА у большинства больных НС рецидивирует через несколько недель или даже дней, что классифицируется как ЦсА-зависимость. В подобной ситуации лечение ЦсА может быть возобновлено, а для удержания дозы препарата на возможно более низком уровне он может сочетаться с небольшой дозой преднизолона.

В стадии изучения находятся некоторые новые иммуносупрессивные препараты для лечения ЧРНС и СЗНС. Одним из них является **мофетила микофенолат (ММФ)**, ингибитор инозин-монофосфат дегидрогеназы, одного из ключевых ферментов, обеспечивающих клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначается перорально в дозе 20-30 мг/кг ( $1200 \text{ мг/м}^2$ ; до  $2000 \text{ мг/сут}$ ). Отсутствие серьезных побочных явлений позволяет применять этот препарат длительно, и это выгодно отличает данный препарат от алкилирующих агентов. Наиболее часто отмечают гастроинтестинальные расстройства. Имеются лишь отдельные сообщения о поддержании ремиссии со стероидсберегающим действием на фоне длительных курсов лечения ММФ. Также применяются препараты микофеноловой кислоты (МФК). По существу действие ММФ и МФК в организме не различается, за исключением меньших побочных эффектов со стороны ЖКТ (местнораздражающее действие) на фоне МФК.

Другим препаратом, является ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20-лимфоцитам. Препарат вводится внутривенно в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  еженедельно в течение 4 недель.

**Осложнения терапии** при НС имеют не менее важное значение. Для профилактики язвенных осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки в период активного лечения преднизолоном назначаются ингибиторы протонной помпы (омепразол и др.). Для профилактики дефицита кальция и остеопороза назначается витамин D3, гипокалиемии – препараты калия. Ограничивается поваренная соль и ведется регулярный контроль АД. Для профилактики ожирения ограничивают прием углеводов, стимулируют двигательную активность. Учитывая риск стероидного диабета, контролируют глюкозурию и гликемию. Ежегодно проводится офтальмологический осмотр.

Прогноз при стероидчувствительном НС, в целом, благоприятный при условии своевременного лечения рецидивов и контроля за осложнениями

заболевания и его терапии. У большинства детей с НС с годами частота рецидивов уменьшается, а затем они могут прекратиться совсем. Вместе с тем не является исключением и продолжение рецидивов НС во взрослой жизни. Случаи развития терминальной хронической почечной недостаточности при адекватном терапевтическом подходе крайне редки и в основном связаны с возникновением вторичной стероидрезистентности, как правило, при трансформации минимальных изменений в фокально-сегментарный гломерулосклероз.

### **Болезнь минимальных изменений у взрослых**

Данный морфологический вариант (БМИ) встречается в 10-20% биопсии при НС у взрослых.

*Лечение дебюта.* Рекомендуются метилпреднизолон 0,6-0,8мг/кг/сут или преднизолон 0,5-1мг/кг/сут (максимальные суточные дозы 64 и 80мг, соответственно) в течение 4-6-8 недель (при отсутствии полной ремиссии до 16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака. По достижению полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев доза преднизолона снижается на 5 мг каждые 3-4 дня до достижения дозы преднизолона 20-30мг/сут. Последующие 2-3 месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5мг каждые 1-2 недели, до достижения 10мг. Последующее снижение дозы по 2,5мг каждые 1-2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены.

По рекомендациям KDIGO-2012 лечение можно начать в альтернирующем режиме в дозе 2мг/кг/48ч в один прием (максимально 120мг).

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений и осложнений стероидной терапии.

Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином-А и минимальной дозой преднизолона 0,15-0,2мг/кг/сут [KDIGO, 2012]. На лечение ЦсА переводятся пациенты с противопоказаниями или непереносимостью ГКС.

*Лечение рецидива.* У 50-75% пациентов, ответивших на стероидную терапию встречаются рецидивы. При рецидиве назначается преднизолон в дозе 60мг, максимум 80мг/сут в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 мес.

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероид-зависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15-0,20мг/кг/сут + один из следующих групп препарат: алкилирующие агенты (циклофосфамид), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин-А или такролимус), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микофенолат).

- Циклофосфамид 2мг/кг/сут назначается внутрь в течение 8-12 нед, под контролем числа лейкоцитов (не менее  $3 \times 10^9/\text{л}$ ) + профилактика геморрагического цистита (месна, уромитексан)
- Циклоспорин-А, его микроэмульсионная форма в дозе 3-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100-200нг/мл в течение 18-24 месяцев и более.
- Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540-720мг х 2 раза или мофетила микофенолат внутрь в дозе 750-1000мг х 2 раза в день в течение 6-26 месяцев.
- Ритуксимаб используется для лечения различных морфологических вариантов НС. У больных с БМИ рекомендуется лишь при отсутствии эффекта от выше проведенной терапии. Назначается в дозе 375мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно капельно после премедикации.

*При стероид-резистентности* рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС).

*При персистирующем НС*, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

У пациентов с ОПП при БМИ проводят заместительную почечную терапию (гемодиализ, гемодиализацию, ультрафильтрацию) при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов.

**Не рекомендуется** применять статины для коррекции гиперлипидемии и иАПФ или БРА для снижения протеинурии у нормотензивных пациентов с БМИ.

### **Стероид-резистентный нефротический синдром**

Стероид-резистентность НС у детей устанавливается при отсутствии полной ремиссии по окончании как минимум 8 недельного курса ПЗ, из них в течение 4 недель в терапевтической дозе ежедневно и затем в течение 4 недель в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в альтернирующем режиме. Констатированная на этом этапе стероид-резистентность диктует необходимость выполнения биопсии почки для определения морфологического варианта повреждения. По рекомендациям KDIGO лечение стероидами может быть продолжено дополнительно еще в течение 4 недель (суммарно 12 недель), пока ожидаются результаты морфологического исследования. Для достижения ремиссии иногда используют 3 пульсовых введения метилпреднизолона после индукционного курса лечения.

**У взрослых** биопсия проводится в самом начале выявления НС.

Морфологическими вариантами НС могут быть фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) или, несмотря на стероид-резистентность, БМИ. Последняя не исключает ФСГС, если число клубочков в биоптате <20 из-за очаговости процесса. Наличие канальцевых и интерстициальных изменений говорит за ФСГС (см. клинический случай №2). Причиной НС могут оказаться мембранопролиферативный ГН (МППГН), болезнь плотных депозитов (БПД), также мембранозная нефропатия (МН), люпус нефрит, IgA-нефропатия, амилоидоз и др (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Заболевания, приводящие к развитию нефротического синдрома

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Первичные почечные</b>                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь минимальных изменений/фокально-сегментарный склероз</li> <li>• Мембранозная нефропатия</li> <li>• Мембранопролиферативный гломерулонефрит I типа</li> <li>• С3 гломерулопатии (болезнь плотных депозитов)</li> </ul> |
| <b>Вторичные</b>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительная гипертония</li> <li>• Диабет</li> <li>• Амилоидоз</li> <li>• СКВ</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Пост-инфекционный гломерулонефрит</li> <li>• Рефлюкс-нефропатия</li> <li>• Синдром Альпорта и др.</li> </ul>      |

Частота каждого из них отличается у детей и взрослых. Лечение НС проводится в зависимости от морфологического варианта.

### **Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)**

В последние несколько десятилетий отмечается рост частоты ФСГС во всем мире.

*Морфологическая картина.* Характерно наличие склероза (гиалиноза) в некоторых капиллярных петлях в части клубочков. Наличие даже одного клубочка с сегментарным склерозом дает основание диагностировать ФСГС. В начале изменения появляются в юкстамедуллярных клубочках, затем этот процесс распространяется по всему корковому слою. Пораженная долька клубочка часто срастается с капсулой Боумена (синехия). При ЭМ выявляется фокальное слияние ножек подоцитов в клубочках без склероза, а в склерозированных зонах подоциты на ГБМ могут отсутствовать (отрыв подоцитов от ГБМ и слущивание их в просвет канальцев). ГБМ, будучи «липкой», адгезирует к соседним капиллярным петлям или капсуле Боумена,

чем и объясняется образование синехий и солидификация капиллярных петель. При ИГХ имеет место отложение IgM и C3 в склерозированных участках. Изменения в тубулоинтерстициальном пространстве соответствуют выраженности поражения клубочков. При длительном течении ФСГС или при тяжелых его вариантах выявляются атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, лимфогистиоцитарные инфильтраты, пенистые клетки в канальцах и в интерстиции, резорбция протеиновых (гиалиновых) капель в канальцевом эпителии, гиалиноз артериол. Различаются несколько вариантов ФСГС:

1) неуточненная форма (когда ФСГС трудно отнести к одному из нижеперечисленных вариантов);

2) клеточный вариант: в пораженных дольках наблюдается гиперклеточность, связанная с пролиферацией эндотелиальных клеток, моноцитов и наличием нейтрофильных лейкоцитов. Кроме того, могут присутствовать гиалин и/или фибрин. Вся картина более характерна для **фокально-сегментарного пролиферативного ГН**;

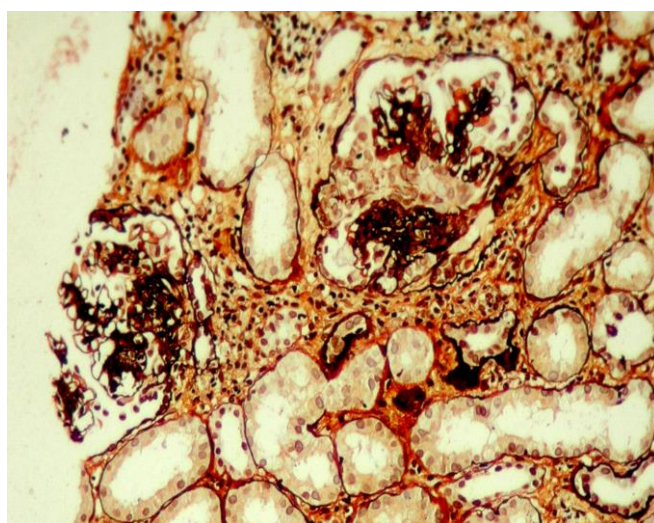
3) коллабирующий вариант: коллапс петель клубочка, обусловленный неконтролируемой пролиферацией подоцитов. (рис. 4.4А);

4) верхушечный вариант: самый благоприятный по течению, сегментарный склероз расположен у тубулярного полюса клубочка. Отдельные петли клубочка пролабируют в каналец (рис. 4.4В);

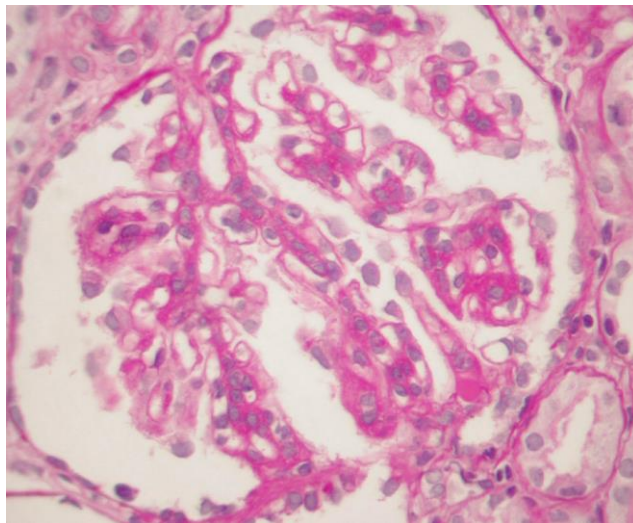
5) перихилярный вариант: склеро-/ гиалиноз в области впадения приводящей артериолы в клубочек с частичным гиалинозом самой артериолы. Характерен для вторичного ФСГС на фоне артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета;

6) C1q-нефропатия: диффузные и глобальные депозиты C1q в мезангии с ФСГС.

А



В



**Рисунок 4.4.** Фокально-сегментарный гломерулосклероз (Микрофотографии – О.А.Воробьева, Санкт-Петербург, 2007). **А.** Коллабирующий вариант: коллапс петель клубочка (справа), обусловленный неконтролируемой пролиферацией подоцитов, сереброметенамин по Джонсу,  $\times 100$ . Мальчик А., 15 лет, нефротический + нефритический синдром. **В.** Верхушечный вариант (справа). Солидификация капиллярных петель, обращенная в область проксимального канальца, PAS  $\times 400$ . Мальчик Т., 7 лет, нефротический синдром, стероид-резистентный вариант

#### *Патогенетические механизмы ФСГС.*

Выделяют идиопатический, вторичный и генетический варианты ФСГС.

**В основе идиопатического** предполагают участие тех же патогенетических механизмов с нарушением Т-клеточного иммунитета, что и при нефротическом синдроме с минимальными изменениями. В настоящее время идиопатический ФСГС как у детей, так и у взрослых рассматривают как стадию одного заболевания (переход БМИ в ФСГС, часто – верхушечный вариант) [10]. Причины сегментарного склерозирования отдельных клубочков связывают с иными циркулирующими факторами (suPAR и другие). Определенная роль отводится протеинурии как таковой, вызывающей гиперфльтрацию в клубочках, ведущую к повреждению капилляров, их коллапсу и склерозу. Существенная роль принадлежит подоцитам, в частности их митохондриальной дисфункции. Помимо этого может наблюдаться так называемая подоцитопения, когда количество подоцитов на ГБМ уменьшается за счет их апоптоза, индуцированного ангиотензином II и проапоптотическими цитокинами, а также за счет отрыва «живых» подоцитов от ГБМ в мочевое пространство. На участках, лишенных подоцитов, происходит интенсивная потеря белка, более того, возникают синехии с капсулой, что является характерным признаком ФСГС и одной из причин склероза и спадения капилляров.

Классифицирование ФСГС должно начинаться с исключения всех причин **вторичного ФСГС**. Это имеет важное терапевтическое значение. Вторичный ФСГС может развиваться при инфекциях (ВИЧ, ВГВ и С), системных воспалительных и аутоиммунных болезнях, лимфопролиферативных заболеваниях, длительной артериальной гипертензии, рефлюкс-нефропатии.

Появлением ФСГС может осложниться ожирение и другие метаболические нарушения. Причиной ФСГС могут быть лекарства (героиновая нефропатия, интерферон-α, анаболические стероиды), практически любые состояния, сопровождающиеся уменьшением количества функционирующей почечной паренхимы.

Вторичный ФСГС может быть стадией прогрессирования любой гломерулопатии, но при этом должны наблюдаться гистопатологические признаки первичной болезни в отличие от идиопатического варианта ФСГС. Генетические варианты ФСГС разбираются ниже.

#### *Клиническая картина*

ФСГС проявляется прежде всего протеинурией различной степени выраженности, вплоть до развернутого НС. НС в дебюте заболевания чаще встречается у детей, чем у взрослых. Сочетание с микрогематурией может отмечаться у 40-50% больных, у небольшой части (до 5%) заболевание протекает с эпизодами макрогематурии. АГ несколько чаще выявляется у взрослых, чем у детей. У части больных уже при первом обследовании может быть снижение СКФ. При вторичных формах ФСГС отеки встречаются значительно реже, даже при наличии протеинурии нефротического уровня и гипоальбуминемии (кроме случаев ВИЧ-ассоциированной и героиновой нефропатий).

*Морфологически* при вторичном ФСГС выявляется перихиллярный вариант, гломеруломегалия, характерно фокальное сглаживание ножек подоцитов в отличие от диффузных изменений при идиопатическом ФСГС.

*Течение и прогноз.* При отсутствии лечения ФСГС прогрессирует с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). У пациентов с протеинурическим вариантом ФСГС прогноз относительно более благоприятен. ТХПН может наступить через десятки лет от дебюта заболевания. Предикторами неблагоприятного течения заболевания являются следующие факторы:

- персистирующая массивная протеинурия;
- нарушение функций почек в момент выявления заболевания;
- коллабирующий вариант ФСГС;
- распространенное повреждение (атрофия канальцев, склероз более 20%).

Существенным предиктором длительного сохранения функций почек при ФСГС с НС является достижение ремиссии, полной (у взрослых - протеинурия менее 0,3 г/сут) или частичной (протеинурия 0,3-3,5 г/сут) [6]. При достижении ремиссии 5-летняя выживаемость составляет 100% даже у больных с коллабирующим вариантом ФСГС. В целом, при достижении ремиссии терминальная стадия ХПН развивается менее чем у 15% пациентов.

У детей течение идиопатического ФСГС принципиально не отличается от такового у взрослых; тем не менее имеются сообщения о лучшем ответе на терапию и лучшей почечной выживаемости у больных с дебютом заболевания в возрасте менее 12 лет.

## Лечение

Целью лечения при ФСГС является сохранение функций почек пациента в течение как можно более длительного времени и купирование активных проявлений НС. Даже частичная ремиссия обеспечивает существенное улучшение исходов.

1. Используются общие принципы лечения любой протеинурии:
  - Диета с ограничением соли (менее 3г/сут), ограничением белка (0,8-2,0 г/кг) с адекватным калоражем
  - ИАПФ (фозиноприл, периндоприл и др.) или БРА (лозартан, вальсартан и др.)
  - Антагонист альдостерона (спироналактоны в малой дозе 12,5-25 мг/сут).
2. Иммуносупрессивная терапия проводится только при идиопатическом ФСГС.

- В качестве инициальной терапии рекомендуются **глюкокортикостероиды (ГКС)**, которые назначаются у взрослых как минимум 4 недели (дозы как при БМИ) до достижения полной ремиссии. Стероидрезистентность устанавливается при отсутствии ремиссии через 16 недель (при удовлетворительной переносимости ГКС). После достижения ремиссии дозу ГКС снижают постепенно в течение 6 месяцев, при стероид-резистентности – отмена ПЗ в течение 6 недель.
- У пациентов (у детей и взрослых) с ФСГС при определении стероид-резистентности или при наличии противопоказаний или непереносимости высоких доз ГКС (диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз) в качестве терапии первой линии, проводится лечение ингибиторами кальцинейрина (ИКН): **циклоспорином А (ЦсА)**, при непереносимости ЦсА - такролимусом.

Механизм действия циклоспорина А заключается в том, что он вызывает спазм приводящей артериолы клубочков и снижение проницаемости ГБМ для белка, что также может снижать протеинурию, независимо от его иммуносупрессивной активности. Терапия ЦсА, проводится в дозе 3-5 мг/кг/сут (микроэмульсионная форма) в двух равно разделенных дозах в течение не менее 6 месяцев. Целевая  $C_0$  концентрация – 100-200 нг/мл. В случае достижения ремиссии продолжают в течение как минимум 12 месяцев, далее с попыткой медленной отмены со снижением дозы ЦсА на 25% каждые 2 месяца. При отсутствии ремиссии в течение 6 месяцев лечение следует прекратить. Рекомендуются комбинировать с малыми дозами ГКС. Лечение иАПФ или БРА является обязательным в отличие от БМИ.

Использование ЦсА при ФСГС ограничено нефротоксичностью препарата: на фоне терапии возможно повышение уровня креатинина крови, АГ, при морфологическом исследовании – очаги атрофии почечных канальцев, усиление фиброза интерстиция, артериолосклероз. При этом клинически функции почек могут оставаться сохранными,

Считается, что токсическое действие его более выражено в случае распространенных склеротических изменений в клубочках и интерстиции, уже существующих к началу терапии нарушениях функций почек (повышенного уровня креатинина), а также превышении дозы ЦсА > 5,5 мг/кг/сут. Большинство исследователей рекомендуют проведение повторной нефробиопсии через 2—3 года от начала лечения ЦсА с целью контроля его побочных эффектов.

- **Такролимус** в дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут в два приема (целевой уровень – 5-10 нг/мл). При ФСГС такролимус (FK506) обладает сходным с ЦсА механизмом действия и меньшей нефротоксичностью. Он может индуцировать ремиссию у части, но не у всех больных, резистентных к другим видам лечения – ГКС и ЦсА.
- **Мофетила микофенолат** в дозе по 750-1000 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев и более. Отсутствие нефротоксичности выгодно отличает микофенолат мофетила (ММФ) – селективный иммуносупрессивный препарат, угнетающий пролиферацию лимфоцитов и моноцитов, а также нарушающий адгезию активированных лимфоцитов к эндотелиальным клеткам. Имеются сообщения о его эффективности в сочетании со стероидами и ингибиторами АПФ у больных с различными первичными гломерулопатиями, в том числе и ФСГС. KDIGO (2012) рекомендуют ММФ и высокие дозы дексаметазона при непереносимости ЦсА у больных с ФСГС.
- **По применению Ритуксимаба** при ФСГС пока недостаточно рандомизированных исследований, хотя остается многообещающим препаратом.
- Изучается эффективность и других препаратов (АСТН, абатасепт – CTLA-4).
- Возврат ФСГС в почечном трансплантате происходит в 30% случаев. ФСГС, развивающийся в трансплантате, требует интенсивного лечения комбинацией пульсов МП, плазмафереза.

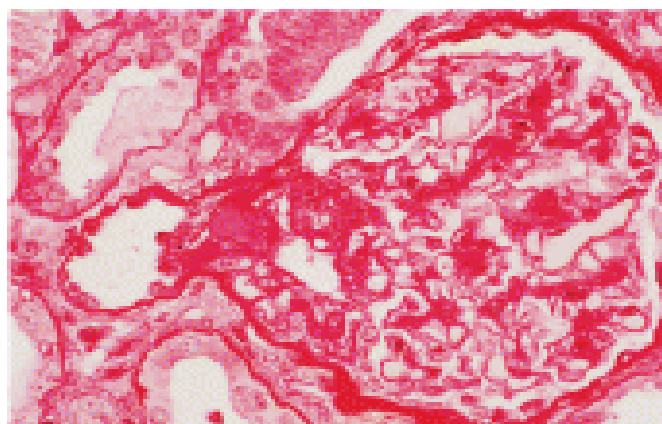
Проводим следующий клинический случай из детской практики.

*Мальчик Г., 6 лет, при первом поступлении болен 1 год. В дебюте неполный нефротический синдром без отеков, с протеинурией 2,8 г/л, СОЭ 28 мм/ч. Лечился по месту жительства преднизолоном 40 мг/с в течение 8 недель, ремиссия НС достигнута только на 6-й неделе лечения. 1 рецидив развился на фоне снижения дозы ПЗ до 10 мг/48ч и на фоне пневмонии. Терапевтический индукционный курс ПЗ и пульс-терапия метилпреднизолоном №2 эффекта не дали, сохранялась протеинурия 6,6 г/л.*

*При поступлении отмечается обострение НС с анасаркой, АД 110/80 мм.рт.ст., умеренный экзогенный гиперкортицизм, СОЭ 74 мм/ч, гипохромная анемия, протеинурия 8,5 г/с и эритроцитурия 20-22 в п/зр. Проведена чрескожная пункционная биопсия левой почки.*

При световой микроскопии в препарате среди имеющихся 16 клубочков в 4 (25%) – сегментарный склероз капиллярных петель у тубулярного полюса клубочков с пенистыми клетками в зоне склероза. В 2 других клубочках имеется легкая мезангиальная пролиферация. Три клубочка выглядят увеличенными в размерах. Остальные клубочки не изменены. Канальцы – диффузные дегенеративные изменения, легкая атрофия. Интерстиций – легкий фокальный фиброз. Артерии и артериолы не изменены (рис. 4.5А).

А



В



**Рисунок 4.5.** Верхушечный вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза у ребенка Г., 6 лет (Микрофотографии – А.В.Суханов, Москва, 2004 г.)

А – Сегментарная окклюзия просветов капилляров клубочка с увеличением мезангиального матрикса и гиалинозом. Адгезия к капсуле Боумана в области перехода в проксимальный каналец. ШИК-реакция x250

В – Диффузное сглаживание ножек подоцитов. Электронная микроскопия x4000

При иммунофлюоресцентном исследовании отмечалось свечение IgM, C3 в мезангии и по периферии капиллярных петель 2+. При электронной микроскопии отмечается диффузное сглаживание малых ножек подоцитов (рис. 4.5В). Депозитов иммунокомплексного типа нет. Базальная мембрана капиллярных петель не утолщена. Имеется участок сегментарного склероза капиллярных петель в районе выхода проксимального канальца. В интерстиции имеются пенистые клетки.

*Морфологическое заключение: Фокальный сегментарный гломерулосклероз, верхушечный вариант.*

*Клинико-морфологический диагноз: Стероид-резистентный нефротический синдром, с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, верхушечным вариантом. Хроническая болезнь почек, I стадия.*

*В лечение подключена интенсифицированная схема лечения: циклоспорин А (Сандиммун Неорал) в терапевтической дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/с, преднизолон 20мг/48ч, иАПФ. На фоне лечения через 2 месяца развилась полная ремиссия нефротического синдрома, длившаяся 1 год. В последующем по месту жительства – рецидивы нефротического синдрома почти ежегодно вследствие недостаточной дозы циклоспорина А. До 2014 года лечение пульсами МП, увеличение дозы циклоспорина приводило к полной ремиссии. Использовалось сочетание ЦсА с ММФ и иАПФ. Повторная биопсия противопоказаний к ЦсА не обнаружила. До настоящего времени СКФ остается нормальной. Но в 2014 году все вышесказанное лечение не приводило к ремиссии. Начато лечение Ритуксимабом.*

**Следующий клинический случай.** Пациентка Г., 24лет (1990 г.р.)

*Дебют в начале августа 2014г. с появления отеков на нижних конечностях до паховой складки. Повышение САД до 160 мм.рт.ст. В июне 2014г – солнечная инсоляция. Лечение – антибиотики, симптоматическое. Настоящая госпитализация в КазНИИ Кардиологии и внутренних болезней – плановая, для проведения биопсии почки по поводу нефротического синдрома. Наследственный анамнез: по материнской линии – АГ. Состояние средней степени тяжести, за счет симптомов гипергидратации. Выраженные отеки. ЧСС 74 в мин. АД 132/70 мм.рт.ст.*

**Лабораторные и инструментальные исследования:**

**ОАК (20.08.14г-05.09.14г):** Нб- 117-119 г/л, эритроциты- 4,7-4,95\*10<sup>12</sup>/л, Нт- 37,4%, L- 4,1-6, \*10<sup>9</sup>/л, Тромбоциты-330,0 \*10<sup>9</sup>/л. СОЭ-21-60мм/ч.

**ОАМ (21.08.14г-05.09.14г):** цвет-с\ж, уд. вес – 1025-1015 , проз- полн, белок++++ 10-5,1г/л, рН-6.0, лейкоциты- нет, бактерии+, кровь++, 50 rbc\мкл

**Биохимические исследования крови (21.08.14г-03.09.14г):** креатинин - 46-63мкмоль/л, общий белок – 37-42г/л, мочевины - 6,7-3,7ммоль/л, глюкоза- 4,5ммоль/л, Na-134,4-144,1ммоль/л, К-5-5,1ммоль/л.

**Коагулограмма(20.08.2014):** АЧТВ-24,3, ПТВ-20,1, ПТИ-87,3, МНО-1,60.

**ИФА на гепатиты (27.08.2014):** гепатит С (суммарные антитела) отрицательно, HBsAg отрицательно.

**ЭКГ (20.08.2014):** Ритм синусовый с ЧСС 75 в мин., регулярный. Гипертрофия ЛЖ. Нарушение процессов реполяризации.

**Эхо-КГ (21.08.2014):** КСР 27.1, КДР 44.4, ТЗСЛЖ 7.5, ТМЖП 8.7, ПЖ 11.3, Доа-25.6, ЛП 25.6, ДО-89 мл, СО 27 мл, УО 52 мл, ФВ 69%. Сократительная способность левого желудочка удовлетворительная. Дополнительная хорда в полости левого желудочка.

**Биопсия почки от 08.09.2014г**

**Морфологическое исследование биоптата почки 08.09.2014г:**

**Светооптическое исследование** выполнено на парафиновых срезах с использованием вышеупомянутых окрасок.

В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 15 клубочков, тотально склерозированных нет. Полулунный, склероза в клубочках нет. В 1 клубочке отмечаются синехия с капсулой Боумена и небольшое пролабирование капиллярных петель в начальный отдел проксимального канальца. Некоторые клубочки выглядят увеличенными в размерах. Небольшая мезангиальная гиперклеточность в 1 клубочке.

Очаговый тубулонекротиз с исчезновением щеточной каймы, слущиванием клеток тубулярного эпителия в просвет канальцев и полным отсутствием эпителиальной выстилки некоторых канальцев, расширением просветов канальцев. Эпителий проксимальных канальцев содержит большое количество белковых гранул. Небольшой отек интерстиция. Легкий очаговый интерстициальный фиброз. Артерии крупного, среднего и мелкого калибра не изменены.

**Иммуногистохимическое исследование:** Со всеми реагентами результат отрицательный.

**Патологистологическое заключение (Наушабаева А.Е.):**

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз, верхушечный вариант (tip-lesion). Очаговое острое повреждение канальцев. Очаговый легкий интерстициальный фиброз.**

**Клинический диагноз:** Гломерулярная болезнь. Нефротический синдром. Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). ХБП I стадия.

**Лечение:**

1. Диета с ограничением поваренной соли;
2. Симптоматическое – альбумин 10%-200мл №4, фуросемид 120мг №5 в/в, затем торасемид в таблетках.
3. Патогенетическая терапия:
  - а. **Метипреднизолон 48мг/сут:** 3 таблетки по 16мг х 1 раз утром, запивать молоком.
  - б. **ЦсА 250мг/сут** в 2 приема.
4. Нефропротективная терапия:
  - а. Периндоприл, Верошпирон.
  - б. Профилактика электролитных нарушений на фоне диуретической и стероидной терапии (СаДЗ, препараты калия).

Достигнута ремиссия, выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

### 4.3 МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Мембранозная нефропатия (МН), является наиболее частой причиной НС у взрослых. У детей встречается редко и составляет 1-2% от числа пациентов с НС. Однако описаны случаи МН даже у новорожденных [7].

Различают МН:

1. Идиопатическую, первичную
2. Вторичную

Примерно в 80% случаев МН у взрослых первичные (идиопатические), 20%-вторичные, развившиеся вследствие СКВ, вирусного гепатита (чаще В, реже – С), применения препаратов золота, бифосфанатов, также опухолевых заболеваний и противоопухолевых препаратов и других [9].

В детском возрасте МН чаще развивается вследствие вторичных причин, а идиопатическая МН – редкая причина НС. Большинство заболевших МН взрослых – мужчины, в то время как у детей такое распределение нехарактерно. Заболевание возникает во всех этнических группах. Диагноз ставится морфологически.

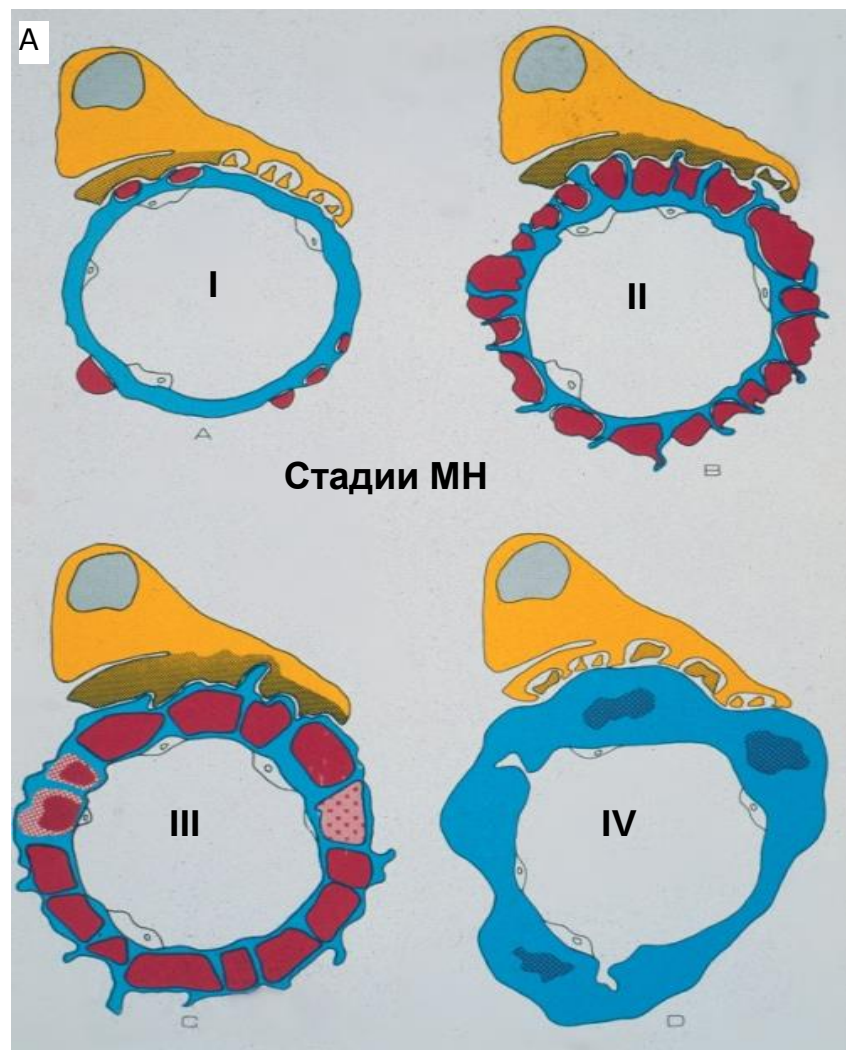
*Патоморфология.* Гистологические изменения при МН свидетельствуют о главенствующей роли иммунных комплексов, расположенных субэпителиально (между ГБМ и подоцитами). Субэпителиальные (эпимембранозные) иммунные депозиты не приводят к воспалению или привлечению циркулирующих лейкоцитов (нефрит), а в большей степени вызывает комплемент-зависимое повреждение подоцитов и нефротический синдром. Таким образом, при МН происходит утолщение ГБМ без пролиферации клеток. Различаются четыре стадии эволюции МН: стадия I с мелкими субэпителиальными депозитами (светло-серые), стадия II с шипиками, стадия III с новообразованной ГБМ вокруг депозитов и стадия IV с неравномерным утолщением ГБМ и растворением депозитов (рис.4.6).

В I стадии клубочки по СМ часто выглядят нормально, так как иммунные депозиты мелкие, отделенные друг от друга. Большое увеличение в лучшем случае может выявить слегка утолщенные периферические ГБМ.

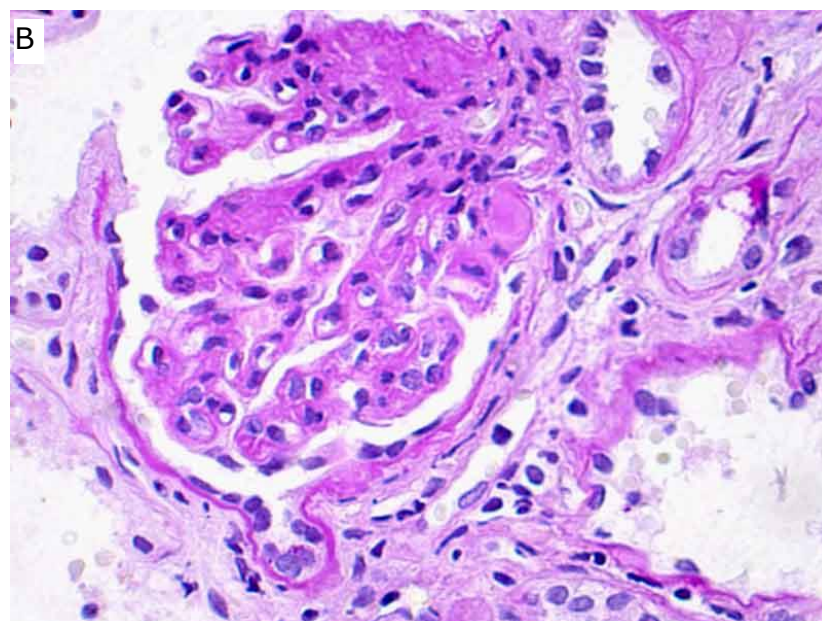
Во II стадии ГБМ иммунные депозиты увеличиваются, ГБМ слегка утолщена. Окраска серебром выявляет типичные шипики — выросты с наружной поверхности ГБМ. Подоцит образует новый материал для ГБМ.

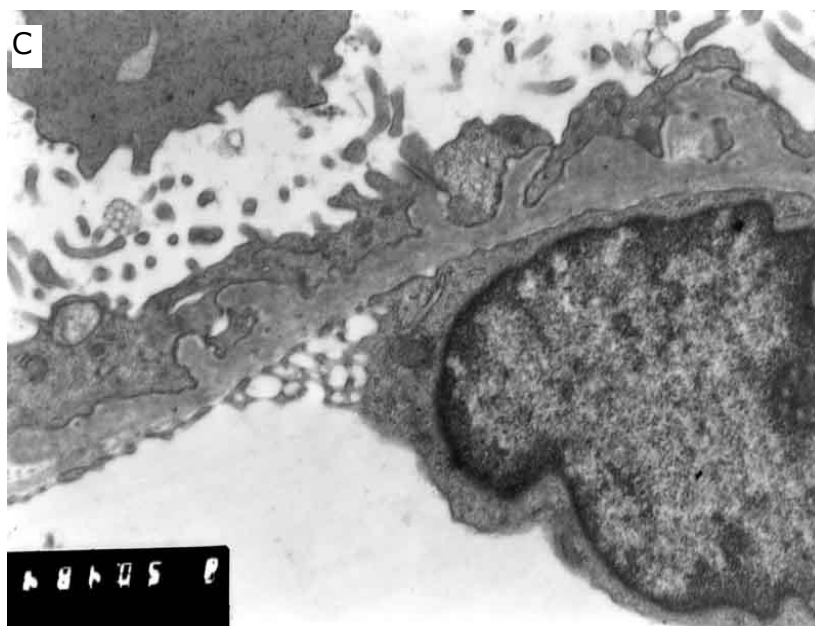
В III стадии белковые (электронно-плотные) депозиты полностью покрываются новообразованной ГБМ и полностью располагаются внутри нее. Вся ГБМ заметно утолщена.

В IV стадии толщина ГБМ становится крайне неравномерной из-за резорбции протеиновых депозитов, на месте которых остаются пустоты (хорошо видимые на ЭМ). В стадиях III и IV обнаруживается все больше и больше полностью или сегментарно склерозированных клубочков.



**Рисунок 4.6. А** – Эпимембранозный гломерулонефрит (I-IV стадии) (J.C.Jenett, 1995)





**Рисунок 4.6.** продолжение. В, С - Девочка А., 9 лет, нефротический синдром + микрогематурия. В. Клубочек с утолщенными капиллярными стенками. В правой части клубочка – инсудативное изменение. Световая микроскопия, PAS x400. (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004 г.). С – II стадия мембранозной нефропатии: отчетливые субэпителиальные шипы ГБМ, слияние ножек и микровиллезная трансформация подоцитов. Электронная микроскопия. (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004 г.)

Во всех стадиях, но чаще в более поздних, в канальцах и в интерстиции присутствуют пенистые клетки. С нарастанием повреждения клубочка, особенно склероза, развиваются атрофия канальцев и фиброз. По ИФ иммунные депозиты содержат IgG и C5-9, реже - IgM, C3, C4 и C1q. У детей и при вызванном лекарствами МН депозиты могут быть фокальными и сегментарными, но обычно они глобальны и диффузны. Несмотря на предлагаемый классификацией необратимо прогрессирующий процесс от I стадии к IV, заболевание может подвергнуться спонтанной ремиссии на любой стадии. При вторичных формах, т.е. связанных с лекарствами, инфекциями (гепатит В), опухолями и т.д., лечение причины может способствовать быстрой ремиссии болезни. В случаях наступления ремиссии в I или начале II стадии может наблюдаться полная нормализация ГБМ в течение года.

## **Этиология и патогенез мембранозной нефропатии**

### **Идиопатическая (первичная) мембранозная нефропатия (ИМН)**

*Этиология и патогенез.* В последние годы интенсивно изучается патогенез МН и в результате этих исследований, установлено, что причинами развития МН могут быть разные экзогенные и эндогенные факторы [10].

Экспериментальная модель МН у крыс (Neumann nephritis) с активной иммунизацией компонентами почечной ткани, дала возможность достаточно

полно изучить патогенез заболевания. При экспериментальной МН образовавшиеся антитела проникают через клубочковый фильтр, связываются с антигеном – мембранным белком подоцитов - мегалином. В результате образуются антитела к мегалину, связываются с ним, активируя систему комплемента и формируя субэпителиальные иммунные комплексы *in situ*. В результате происходит иммунологическое повреждение подоцитов с расплавлением ножек подоцитов, разрушением щелевых диафрагм и протеинурией.

У людей антигеном при идиопатической МН (ИМН) служит трансмембранный гликопротеин подоцитов – рецепторы фосфолипазы A2 (PLA2R). К ним образуются антитела, которые выявляются у 70-80% пациентов с идиопатической МН и отсутствуют у пациентов с вторичной МН.

Таким образом, трансмембранный гликопротеин PLA2R является антигеном, к которому образуются антитела (анти-PLA2R) с формированием субэпителиальных депозитов *in situ* прямо под ножками подоцитов. Этот механизм характерен для ИМН. Исключением являются случаи вторичной МН, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, при которой частота выявления антител достигает 30%. Но отличием является то, что при ИМН преобладают Ig G4, а при злокачественных заболеваниях – преобладание Ig G-1 и Ig G-2, над Ig G4. Антитела определяются у 70-80% пациентов в нескольких расовых группах с идиопатической МН. При этом уровни антител коррелируют с протеинурией и ответом на терапию. Анти-PLA2R исчезают при ремиссии МН и появляются при рецидиве или возврате в трансплантате. Анти-PLA2R отсутствуют при других гломерулярных заболеваниях и **служат хорошим диагностическим критерием для ИМН** [10].

Исчезновение анти-PLA2R антител при идиопатической мембранозной нефропатии является одним из самых ранних признаков снижения активности процесса. Исчезновение протеинурии отстает от исчезновения антител на недели/месяцы, то есть у некоторых пациентов с нефротической протеинурией вследствие антител анти-PLA2R, последние в крови не циркулируют. Это также значит, что протеинурия сама по себе – слабый маркер активности иммунного процесса и не позволяет определить, кто нуждается в терапии, а кто нет.

Помимо нефрита Хейманна, были получены две другие экспериментальные модели МН, где в качестве антигена выступали дипептидил пептидаза IV (ДПП IV) у крыс и нейтральная эндопептидаза (НЭП) у кроликов. Важно отметить, что оба антигена экспрессируются на подоцитах, а также на эндотелиальных клетках человека. В последующем НЭП клубочков была установлена в качестве антигена-мишени в нескольких случаях неонатальной МН у человека. У матери с генетическим дефектом вырабатываются антитела к НЭП нормального плода, что приводит к развитию НС у новорожденных.

## **Вторичная мембранозная нефропатия**

### **Причинами вторичной МН являются следующие заболевания:**

1. Инфекции
  - ВГВ, ВГС, паразитарные заболевания, сифилис
2. Злокачественные новообразования (у 20% пациентов >60 лет, 4% <60 лет)
  - Солидные опухоли (легкие, молочная железа, толстый кишечник, предстательная железа)
3. Аутоиммунные заболевания соединительной ткани
  - СКВ, тиреоидит, диабет, почечные аллотрансплантаты
4. Препараты/токсины
  - НПВП, золото, пеницилламин, каптоприл, ртуть, литий, формальдегид

ИК могут формироваться *in situ* посредством реакции антител с экзогенным антигеном, который отлавливается в субэпителиальном пространстве (имплантированный антиген). Этот механизм может объяснить ассоциацию МН с некоторыми инфекциями и препаратами (вторичная МН).

При вторичных формах МН были обнаружены различные антигены в составе субэпителиальных иммунных депозитов. Они включают опухолевые антигены (канцерозембриональный, простат-специфический антигены и др.), тироглобулин, инфекционные антигены (гепатит В, С, геликобактер пилори, сифилис), ДНК-ассоциированные антигены (дс-ДНК, гистоны, нуклеосомы). Несмотря на то, что эти антигены считаются патогенными, они могут отражать просто неспецифическое прохождение белков в связи с повышенной проницаемостью эндотелия и ГБМ.

Активация комплемента приводит к образованию C5-9, который встраивается в мембраны подоцитов. Подоциты обладают ограниченной способностью к пролиферации, поэтому при потере подоцитов (апоптоз, отрыв) уменьшается их число. Через участки оголенной ГБМ усиливается потеря белков плазмы в мочу и начинается развитие гломерулосклероза.

*Патогенез прогрессирования почечной дисфункции при МН.* Поражение подоцитов и ГБМ большей частью могут объяснить выраженную протеинурию при МН. Протеинурия также отражает механизмы, ведущие к развитию тубулоинтерстициального фиброза. Скорость снижения почечной функции при МН коррелирует со степенью протеинурии, и, несмотря на то, что она может отражать более выраженное повреждение клубочков, все больше доказательств в пользу того, что протеинурия сама по себе может оказывать вредное влияние на тубулярные эпителиальные клетки. Эпителиальные клетки канальцев способны синтезировать компоненты комплемента и могут служить активаторами альтернативного пути активации.

### **Клиника и лечение мембранозной нефропатии**

*Клиника МН.* В 60-70% в дебюте МН отмечается НС, у остальных – протеинурия, которая в большинстве случаев в течение 1-2 лет прогрессирует

до развития НС. У 30-40% больных отмечается также микрогематурия. Макрогематурия и эритроцитарные цилиндры, ОПН встречаются крайне редко и требуют проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. К началу МН преобладающее большинство пациентов имеет нормальное АД. Гипертензия по ходу заболевания отмечается лишь в 10-20% случаев. Стандартная гормональная терапия обычно неэффективна [8].

*Течение.* МН является хроническим заболеванием, для которого характерны спонтанные ремиссии и рецидивы. В связи с редкостью патологии у детей болезнь наиболее полно изучена у взрослых. По данным различных авторов, спонтанная ремиссия в течение 5 лет отмечена у 20-40% пациентов. Остальные пациенты (по 30%) либо уходят в почечную недостаточность, либо поддерживают нормальную функцию почек на фоне активного заболевания. 10-летняя почечная выживаемость составляет 70%. Отмечено, что у детей чаще, чем у взрослых, имеют место макрогематурия и рецидивы, реже – тромбоэмболические осложнения. В целом, прогноз у детей более благоприятный. Течение вторичных форм МН менее изучено. У 30—60% пациентов с HBV-ассоциированной МН развивается спонтанная ремиссия. У остальных – сохраняется протеинурия и/или нефротический синдром.

*Терапия идиопатического МН.* В свете новых данных у пациентов с легким течением идиопатической МН без НС и умеренной протеинурией, нормальной функцией почек, иммуносупрессивная терапия (ИСТ) не проводится.

ИСТ показана при протеинурии, превышающей 4 г/сут, отсутствии тенденции к снижению протеинурии на фоне антипротеинурической и антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев, у пациентов с тяжелыми и угрожающими жизни симптомами НС. Пациенты с повышением креатинина подлежат более раннему началу терапии. В течение 6 месяцев от начала заболевания пациенты должны получать исключительно поддерживающую терапию, поскольку за этот период у значительного числа из них может развиваться спонтанная ремиссия. У остальных сохраняется протеинурия и/или НС. Устранение причины, если она установлена, может привести к достижению полной ремиссии. Проводится симптоматическая терапия: диуретиками, антипротеинурическая (ингибиторы АПФ, БРА), антигипертензивная, антигиперлипидемическая терапия при повышении уровня холестерина. При гипоальбуминемии менее 25 г/л рекомендуется антикоагулянтная терапия (варфарин). Клиническими факторами высокого риска по прогрессирующему течению являются протеинурия более 8 г/сут, артериальная гипертензия, снижение СКФ, мужской пол и наличие более 20% тубулоинтерстициального фиброза. Лечение вторичной МН зависит от своевременности диагностики и лечения основного заболевания. При всех вторичных причинах МН терапия направлена на основную причину (инфекции, опухоли и др.), а лечение, как при первичной (идиопатической) МН, неприменимо либо даже опасно [8].

В настоящее время используются следующие методы иммуносупрессивной терапии идиопатической МН:

1. Метод Понтичелли: 6-месячная терапия с чередованием ГКС и алкилирующих препаратов. ГКС применяются в 1й, 3й и 5й месяцы, при этом каждый месяц начинается с в/в пульсов метилпреднизолона в течение 3 дней в дозе 1000 мг, с последующим оральным ПЗ в дозе 0.5 мг/кг/сут в течение остального месяца [8];  
Циклофосфамид 2 мг/кг/сут или хлорамбуцил 0.1-0.2 мг/кг/сут (менее предпочтительно) в течение 30 дней во 2-м, 4-м и 6-м месяцах. Таким образом, двухмесячный цикл повторяют три раза.  
При рецидиве МН у детей повторное лечение алкилирующими препаратами и ГКС не проводится. Взрослым при эффективности индукционной терапии при рецидиве возможно повторное лечение шестимесечным курсом этих препаратов, но не более одного раза (KDIGO, 2012) [8].
2. Альтернативным методом ИКС является Циклоспорин и такролимус в течение минимум 6 месяцев, которые применяются у пациентов, отвечающих критериям проведения первого курса ИСТ. Ингибиторы кальцинейрина могут применяться в случае отказа от лечения по методу Понтичелли или при наличии противопоказаний к нему. При сохранении ремиссии лечение проводится под контролем уровня ЦсА в крови с постепенным снижением дозы до 12 месяцев и более.
3. Мофетила микофенолат рекомендуется некоторыми авторами, чаще при легком течении НС.
4. В последние годы все больше рекомендуется лечение ритуксимабом, начиная с дебюта ИМН.

#### **4.4. МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

Мембранопролиферативный ГН (МПГН) – это заболевание и, одновременно, морфологический вариант гломерулярного поражения, включающий разнородные патологические состояния с различными патогенетическими механизмами развития: отложение иммунных комплексов, хроническая тромботическая микроангиопатия, хроническая реакция отторжения трансплантата и др. Гистологическая картина характеризуется гломерулярной гиперцеллюлярностью, расширением мезангиального матрикса, утолщением капиллярной стенки.

Патогенетически МПГН изначально отличается от других вариантов хронического гломерулонефрита наличием у большинства пациентов **гипокомплементемии**.

Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный варианты МПГН. Ранее первичный МПГН подразделяли на 3 типа. В настоящее время к МПГН относится только его I тип с субэндотелиальными депозитами. В связи с различиями в патогенезе, характере гистологических изменений, течении и прогнозе (в том числе и после трансплантации почки), БПД (ранее относился к МПГН II типа) теперь выведен из группы МПГН и отнесен к группе СЗ-

гломерулопатий (без депозитов Ig). III тип существенно не отличается от МПГН I типа как по морфологической картине, так и по клиническому течению и прогнозу, потому был исключен [10].

*Эпидемиология.* Раньше МПГН встречался чаще, но благодаря успешным мерам профилактики и лечения инфекционных заболеваний в последнее десятилетие в развитых странах Европы и Северной Америки заболеваемость МПГН снизилась. В целом, заболеваемость первичным МПГН в экономически развитых странах очень низкая, в то время как она остается высокой в развивающихся странах. Идиопатическим МПГН болеют обычно дети и подростки. Чаще встречается МПГН I. БПД является редким заболеванием, составляя лишь 5% всех первичных случаев МПГН. Также, как МПГН I, характерна для детей и подростков.

### **МПГН I типа**

*Патогенез.* МПГН I типа, или теперь просто МПГН, развивается в результате отложения циркулирующих иммунных комплексов в субэндотелиальном пространстве ГБМ и мезангии, что приводит к активации комплемента по классическому пути. Характерна гипокомплементемия. Эти процессы приводят к пролиферации мезангиальных клеток и расширению мезангиального матрикса. Мезангиальные клетки образуют цитоплазматические выросты, которые проходят под эндотелиальными клетками и синтезируют материал ГБМ, состоящий из коллагена IV типа (как и мезангий). Таким образом, капиллярная стенка клубочка из трехслойной становится пятислойной:

- 1) эндотелиальная клетка;
- 2) новообразованная ГБМ;
- 3) цитоплазма мезангиальной клетки;
- 4) первоначальная ГБМ с депозитами;
- 5) подоциты.

Клубочки приобретают многоклеточный, дольчатый вид, просветы капиллярных петель суживаются. Этот процесс носит диффузный характер.

При окрашивании по Джонсу двойные базальные мембраны создают типичную картину «трамвайных рельсов». При ИФ имеет место по периферии капиллярной стенки гранулярное свечение IgG, C3, реже IgM. При МПГН характерно так же поражение канальцев и интерстиция. Выявляется воспалительная инфильтрация нейтрофилами и мононуклеарами, макрофагами. Обнаружение МПГН у взрослых требует исключения хронической антигенемии. Чаще встречается вторичный МПГН, связанный с вирусным гепатитом В, С, бактериальным эндокардитом, СКВ, синдромом Шегрена, хроническим лимфолейкозом, дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина, на фоне нефрита шунта. При вирусном гепатите С развивается криоглобулинемический ГН, который морфологически характеризуется, помимо МПГН варианта, наличием

капиллярных тромбов (криоглобулины и иммуноглобулины), артериита. При ЭМ депозиты и массы в просветах капилляров носят организованный характер по типу трубочек или тактоидных изменений. При ИФ свечение IgM, C3, IgG не только по периферии капиллярных петель, но и в просветах капилляров, соответствуя капиллярным тромбам.

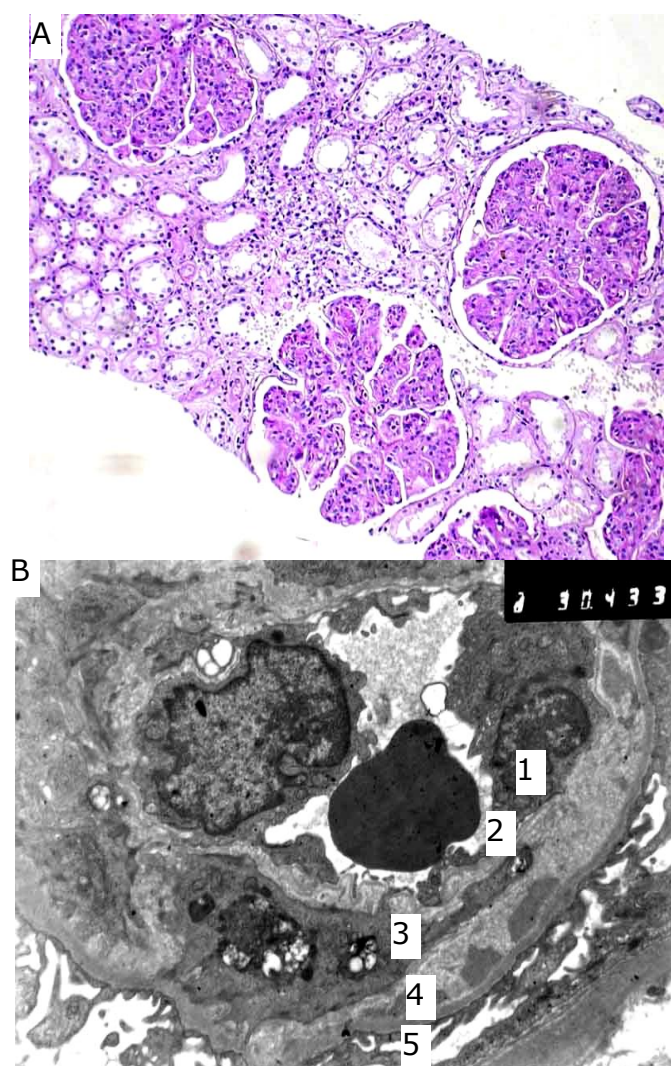
*Клиническая картина.* МПГН проявляется нефритическим синдромом, нефротическим синдромом или их сочетанием. В начале заболевания у трети пациентов имеет место АГ и почечная недостаточность. При этом его бывает трудно отличить от ОПИГН. Но для ОПИГН характерно улучшение течения с купированием основных симптомов нефритического синдрома в течение первых недель. При МПГН I типа симптомы стабильны либо становятся тяжелее. Спонтанных ремиссий заболевания не бывает, оно течет хронически и прогрессирует до развития тХПН в течение 5-10 лет.

*Лечение.* МПГН трудно поддается лечению. Тем не менее при идиопатическом МПГН I типа иммуносупрессивная терапия позволяет замедлить прогрессирование [8]. У детей и подростков длительное лечение ПЗ в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> альтернирующим курсом с последующим медленным снижением дозы с общей максимальной длительностью лечения до 5 лет [8] в ряде случаев приводило к снижению уровня протеинурии и улучшению почечной выживаемости, хотя в последующем не было проведено рандомизированных исследований. У взрослых и детей при МПГН с НС и прогрессирующим снижением СКФ предлагается в качестве индукционной терапии циклофосфамид внутрь или ММФ, в сочетании с низкими дозами ГКС в альтернирующем режиме или ежедневно (KDIGO, 2012). Другими препаратами выбора могут стать ритуксимаб и в меньшей степени ингибиторы кальцинейрина (усиление АГ, более быстрое падение функций почек). В связи с небольшим числом наблюдений выводы в отношении эффективности сделать сложно. Многим пациентам назначается поддерживающая терапия (симптоматическая, диуретическая, антигипертензивная, нефропротективная).

При вторичном МПГН, развивающемся на фоне инфекции (вирусный гепатит В и С), системных заболеваний (криоглобулинемия, СКВ и др.), при опухолевых заболеваниях, гистологические изменения не отличаются от таковых при идиопатическом варианте. В лечении обязательны вышеупомянутые виды поддерживающей терапии в сочетании с лечением пускового фактора развития МПГН – инфекции. При наличии вируса гепатита С применяется комбинированная противовирусная терапия. При этом следует учитывать стадию ХБП, переносимость препаратов пациентами. У пациентов со смешанной криоглобулинемией, ПУ нефротического уровня и снижением СКФ рекомендуется назначать противовирусную терапию в сочетании с плазмаферезом, ритуксимабом или ЦФ в сочетании с пульсами ГКС (KDIGO, 2012).

Ниже проводим историю болезни пациентки, наблюдавшейся с начала болезни до трансплантации почки.

*М., девочка 9 лет, больна 1,5 года, заболевание выявлено случайно при профосмотре – протеинурия, ускоренное СОЭ, с последующим появлением через несколько месяцев отеков, АД 150/80, макрогематурия. При обследовании: СОЭ 46 мм/ч, протеинурия 3,3 г/с, креатинин 110 мкмоль/л, мочевины 13,4 ммоль/л. Получала преднизолон 60 мг/с 6 недель, на фоне которого протеинурия снизилась до 1 г/с. Проведена диагностическая биопсия почки.*



**Рисунок 4.7.** Мембранопролиферативный гломерулонефрит I типа. (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004).

Девочка М., 9 лет, нефротический + нефритический синдром.

А. Дольчатый вид клубочков за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток, увеличения мезангиального матрикса, стаза мононуклеаров и нейтрофилов в просветах капиллярных петель. Световая микроскопия, PAS x100.

В. На ЭМ можно различить пять уровней капиллярной стенки, начиная от просвета капилляра: 1) эндотелиальная клетка; 2) новообразованная ГБМ; 3) цитоплазма мезангиальной клетки; 4) первоначальная ГБМ с субэндотелиальными депозитами; 5) подоциты. Стаз мононуклеаров в просвете капилляра. Электронная микроскопия.

На световой микроскопии: 20 клубочков, все увеличены в размерах, лобулярны (рисунок 4.7А). Гиперклеточность за счет пролиферации мезангиоцитов, эндотелиоцитов и задержки лейкоцитов в петлях клубочков. Стенка капиллярных петель значительно утолщена. Диффузные дегенеративные изменения в канальцах. Легкая фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами. Артерии и артериолы не изменены. При иммунофлюоресцентной микроскопии отмечается выраженное (++++) свечение IgG и C3 вдоль капиллярных петель клубочков гранулярного характера и в мезангии. Электронномикроскопическое исследование выявило множество мезангиальных, субэндотелиальных и немногочисленных интрамембранных депозитов иммунокомплексного типа. Многие субэндотелиальные депозиты в стадии разрешения. На многих участках капиллярных петель отмечается формирование новой базальной мембраны и интерпозиция мезангия (рисунок 4.7В). Значительное увеличение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиоцитов. В капиллярных петлях имеется много лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов.

Морфологическое заключение: Мембранопротролиферативный гломерулонефрит I типа.

Клинико-морфологический диагноз: Стероид-резистентный нефротический синдром с гематурией и артериальной гипертензией с мембранопротролиферативным гломерулонефритом I типа.

Ребенок переведен на терапию альтернирующим курсом преднизолона со снижением до 40 мг/м<sup>2</sup>/48 ч в сочетании с иАПФ, на фоне которой за первые 3,5 года у девочки СКФ оставалась в норме – 101 мл/мин, несмотря на персистирующую протеинурию 1-1,5 г/с.

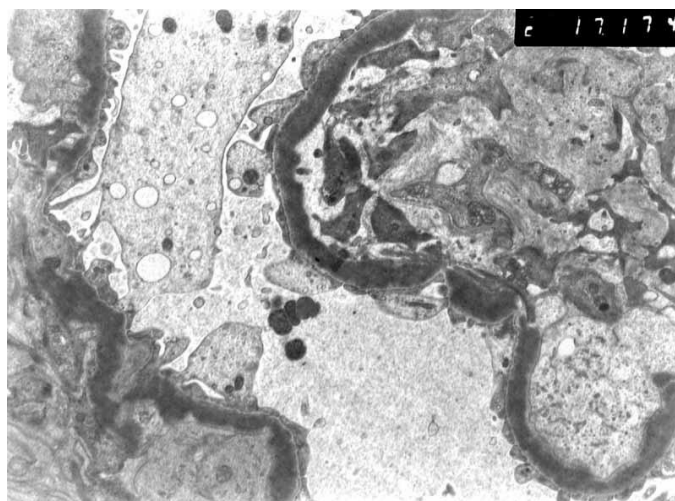
Данный клинический случай демонстрирует влияние на почечную выживаемость длительной терапии преднизолоном в альтернирующем режиме в сочетании с ингибиторами АПФ при мембранопротролиферативном ГН I типа. В последующем, при обострениях нефротического синдрома девочка получала ЦсА, ЦФ, ММФ, но без стойкого эффекта. Через 8 лет от начала заболевания, в связи с развитием терминальной стадии ХБП проведена упреждающая (без диализа) трансплантация почки.

### **Болезнь плотных депозитов**

Болезнь плотных депозитов, выведенная из группы МПГН, является ярким представителем С3-гломерулопатий. БПД – это редкое заболевание, встречающееся преимущественно в детском и юношеском возрастах, независимо от пола. С3-гломерулопатии – это группа заболеваний, характеризующихся отложением исключительно С3 фракции комплемента в клубочках (без иммуноглобулинов), что отражает нарушения регуляции системы комплемента.

При световой микроскопии необязательно обнаружение пролиферации, достаточно наличие утолщения ГБМ и мезангиальная интерпозиция двойных

контуров. При ЭМ картина кардинально отличается от таковой при МПГН I типа. В толще ГБМ отмечается наличие диффузных электронноплотных депозитов по типу «шнуров». ГБМ становится толстой с черным центральным слоем (плотная пластинка). С течением болезни клубочки склерозируются. В тубулоинтерстициальном пространстве могут обнаруживаться атрофия канальцев, фиброз и воспалительные инфильтраты. В отдельных случаях также имеются экстракапиллярные полулуния.



**Рисунок 4.8.** (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004).

Девочка А., 13 лет, нефритический синдром. Болезнь плотных депозитов. Массивные электронноплотные депозиты комплемента С3 в толще ГБМ. Электронная микроскопия.

*Патогенез.* БПД развивается вследствие нарушения регуляции системы комплемента. При этом происходит избыточная активация С3 из-за нарушения активности С3-конвертазы. Активность С3-конвертазы регулируется С3-нефритическим фактором (НФ), являющимся, по сути, аутоантителом IgG с одной стороны и фактором Н с другой. Последний способствует разрушению С3-конвертазы. Присутствие НФ и/или дефицит фактора Н (мутация гена, наличие антител) ведут к неконтрольной активации комплемента по альтернативному пути, с недостаточной его инактивацией. У большинства пациентов с БПД мутации гена, кодирующего фактор Н, может не быть, но минимальные отклонения в концентрации фактора Н могут привести к развитию заболевания. Причины формирования плотных депозитов неясны. НФ обнаруживаются у 55% взрослых и 80% детей с БПД. В то время как атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС) часто наблюдается у людей с дефицитом или нарушением функции фактора Н, такая связь редко имеет место при БПД. Наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы: в патогенезе БПД необходимо наличие метаболитов С3 в результате протеолитического разрушения, которые откладываются в ГБМ. До сих пор непонятно, почему у некоторых пациентов с нерегулируемой активацией комплемента по альтернативному пути развивается БПД, а у других – атипичный ГУС и другие гломерулярные заболевания (МПГН).

*Клиническая картина.* В дебюте БПД клинически не отличается от МПГН I типа. Примерно в половине случаев заболеванию предшествует ОРИ или вакцинация. Всегда имеет место микрогематурия, протеинурия. НС в дебюте заболевания может быть в половине случаев, ассоциируясь с плохим прогнозом. Прогрессирование до тХПН через 10 лет наступает у половины пациентов. У одной пятой пациентов заболевание в начале сопровождается макрогематурией. Иногда имеет место быстро прогрессирующее течение, у некоторых пациентов заболевание претерпевает периоды затишья, однако гипокомplementемия сохраняется всегда. Утяжеление заболевания происходит на фоне инфекций. Помимо поражения почек имеет место комплемент-зависимое поражение других органов (глаза, селезенка, жировая ткань). В базальной мембране сетчатки глаза или синусоидах селезенки, которые как и ГБМ омываются плазмой крови, формируются плотные депозиты. У пациентов БПД нередко обнаруживается парциальная липодистрофия.

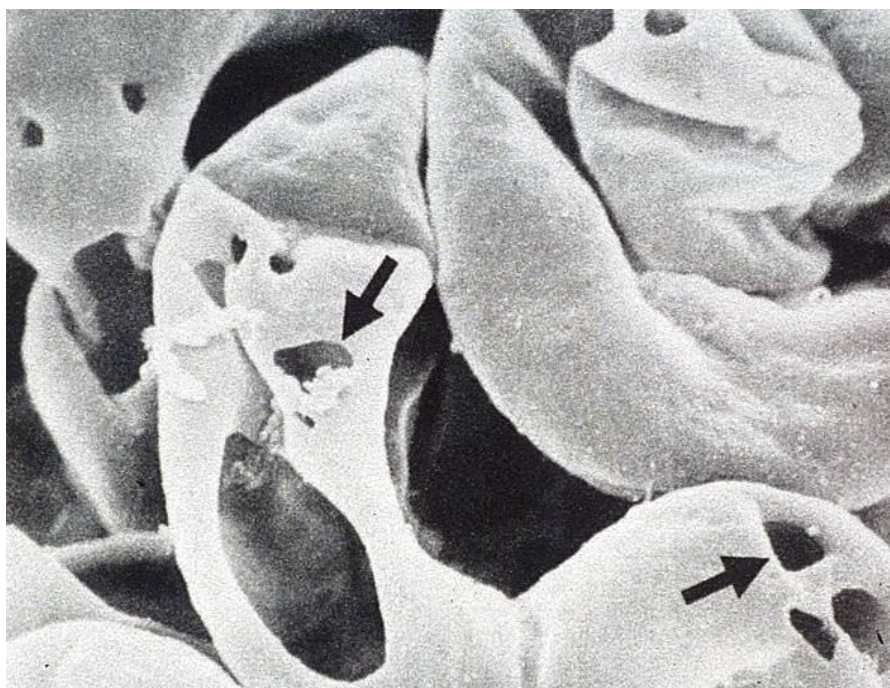
*Диагноз.* Предположить наличие БПД можно на основании ОНС, НС и/или гематурии и протеинурии, при персистирующем снижении уровня СЗ в крови, наличии экстраренальных признаков нарушения регуляции системы комплемента. Тем не менее, диагноз БПД – морфологический, то есть требует проведения биопсии почки и морфологических исследований с включением ЭМ. У пациента и членов семьи проводятся определение концентрации активности фактора Н и др., но только после гистологического подтверждения диагноза.

*Лечение.* Лечение включает нефропротективную терапию. При дефиците фактора Н эффективным может быть его возмещение трансфузией свежезамороженной плазмы. Наличие НФ является показанием для плазмафереза. Иммуносупрессивная терапия (ГКС, ИКН, ММФ) обычно неэффективна, за исключением пульс-терапии МП при сочетании БПД с экстракапиллярной пролиферацией и быстро прогрессирующим течением. Проводится изучение эффективности анти-CD20 антител (ритуксимаб), анти-CD57 антител (экулизумаб). В течение 10 лет у большинства пациентов, включая детей, развивается тХПН. Почти в 100% случаев после трансплантации почки БПД возвращается в трансплантате почки.

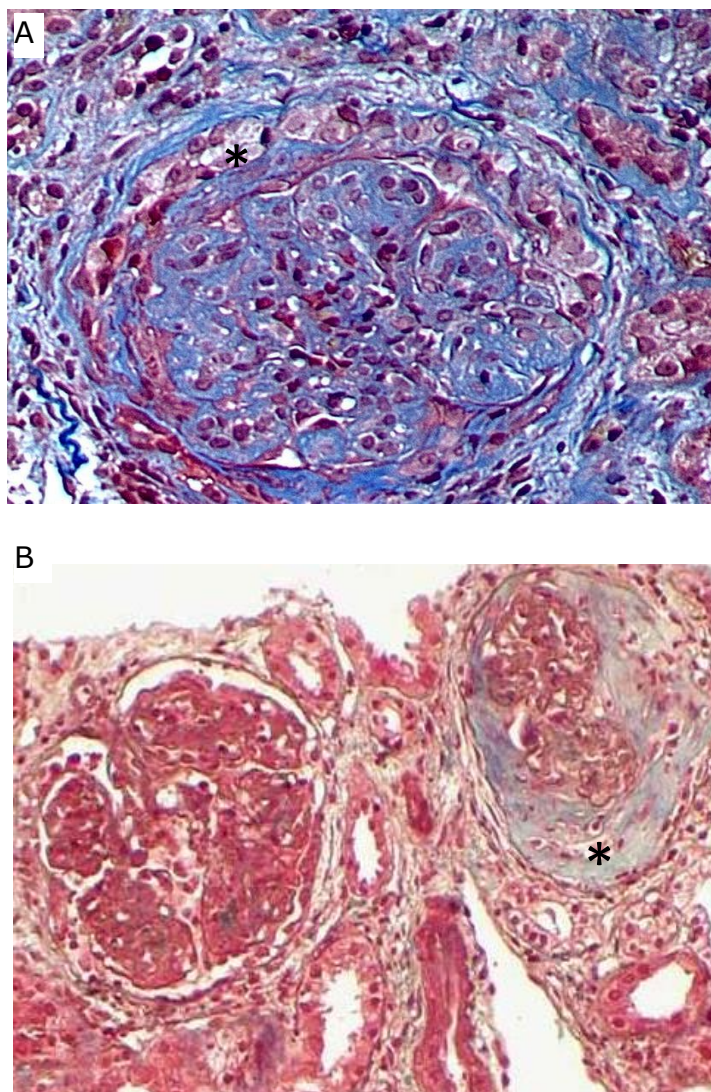
#### **4.5. БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГН (БПГН)**

БПГН является клиническим термином, используемым при быстрой потере почечной функции с прогрессирующим повышением креатинина в течение нескольких дней – недель у пациента с симптомами ГН. БПГН является неотложным состоянием, требующим срочных диагностических и лечебных мероприятий. Морфологической основой БПГН является экстракапиллярный ГН (ЭКГН) [6,9].

*Патогенез и морфология.* При БПГН характерным морфологическим признаком является наличие полулуний более чем в 50% клубочков. При ЭКГН развивается некроз капиллярных петель с поражением всех слоев – эндотелия, ГБМ, подоцитов (рис. 4.9). Это ведет к выходу крови, содержащей фибрин, в полость капсулы Боумена. Происходит реактивная пролиферация клеток париетального эпителия. Пролиферирующие эпителиальные клетки, макрофаги и фибрин образуют феномен полулуний. Полулуния вначале клеточные, а при отсутствии лечения превращаются в фиброзные (рис. 4.10). Из-за коллапса капиллярных петель прекращается фильтрация, которая становится стойкой при превращении клеточных полулуний в фиброзные.



**Рисунок 4.9.** Экстракапиллярный гломерулонефрит. Множественные отверстия в стенке капилляра, через которые кровь выходит в мочевое пространство. Электронная микроскопия (SM Bonsib, *Kidney International* 33:966–966, 1988).



**Рисунок 4.10.** Мальчик К, 6 лет, быстро прогрессирующий нефритический синдром. Экстракапиллярный гломерулонефрит. Иммунокомплексный ЭКГН (на фоне длительной иерсиниозной + листериозной инфекции). Полулуния отмечены черными звездочками.

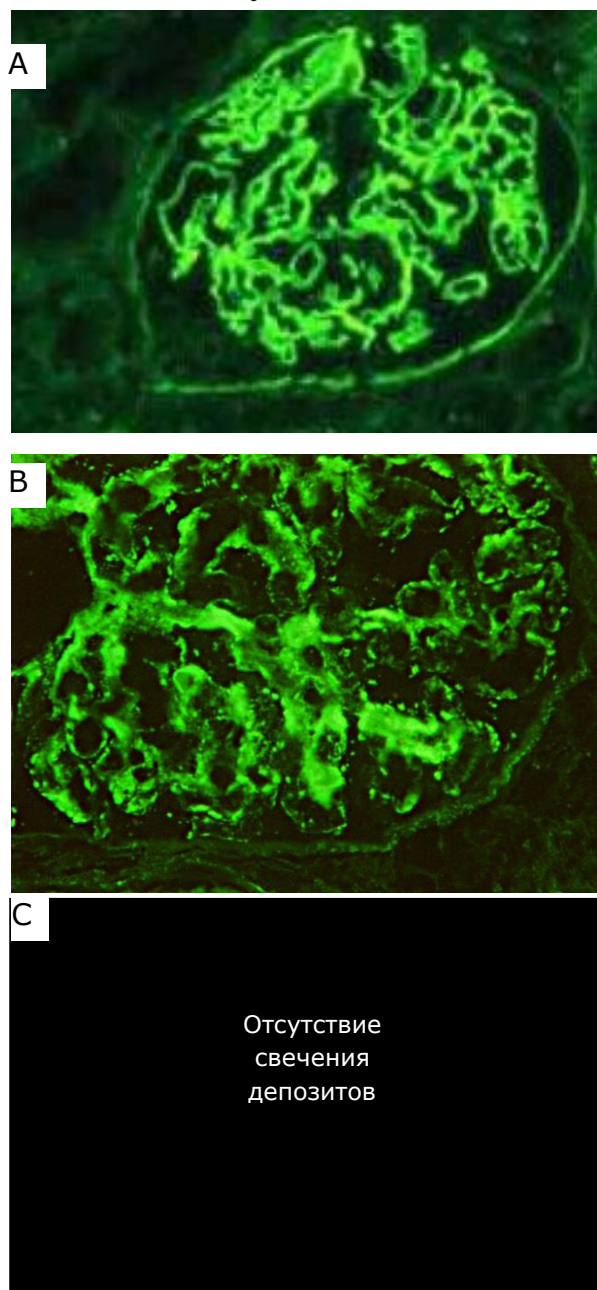
А. Клеточное полулуние с началом фиброза. Трихром по Массону x200;

В. В правом клубочке имеется фиброзное полулуние, коллапс капиллярных петель. Левый клубочек отражает картину мембранопролиферативного гломерулонефрита (так же ассоциированного с инфекцией). Световая микроскопия, Трихром по Массону x100. (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004).

*Иммунопатогенетические типы ЭКГН.* Причиной развития ЭКГН могут быть различные первичные и вторичные ГН. В зависимости от ведущего механизма, изменений в клубочках при иммунофлюоресцентной микроскопии, различают 3 типа ЭКГН:

1. анти-ГБМ болезнь, характерны линейные депозиты IgG вдоль ГБМ, иногда С3 (болезнь Гудпасчера). Составляет 15% всех случаев ЭКГН (рис. 4.11А);

2. иммунокомплексный ЭКГН, характерны гранулярные депозиты IgG, IgM или IgA (в зависимости от лежащего в основе заболевания), С3. Составляет 25% (рис. 4.11В);
3. малоиммунный (пауци-иммунный) ЭКГН, характерно отсутствие депозитов, наблюдается при ANCA-ассоциированных васкулитах (60%) (рис. 4.11С). Малоиммунный ЭКГН встречается чаще в более старшем возрасте, анти ГБМ и иммунокомплексный ЭКГН – в молодом возрасте.



**Рисунок 4.11.** Иммунопатогенетические типы экстракапиллярного ГН, ИФ микроскопия х200. (Jennette JC, Falk RJ AJKD, 1994). А. Анти-ГБМ (болезнь Гудпасчера). Линейное свечение IgG вдоль стенок капилляров клубочков; В. Иммунокомплексный ЭКГН. Гранулярное свечение иммуноглобулинов и С3; С. Малоиммунный ЭКГН. Отсутствие свечения.

*Клиника и диагностика*

БПГН может проявляться ОНС, только протеинурией и гематурией, сочетанием НС и нефритического синдрома. Но общей чертой БПГН является прогрессирующее повышение уровня креатинина и мочевины в крови. Диагноз БПГН устанавливается клинически, ЭКГН – морфологически. Могут иметь место клинические особенности в зависимости от типа ЭКГН, основного заболевания.

Анти-ГБМ БПГН обусловлен повреждающим действием антител на ГБМ. Примером является синдром Гудпасчера, при котором вырабатываются антитела как к ГБМ, так и к БМ альвеол легких. В сыворотке крови определяются высокие титры антител к ГБМ, которые следует контролировать на фоне лечения, перед трансплантацией почки.

Иммунокомплексный БПГН развивается при первичных ГН (IgA-НП, МПГН, ОПИГН) и вторичных ГН на фоне системных заболеваний (НШГ, люпус-нефрит, смешанная криоглобулинемия). Соответственно определяются серологические маркеры СКВ, криоглобулинемии и других системных заболеваний.

Малоиммунный БПГН развивается у пациентов с системными васкулитами – грануломатозе с полиангиитом (ранее – гранулематоз Вегенера), микроскопическом полиангиите и др. Для диагностики основной причины БПГН важно определение двух видов антител к лизосомальным ферментам нейтрофилов. Антитела к миелопероксидазе выявляются в виде перинуклеарного окрашивания нейтрофилов (p-ANCA), тогда как АТ к протеиназе-3 выявляются в виде окрашивания цитоплазмы нейтрофилов (c-ANCA).

*Лечение* БПГН должно начинаться незамедлительно при установлении подобного клинического синдрома. Задержка лечения на несколько дней или больше может привести к катастрофической потере почечной функции и угрожающему жизни состоянию. Морфологический диагноз необходим не только для определения процента клубочков с полулуниями, но и для диагностики основного заболевания и иммунопатологического типа БПГН. Необходимо провести экстренное исследование сыворотки крови на наличие анти-ГБМ антител, ANCA, анти дс-ДНК антител и других маркеров для дифференциальной диагностики. Однако лечение следует начинать до получения результатов диагностических (серологических и морфологических) исследований. Поскольку БПГН является неотложным и потенциально обратимым на фоне адекватной терапии состоянием, рано начатое иммуносупрессивное лечение (до получения результатов морфологического исследования) может улучшить прогноз.

При всех типах БПГН, независимо от этиологии, показано срочное начало лечения пульсами метилпреднизолона (20-30 мг/кг в сутки внутривенно). Также вводится в/в циклофосфамид (400-800 мг) 1 раз в месяц в течение 3-6 месяцев, особенно у пациентов с васкулитом и циркулирующими ANCA. В связи с наличием доказательств хорошего эффекта, от агрессивной пульс-

терапии ГКС и ЦФ при 1 и 3 типах ЭКГН, она, как правило, используется и при 2 типе с идиопатическим БПГН (IgA-НП, МПГН). Но ЦФ безусловно показан при БПГН, развившемся вследствие СКВ и криоглобулинемии. При БПГН с анти-ГБМ-антителами (1 тип) абсолютно показан ежедневный интенсивный плазмаферез для удаления антител. При 2-м типе (иммунокомплексный) плазмаферез (ПФ) показан у пациентов с криоглобулинемией и в некоторых случаях люпус-нефрита (при резистентности к терапии). Так же ПФ проводится при 3-м типе для удаления ANCA. Длительность и интенсивность иммуносупрессивной терапии зависит от основного заболевания, типа и тяжести ЭКГН. Нефропротективная терапия проводится в обязательном порядке постоянно. По показаниям проводится почечная заместительная терапия.

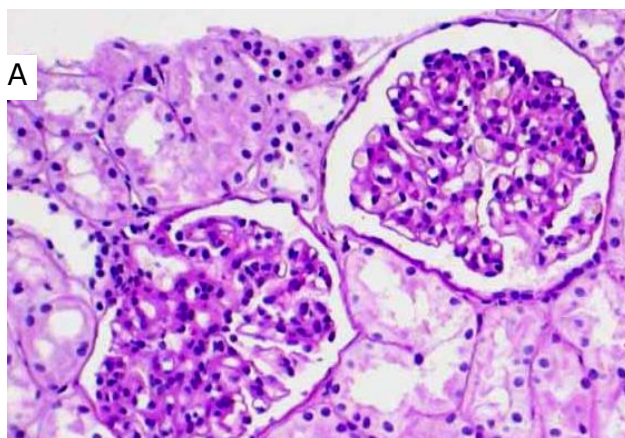
Исход может быть в виде полного обратного развития, ремиссии в случае хронического заболевания или перехода на почечную заместительную терапию (программный диализ и трансплантация почки) при развитии тХПН. Возможен летальный исход при отсутствии лечения вследствие поздней диагностики БПГН с ЭКГН.

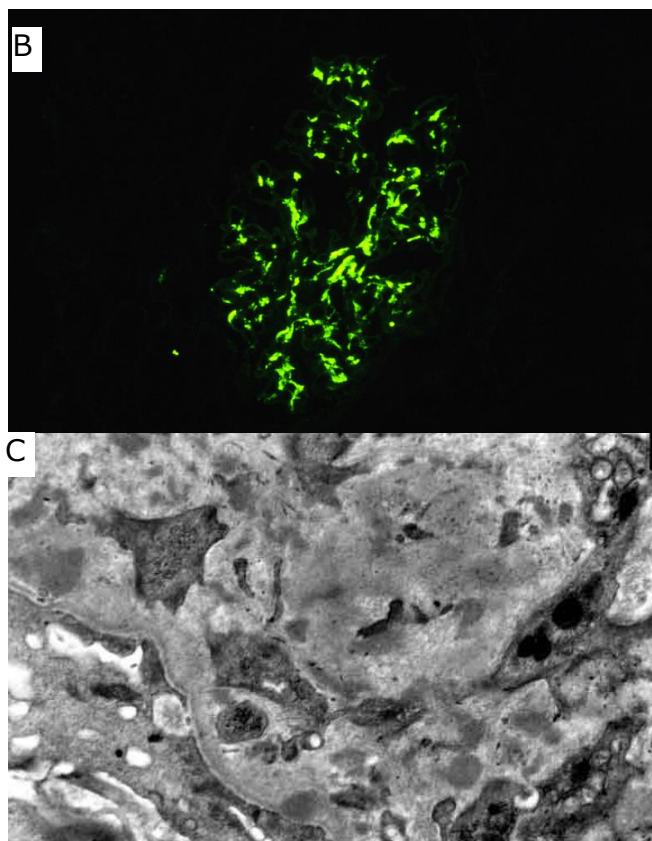
#### **4.6 IgA-НЕФРОПАТИЯ И НЕФРИТ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА**

IgA-нефропатия (IgA-НП) и нефрит Шенлейн-Геноха (НШГ) имеют весьма схожую картину поражения почек с преимущественной мезангиальной пролиферацией, обусловленной отложением иммунных комплексов, содержащих IgA [10,11]. IgA-НП – это распространенная форма гломерулярных заболеваний во всем мире. Впервые она была описана во Франции в 1968 г. доктором Берже среди пациентов с гематурией. Заболевание встречается чаще в Азии и Австралии, редко обнаруживается среди афроамериканцев. Например, в Японии IgA-НП составляет 25-50% среди всех случаев ГН. IgA-НП может развиваться у детей и у взрослых в любом возрасте, однако чаще всего – на второй и третьей декадах жизни, чаще у мужчин. Заболевание носит хронический характер, нередко протекает латентно, постепенно прогрессируя в тХПН. Кроме того, IgA-НП – морфологический диагноз. Поэтому частота обнаружения IgA-НП во многом зависит от доступности биопсии почки и морфологических исследований с включением ИФ, и от показаний к их проведению. В связи с редким проведением биопсии почки при изолированной гематурии, большинство случаев IgA-нефропатий проходят незамеченными. На аутопсийных образцах и биопсиях аллотрансплантатов отложения гломерулярного IgA могут обнаруживаться в 5-20% случаев. В исследовании из Китая среди пациентов с IgA-НП персистирующая в течение 12 лет микрогематурия прекратилась в 14% случаев, менее чем у трети пациентов протеинурия увеличилась до 1 г/сут или снизилась СКФ. Изменения в клубочках, включая IgA, могут пройти спонтанно или после лечения.

*Этиология и патогенез* изучаются интенсивно. Заболеванию предшествуют инфекции, в том числе ОРИ. Обсуждается роль пищевой аллергии (глютен), лекарств и других экзогенных факторов. В патогенезе придается значение аномальному гликозилированию и полимеризации IgA в кровотоке, в то время как в норме IgA находятся в виде димеров. При этом формируются антитела IgG к недостаточно гликозилированному IgA1 с тропностью к мезангиальному отложению. Характерна активация системы комплемента по альтернативному пути. Есть доказательства генетической природы заболевания, имеются семейные случаи [12].

*Морфология.* IgA-НП и НШГ характеризуются выраженными мезангиальными депозитами IgA, так как полимеризованный IgA, в больших количествах образуясь в кровотоке, не может пройти через фильтрационный барьер и накапливается в мезангии. Мезангиальные клетки пролиферируют в ответ на иммунный стимул. Мезангиальная пролиферация определяется при световой микроскопии, PAS-реакции. Сам же диагноз выставляется только при наличии ИФ, на которой выявляется свечение IgA в области мезангия. При НШГ, который также характеризуется отложением IgA в клубочках, депозиты обнаруживаются не только в мезангии, но и по периферии капиллярных петель. Местам отложений IgA соответствует также и свечение С3. Нередки полулуния разного возраста, но они носят очаговый характер и характеризуются свечением фибрина. Как исход мезангиальной и экстракапиллярной пролиферации в клубочках также встречаются участки сегментарного склероза. Изменения при IgA-НП подразделяются согласно Оксфордской классификации (Cattran D *et al.* 2009) [12]. Было принято решение, что наличие клеточных полулуний менее чем в половине клубочков у стабильных пациентов не должно быть обязательным показанием к ИСТ, так как симптоматическая терапия может сама привести к исчезновению клеточных полулуний. Таким образом, диагноз IgA-нефропатии выставляется на основании свечения IgA в клубочках (рис. 4.12). При световой микроскопии изменения в клубочках разнообразны – от незначительного отложения иммунных комплексов и расширения мезангиального матрикса до клеточных и фиброзных полулуний и тотального гломерулосклероза.





**Рисунок 4.12.** IgA-нефропатия. А – Девушка А., 17 лет, изолированная гематурия и протеинурия. Умеренная пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса. Световая микроскопия, PAS x200 (Микрофотография – А.Е.Наушабаева, 2008); В – Выраженное свечение IgA в мезангии клубочка. ИФ микроскопия x200 (с разрешения Артура Козна); С – Множественные мезангиальные и парамезангиальные депозиты. Электронная микроскопия. (Микрофотография – А.В.Суханов, Москва, 2004).

*Клиническая картина.* При IgA-НП могут встречаться все синдромы гломерулярного поражения: изолированная гематурия и/или протеинурия, ОНС, НС и быстро прогрессирующий нефритический синдром. Это обусловлено многообразием морфологической картины при световой микроскопии. Первичная IgA-НП чаще всего проявляется повторными эпизодами макрогематурии на фоне персистирующей микрогематурии или ее отсутствия. Эти эпизоды называются синфарингитными, то есть развиваются на фоне или сразу после ОРИ. Уровень IgA в сыворотке крови не несет диагностического значения, так как он может быть повышен в 35-50% случаев. Уровень комплемента в крови обычно в норме. При наличии полулуний более чем в половине клубочков может иметь место БПГН. Степень протеинурии является одним из самых надежных предикторов IgA-НП. Чем больше ПУ, тем быстрее прогрессирование до тХПН. В разных исследованиях установлено, что уровень протеинурии выше 0.5-1 г/сут, увеличивает риск развития почечной недостаточности. Неконтролируемая АГ добавляет тяжести к течению заболевания. Третий постоянный риск – это сниженная СКФ. Прогноз по почечной выживаемости хуже у пациентов с ожирением, при этом

нехирургическое снижение веса может привести к уменьшению протеинурии. В редких случаях может наблюдаться обратимая ОПН в сочетании с эпизодами макрогематурии вследствие закупорки канальцев эритроцитарными цилиндрами.

*Течение* IgA-НП – медленно прогрессирующее. Около 25% пациентов нуждаются в почечной заместительной терапии через 10 лет от начала заболевания. Факторами риска прогрессирования являются АГ, протеинурия >1 г/с, мужской пол, персистирующая микрогематурия. При эпизодах макрогематурии без протеинурии прогноз лучше.

*Лечение.* Большинство детей и взрослых с IgA-НП при отсутствии или минимальной протеинурии не нуждаются в терапии. На фоне применения рыбьего жира (эйкозапентаеновая кислота) при длительном наблюдении функции почек сохранялись лучше, протеинурия уменьшалась на 75%. KDIGO (2012) рыбий жир включен в рекомендации по лечению IgA-НП [8].

При протеинурии 0.5-1 г/сут рекомендуется проведение постоянной нефропротективной терапии иАПФ или БРА, которая считается основным для замедления течения IgA-НП. Ее целью является снижение уровня протеинурии до минимального. Целевым АД считается <130/80 мм.рт.ст. при протеинурии менее 1 г/сут и <125/75 мм.рт.ст. при протеинурии более 1 г/сут [8, 12].

Антитромбоцитарные и антикоагуляционные лекарства, из-за отсутствия доказательной базы, не включены в рекомендации KDIGO 2012.

Тонзилэктомия при прогрессирующей IgA-НП рекомендуется в Японии на основании ретроспективных данных. Есть наблюдения, когда в случаях рецидивирующего IgA-НП тонзилэктомия привела к снижению ПУ. В сочетании с ИСТ она приводила к более эффективной индукции ремиссии протеинурии и/или гематурии, чем при применении только ИСТ. Тонзиллэктомия рекомендуется только при наличии четкой связи между приступами тонзиллита и эпизодами макрогематурии, так как она может способствовать урежению эпизодов макрогематурии у некоторых пациентов, у которых миндалины являются явным очагом рецидивирующей инфекции.

Пациентам с протеинурией и СКФ выше 50 мл/мин, помимо комплексной симптоматической терапии, показан 6-месячный курс ГКС, так как он приводит к снижению ПУ и риска развития тХПН. Малые дозы кортикостероидов (20 мг/день с уменьшением в течение 2 лет) оказались неэффективными. В ретроспективном анализе пульс-терапия ГКС так же, как и терапия иАПФ, независимо снижала прогрессирование заболевания. В исследовании STOP-IgAN на фоне блокады РААС на максимальных антипротеинурических дозах в течение 6 месяцев ПУ снизилась до менее чем 0,75 г/сут у большинства пациентов. Поэтому для начала у пациентов с IgA-НП с высоким риском прогрессирования следует оптимизировать симптоматическую терапию (максимально переносимая доза иАПФ). Если этого оказывается недостаточно для снижения протеинурии ниже 1 г/день, пациентам назначается 6-месячный курс ГКС при СКФ выше 50 мл/мин.

При быстро прогрессирующем течении с наличием полулуний проводится терапия ГКС в сочетании с циклофосфамидом в течение минимум полугода.

У пациентов с НС и гистологическими признаками минимальных изменений и наличием депозитов IgA рекомендуется лечение, аналогичное таковому, как при БМИ [8].

Также исследуется эффективность ММФ у пациентов с IgA-нефропатией высокого риска в разных странах. По результатам работ, опубликованных в Китае, при приеме 1-1,5 г/день ММФ в течение 12 месяцев, наблюдали снижение протеинурии до 0,5-0,75 г/день, что значительно было лучше по сравнению с высокими дозами перорального преднизона. В исследованиях на европейской популяции влияния на протеинурию не установлено, несмотря на аналогичный дизайн. Поэтому на данном этапе разумным является применение ММФ только у пациентов азиатского происхождения при отсутствии эффекта симптоматической терапии и/или ГКС, или проблематичности использования ГКС вследствие сопутствующих заболеваний либо побочных эффектов. Если ММФ используется у пациентов с IgA-НП со сниженной СКФ, следует проводить профилактику пневмоцистной пневмонии (описаны несколько летальных случаев у пациентов в Китае).

Ни циклоспорин А, ни такролимус, ни сиролимус не предотвращают возврат IgA-НП в трансплантированных почках.

### **Пурпура Шенлейн-Геноха**

Пурпура Шенлейн-Геноха (ШГ) – это васкулит сосудов мелкого калибра, клиническими проявлениями которого является геморрагическая сыпь, артриты, боли в животе и ГН. ГН отмечается в 25-50% случаев пурпуры ШГ. IgA-НП и нефрит Ш-Г (НШГ) тесно связаны патогенетически в связи с продукцией аномального IgA. Описано одновременное развитие IgA-НП у сибсов и обоих заболеваний у одного пациента. В связи с большим гистологическим сходством почечных изменений НШГ нередко считают системным вариантом IgA-НП. Однако в отличие от IgA-НП, НШГ является заболеванием больше детского возраста, характеризуется системными проявлениями (геморрагическая сыпь, боли в животе, суставах). Взрослые болеют редко, у них пол значения не имеет. Более тяжелые варианты НШГ отмечаются у мальчиков, НШГ протекает чаще в виде транзиторной гематурии.

*Патогенез.* Так же, как и при IgA-НП, отмечается патологический процесс гликозилирования IgA. Большинство иммунных депозитов в почках содержат полимерный IgA. Повышенный синтез этого иммуноглобулина, происходит, предположительно в слизистых оболочках, и его замедленный клиренс ответственен за образование иммунных комплексов, содержащих IgA. Клинически отмечена связь заболевания с отдельными инфекциями (ОРИ, корь, краснуха, бактерии и др.), приемом медикаментов (ванкомицин, ранитидин и др.) и другими факторами (опухоли, пищевая аллергия и др.). Однако ни один экзогенный антиген не идентифицирован ни в циркулирующих иммунных

комплексах (ЦИК), ни в мезангиуме почек больных нефритом ШГ. Морфологически нередко можно обнаружить полулуния.

*Клиническая картина.* Наиболее частым вариантом манифестации нефрита ШГ является небольшая протеинурия в сочетании с микрогематурией. Реже отмечается макрогематурия. Возможна манифестация с клиникой БПГН. В тяжелых случаях развивается нефритический синдром, который в отдельных случаях может сочетаться с НС и прогрессировать до почечной недостаточности. Следует учесть, что гипопроteinемия частично может быть результатом энтеральных потерь белка.

*Диагностика.* В связи с типичными экстраренальными проявлениями заболевания для установления диагноза нефрита ШГ нет необходимости в проведении нефробиопсии, за исключением тяжелых случаев, особенно БПГН.

*Терапия.* Терапия проводится на основании тех же критериев, что и при IgA-НП. Возможны рецидивы в трансплантате с последующей его потерей, чаще в случае живой родственной трансплантации.

IgA-НП и другие заболевания, протекающие с гематурией, требуют проведения дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями.

#### **Контрольные тесты по главе 4**

1. У ребенка, 6 лет, диагностирован идиопатический стероид-резистентный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Какой препарат будет наиболее эффективным в лечении?
  - 1) преднизолон
  - 2) азатиоприн
  - 3) циклоспорин А
  - 4) циклофосфамид
  - 5) мофетила микофенолат
2. У больного имеется нефрит Шенлейн-Геноха. Какая морфологическая основа поражения почек характерна для этой патологии?
  - 1) IgA-нефропатия
  - 2) минимальные изменения
  - 3) мембранопролиферативный ГН
  - 4) фокально-сегментарный гломерулосклероз
  - 5) мезангиопротиферативный ГН с депозитами IgM
3. У больного с нефротическим проведено биопсия почки. Морфология: при световой микроскопии – участки склероза и сегментарный коллапс в некоторых капиллярных петлях клубочков; иммунофлюоресценция – IgM и C3 депозиты в участках склероза клубочка; электронная микроскопия – фокальное сглаживание ножек подоцитов, в некоторых местах подоциты отсутствуют, оголение ГБМ. Какой морфологический вариант ГН у этого пациента?

- 1) мезангиопролиферативный гломерулонефрит
  - 2) фокально-сегментарный гломерулосклероз
  - 3) мембранозная нефропатия
  - 4) минимальные изменения
  - 5) экстракапиллярный ГН
4. Пациент, 58 лет, госпитализирован в стационар с острым нефритическим синдромом и ОПН. В анамнезе: бронхиальная астма более 30 лет. Лабораторно: гиперэозинофилия, р-ANCA+, микроскопия осадка мочи выявила эритроцитарные цилиндры. Ваш предположительный диагноз:
- 1) ГУС
  - 2) легочное сердце
  - 3) синдром Гудпасчера
  - 4) узелковый полиангиит
  - 5) эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
5. Мальчик 12 лет, поступил в клинику с жалобами на головную боль, отеки век и ног. При осмотре: небольшие отеки век и нижних конечностей, АД 160/90 мм рт.ст. Лабораторно: в крови СОЭ 40 мм/ч, общий белок 60 г/л, креатинин 150 мкмоль/л, мочевины 10 ммоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л; в моче белок 2 г/л, эритроциты в большом количестве в п/зр, лейкоциты 2-3 в п/з. В контрольных анализах крови креатинин вырос – 300 мкмоль/л, мочевины до 16 ммоль/л, общий белок 56 г/л., в моче белок 2,2 г/л, эритроциты в большом количестве.
- Какой морфологический вариант гломерулопатии надо исключить?
- 1) экстракапиллярный ГН
  - 2) минимальные изменения
  - 3) мембранозный гломерулонефрит
  - 4) фокально-сегментарный гломерулосклероз
  - 5) мезангиопролиферативный гломерулонефрит

## ГЛАВА 5. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Различные генетические нарушения структурных компонентов ГБМ (коллаген IV типа, ламинин и др.) могут привести к развитию гломерулярных заболеваний. Коллаген IV типа включает 6 альфа-цепей, кодирующихся различными генами, находящихся на трех хромосомах. Почки поражаются и при других генетических заболеваниях с системными проявлениями (болезнь Фабри) и синдромах, проявляющихся врожденным нефротическим синдромом. Семейные формы гломерулярного проявления наблюдаются при амилоидозах (глава 9).

### 5.1. Синдром Альпорта, болезнь коллагена IV типа

Синдром Альпорта (СА) – это наследственное нарушение коллагена IV типа, характеризующееся сочетанием прогрессирующего гематурического нефрита с изменениями в ультраструктуре ГБМ и нейросенсорной потерей слуха [6, 7]. При этом синдроме также часто встречаются расстройства зрения. Микрогематурия, выявленная в ранние сроки жизни, является постоянным характерным признаком болезни.

Повторяющиеся эпизоды макрогематурии наблюдаются примерно у 60% пациентов в возрасте до 16 лет, но достаточно редки у взрослых. Со временем присоединяется протеинурия и заболевание прогрессирует с возрастом, в зависимости от пола пациента и типа наследования заболевания. АГ является поздним признаком.

Двухсторонняя нейросенсорная тугоухость, поражающая слух высокой и средней частоты, является прогрессирующей у детей, но может выявиться позже. Есть сообщения о нескольких типах зрительных расстройств, также прогрессирующих с возрастом. Передний лентиконус – это конусообразное выпячивание передней части хрусталика. На сетчатке глаза появляются пятна желтоватого цвета, протекающие бессимптомно. Оба типа поражения специфичны и наблюдаются примерно у трети пациентов. Также есть сообщения о наличии у пациентов с СА рецидивирующих эрозий роговицы.

*Морфология.* При световой микроскопии почечная ткань, полученная на ранних стадиях СА, выглядит нормальной. Фокальное и сегментарное утолщения капиллярных стенок клубочков, лучше выявляемые при окрашивании серебром, становятся видимыми при прогрессировании болезни. Они сочетаются с неспецифическими тубулярными поражениями и интерстициальным фиброзом. Стандартная иммунофлюоресценция, как правило, дает отрицательный результат. Однако могут обнаруживаться слабые и/или фокальные отложения иммуноглобулинов классов G и M и/или фракция комплемента C3. Основные повреждения выявляются ультраструктурным методом. Они характеризуются утолщением ГБМ (до 800—1200нм) с

расщеплением и фрагментацией lamina densa на несколько волокон, образующих сеть наподобие корзины. Изменения ГБМ могут быть фрагментарными (неоднородными), чередующимися с участками нормальной или уменьшенной толщины. В целом, наиболее выраженной чертой у детей является неравномерное чередование очень толстых и очень тонких участков ГБМ. Диффузное истончение ГБМ обнаруживается примерно у 20% пациентов с СА.

На генетическом уровне СА - гетерогенное заболевание: мутации COL4A5 на X-хромосоме связаны с X-сцепленным СА, в то время как мутации COL4A3 или COL4A4 на 2-й хромосоме связаны с аутосомными формами болезни [6].

### **Х-сцепленный синдром Альпорта.**

*Клинические симптомы.* Х-сцепленный вариант – самая частая форма СА, характеризуется более тяжелым течением заболевания у пациентов мужского пола, чем у пациенток женского пола, и отсутствием передачи по мужской линии. Наличие гематурии – необходимый критерий для диагностики. Протеинурия постепенно нарастает с возрастом и впоследствии может привести к развитию нефротического синдрома. У всех пациентов мужского пола заболевание прогрессирует до терминальной стадии болезни почек. Существуют два типа СА - ювенильный, при котором тХПН развивается примерно в возрасте 20 лет у мужчин с передачей болезни со стороны матери, и взрослый, характеризующийся более вариабельным течением и развитием тХПН в возрасте около 40 лет. У гетерозиготных лиц женского пола гематурия обнаруживается только во взрослом возрасте. Она отсутствует менее чем у 10% женщин (носителей). Риск развития тХПН у женщин в возрасте до 40 лет составляет около 10-12% (против 90% у мужчин), но возрастает после 60 лет. У большинства гетерозигот никогда не развивается тХПН. Двухсторонняя нейросенсорная тугоухость прогрессирует у большинства пациентов мужского и у некоторых представительниц женского пола. Изменения органа зрения, передний лентиконус и/или перимакулярные пятна наблюдаются у 1/3 пациентов. В семьях с СА у женщин может встречаться диффузный эзофагеальный лейомиоматоз, также включающий поражение трахеобронхиального дерева и генитального тракта женщин и иногда врожденную катаракту.

*Молекулярная генетика* позволила установить особенности мутаций в гене COL4A5. Они обуславливают различия в клинических проявлениях, течении и прогнозе [6].

### **Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта**

Синдром Альпорта наследуется аутосомно-рецессивным способом примерно у 15% пораженных семей Европы. Этот тип наследования чаще встречается в странах с более высоким уровнем близкородственных браков.

Клинические симптомы и изменения ультраструктур идентичны тем, которые наблюдаются при X-сцепленном СА. Однако некоторые признаки четко указывают на рецессивное наследование: родственные браки, тяжелое течение болезни у пациентов женского пола, отсутствие тяжелого заболевания у родителей, микрогематурия у отца. Болезнь, как правило, рано прогрессирует до тХПН, почти обязательно встречаются нарушения слуха, не всегда – поражения органа зрения.

Среди гетерозигот отмечается постоянная или интермиттирующая микрогематурия.

### **Аутосомно-доминантный синдром Альпорта**

Аутосомно-доминантное наследование, характеризующееся передачей по мужской линии, встречается редко. Клинический фенотип одинаков для мужчин и женщин. Течение более легкое, чем при X-сцепленной форме, с поздним и непостоянным прогрессированием до развития тХПН и потерей слуха. Гетерозиготные мутации в генах COL4A3 или COL4A4 были выявлены в некоторых семьях [6].

**Диагностика и лечение синдрома Альпорта.** Диагностика СА и определение типа наследования важны для терапевтического ведения, прогноза и медико-генетического консультирования пациентов и их семей. Вопрос легко решается, если гематурия сочетается с глухотой или поражениями глаз и если наследственный анамнез достаточно информативен для установления типа наследования. Каждая случайно обнаруженная гематурия требует обследования других членов семьи. Раннее начало гематурии и определение нейросенсорной тугоухости, лентиконуса или макулопатии при тщательном обследовании может сориентировать в отношении СА, но тип наследования остается неопределенным. Определение мутаций в генах COL4A5, COL4A3 или COL4A4 имеет решающее значение для диагностики заболевания, но молекулярный анализ – процедура дорогостоящая и требующая больших временных затрат из-за крупного размера гена коллагена IV типа и большого разнообразия мутаций.

Важно рано отдифференцировать синдром Альпорта от болезни тонких базальных мембран (БТБМ). Лучше всего это сделать на основании данных семейного анамнеза: наличие в семье взрослых мужчин старше 35 лет с гематурией и сохранными почечными функциями с высокой вероятностью позволяет остановиться на диагнозе БТБМ.

В отсутствие тугоухости диагностика достаточно сложна: если сделать почечную биопсию слишком рано (до 6 лет), можно не увидеть характерных для синдрома Альпорта изменений, которые разовьются позже, да и электронная микроскопия доступна не везде. В связи с этим перспективным является внедрение иммуногистохимического метода определения экспрессии различных цепей коллагена IV типа в почечной ткани или в коже.

Спорадическая гематурия с протеинурией, обнаруживаемая при отсутствии экстраренальных проявлений, является поводом к проведению почечной биопсии, позволяющей исключить другие гематурические гломерулопатии (IgA-нефропатия и др). Прогрессирование до терминальной стадии болезни почек неминуемо при X- сцепленной форме СА у мужчин и у всех пациентов с аутосомно-рецессивным СА. К настоящему времени специфического лечения не существует. Основное лечение – блокада ренин-ангиотензиновой системы для уменьшения протеинурии и возможного замедления прогрессирования. Трансплантация почек приводит к удовлетворительным результатам, однако около 2,5% всех пациентов с СА развивают анти-ГБМ гломерулонефрит вследствие образования антител к «другой» ГБМ донора, что ведет к отторжению трансплантата.

### **Синдром Пирсона**

Развитие синдрома Пирсона сопровождается также нарушениями синтеза ГБМ. Клинически заболевание проявляется врожденным НС в сочетании с задержкой умственного развития, патологией глаз и ранним развитием терминальной почечной недостаточности. Связан с мутацией гена LAMB2, кодирующего  $\beta$ 2-цепь ламинина. Наследование аутосомно-рецессивное [6].

### **Синдром ногтевых пластинок-надколенника (Nail-patella)**

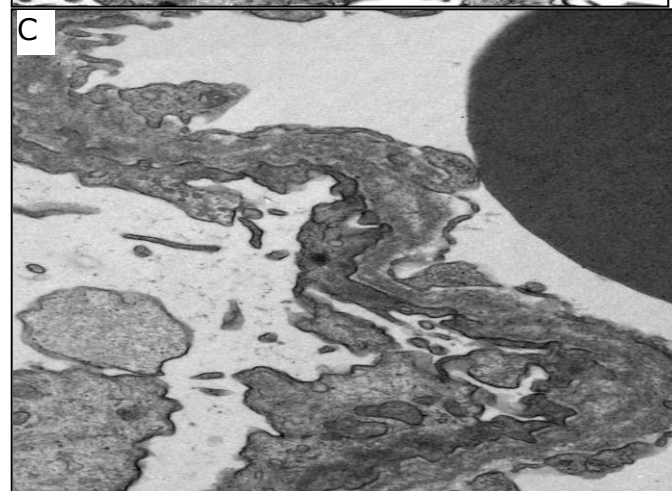
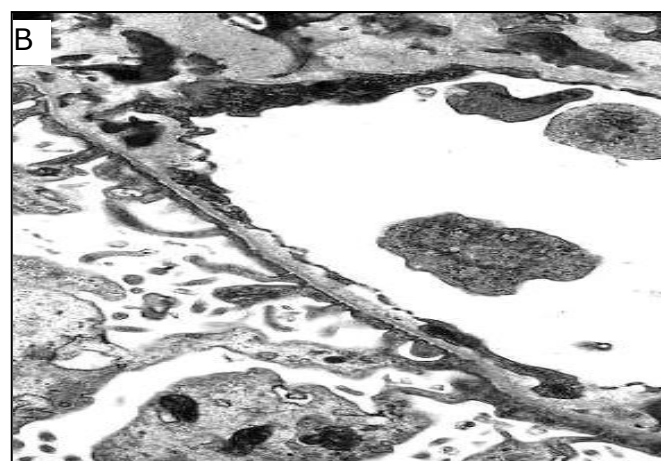
Синдром ногтевых пластинок-надколенника или наследственная остеоониходисплазия – это редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сочетанием гипоплазии или дисплазии ногтя, гипоплазии или аплазии коленной чашечки и другими аномалиями костей. Обусловлен мутацией белка, отвечающего за конечности, с наличием изменений в ГБМ. Иногда проявляется преимущественно почечными симптомами: протеинурией, НС с или без гематурии, при отсутствии скелетных поражений. Прогноз заболевания зависит от наличия и выраженности поражения почек, которое наблюдается у 30-40% пациентов. Прогрессирование до тХПН встречается в детстве или во взрослом возрасте [6].

## **5.2. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ГЕМАТУРИЯ**

### **Болезнь тонких базальных мембран**

При доброкачественной семейной гематурии или болезни тонких базальных мембран (БТБМ) изолированная гематурия, как правило, микрогематурия, является единственным симптомом. Прогрессирования заболевания до почечной недостаточности не наблюдается. При световой микроскопии почечная ткань нормальная, а при электронной микроскопии можно увидеть фокальное или диффузное истончение ГБМ (рис. 5.1). БТБМ передается по аутосомно-доминантному типу. Гетерозиготные мутации в генах COL4A3 или COL4A4 были обнаружены в некоторых семьях, то есть, в этих семьях данное

«нетяжелое нарушение» представляет гетерозиготный статус аутосомно-рецессивного СА. Это открытие также показывает широкий спектр фенотипов, связанных с мутациями в генах COL4A3 и COL4A4 — от изолированной гематурии до тХПН. С практической точки зрения, у маленьких детей со спорадической гематурией точная постановка диагноза может быть затруднена, если выявляется диффузное истончение ГБМ. В этой ситуации хорошим альтернативным методом диагностики может быть биопсия кожи для определения экспрессии цепей коллагена IV типа.



**Рисунок 5.1.** Наследственные заболевания ГБМ. Электронная микроскопия. (С разрешения Артура Коэна, 2014). А – ГБМ в норме. Отчетливо видна трехслойная структура. В – Болезнь тонких базальных мембран. Структура ГБМ сохранена, единственным изменением является ее истончение в 2 и более раз по сравнению с нормой; С – Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Утолщение и расщепление ГБМ с нечетким внутренним и внешним контурами, отсутствие нормальной структуры ГБМ.

### **5.3. ВРОЖДЕННЫЙ И ИНФАНТИЛЬНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Семейный (генетический) нефротический синдром** связан с наличием генных мутаций преимущественно рецессивного характера. Как правило, данные мутации ведут к нарушению биосинтеза и экспрессии белков, формирующих щелевую диафрагму между малыми отростками подоцитов, что ведет к их расплавлению и нарушению. Наиболее изучены мутации NPHS1 (врожденный нефротический синдром финского типа – нарушение синтеза нефрина) и NPHS2 (семейный аутосомно-рецессивный стероидрезистентный нефротический синдром – нарушение синтеза подоцина) [6, 7].

Другим видом мутаций, приводящих к нефротическому синдрому (НС), являются мутации гена WT-1.

**Врожденный НС финского типа** — заболевание аутосомно-рецессивной природы, детально описан на примере финской популяции, где преобладают две основные разновидности мутаций нефрина - fin-major и fin minor в гене нефрина, расположенном на 19-й хромосоме. Имеются многочисленные описания случаев этого заболевания у лиц других национальностей, однако в нефинской популяции за его развитие ответственны другие мутации спонтанного типа, которых описано более 60.

*Клиника.* При рождении ребенка с НС финского типа обращает на себя внимание значительное увеличение массы плаценты. В период беременности можно зафиксировать, повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина в крови матери. Все признаки нефротического синдрома, появляются с рождения или первых дней жизни. Заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим снижением почечных функций с развитием тХПН в среднем к 3-4-м годам. Морфологически характерно резко выраженное и распространенное расширение канальцев. Клубочки могут выглядеть интактно или иметь умеренные признаки уплотнения мезангиальных структур с последующим формированием склероза. Иммунофлюоресцентное исследование малоинформативно, на электронной микроскопии обнаруживается диффузное расплавление малых ножек подоцитов.

*Диагностика* врожденного НС финского типа базируется на клинических данных, семейном анамнезе и обнаружении известных генных мутаций. Биопсия почки рекомендуется на 2-3-м месяце жизни. В более ранние сроки патогномичные изменения могут быть не выражены. Необходимо исключить

врожденный сифилис и ЦМВ-инфекцию как причины врожденного или инфантильного НС.

*Лечение.* Проводится постоянное восполнение потери белка с мочой путем инфузий 20% раствора альбумина и высокобелковой диеты. Для лечения отеков применяется фуросемид. В тяжелых случаях выполняется односторонняя нефрэктомия или проводится так называемая фармакологическая нефрэктомия путем назначения высоких доз индометацина и ингибиторов АПФ (иАПФ). По мере прогрессирования болезни может понадобиться комбинированное антигипертензивное лечение (иАПФ, антагонисты кальция) и диализ.

В связи с постоянной потерей белка, развивается белково- энергетическая недостаточность, возрастает опасность инфекций. Возможно проведение двухсторонней нефрэктомии в возрасте около 6 месяцев с началом диализной терапии, проводимой до выполнения трансплантации почки.

Возврата болезни после трансплантации не происходит, однако описаны случаи развития аутоиммунного нефрита вследствие формирования организмом реципиента антител к нефрину.

*При семейном стероид-резистентном НС* с нарушениями NPHS2 ген подоцина расположен на 1-й хромосоме. Известно более 30 мутаций этого гена, приводящих к развитию семейного стероидрезистентного НС. Некоторые мутации сопровождаются дебютом НС на первом году жизни и другие НС в подростковом или взрослом периоде жизни. Хотя ФСГС типичен для НС, связанного с мутацией подоцина, на ранних стадиях болезни могут выявляться минимальные изменения в гломерулах, как правило, без свечения иммуноглобулинов или комплемента.

У пациентов с мутациями NPHS2 иммуносупрессивная терапия, не применяется. Предпочтение отдается ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов АТ II. Возврат в трансплантированную почку происходит редко. При этом эффективны бывают циклофосфамид, стероиды и плазмаферез, хотя антител к подоцину не выявляют. Семьи со случаями аутосомно-рецессивного НС подлежат медико-генетическому консультированию.

Мутации гена WT-1 могут являться причиной синдрома **Denys-Drash**, проявляющегося ранним началом и быстрым прогрессированием НС. Болезнь часто сочетается с мужским псевдогермафродитизмом и опухолью Вильмса, однако возможно развитие неполных вариантов синдрома. Морфологической основой синдрома Denys-Drash служит диффузный мезангиальный склероз. Дифференциальный диагноз, исходя из морфологических особенностей, может проводиться с диффузным мезангиальным склерозом на фоне врожденной ЦМВ-инфекции. Иммуносупрессивная терапия не показана, возврата НС в трансплантированной почке не происходит.

Другим заболеванием, связанным с мутацией WT1, является **синдром Fraiser**, также проявляющийся НС, но с более поздним дебютом и не столь быстрым прогрессированием. Также характерно сочетание с мужским псевдогермафродитизмом. Изменения в почках представлены ФСГС,

резистентным к стероидам и иммунодепрессантам. Больным выполняются гонадэктомия и пластика с формированием женских фенотипических признаков.

НС может быть составной частью симптомокомплекса различных генетических заболеваний. К ним относятся различные синдромы (Charcot-Marie-Tooth, Schimke, Galloway-Mowat, Pierson и др) (А.Н. Цыгин, 2010), при которых развивается НС и терминальная ХПН в сочетании с аномалиями ЦНС, скелета или с глазными нарушениями.

Семейные случаи НС могут быть связаны также с амилоидозом почек на фоне периодической болезни или других вариантов амилоидоза генетической природы. Описано около 30 семей с аутосомно-доминантным НС, связанным с мутацией подоцитарного белка  $\alpha$ -актина, ген которого располагается на 19-й хромосоме. Заболевание при этом дебютирует в возрасте 30-40 лет с дальнейшим прогрессированием. На сегодняшний день известно около 90 различных подоцитарных белков, поэтому не исключено открытие новых видов мутаций, ответственных за развитие семейных случаев НС.

Таким образом, если НС развивается у детей до 1 года, вероятность наличия мутаций генов подоцитов равна 80%. Генетические и синдромальные причины НС определяют резистентность к иммуносупрессивной терапии. Таким пациентам назначаются инфузии альбумина, иАПФ, НПВП для снижения протеинурии. В долгосрочном аспекте при тяжелой протеинурии радикальным лечением является трансплантация почки.

#### **5.4. БОЛЕЗНЬ ФАБРИ (ДИФФУЗНАЯ АНГИОКЕРАТОМА)**

Болезнь Фабри – редкая, мультисистемная лизосомная болезнь накопления, обусловленная недостаточностью фермента альфа-галактозидазы-А ( $\alpha$ -Gal A). Это приводит к нарушению метаболизма гликофинголипидов и отложению глоботриаозилцерамидов в лизосомах эндотелия сосудов различных органов, в том числе и почках. Наследуемый дефект сцеплен с X-хромосомой. Тяжелая клиника наблюдается у мужчин. У женщин симптомы болезни отсутствуют или протекает в легкой форме [9, 13].

*Клиника.* Вследствие накопления гликофинголипидов поражаются различные ткани. Ранние симптомы могут появиться в детском возрасте в виде сухости кожи, непереносимости жары, холода, физических нагрузок, задержкой роста и нейропатических болей в области кистей рук. В последующие годы у 66% мужчин на коже и слизистых появляются ангиокератомы – красноватые, с фиолетовым оттенком высыпания, не бледнеющие при надавливании с локализацией в области пупка, бедер, нижней части живота. Особенно заметно поражение глаз – помутнение роговицы в виде «спицеобразного» пятна. Кардиальные симптомы могут проявляться в виде аритмии, дисфункции клапанов, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в молодом возрасте. Следует также задуматься в случаях

у пациента ранних инсультов и транзиторных ишемических атак. Могут быть сильные боли в животе, лихорадка, что приводит иногда к ошибочному диагнозу. Со стороны почек в дебюте появляется протеинурия, может иметь место гематурия, в последующем с постепенным развитием почечной недостаточности. Нередко болезнь распознается при проведении скрининга среди пациентов на диализе с ХБП неясной этиологии.

*Диагностика.* При подозрении на болезнь Фабри необходимы:

- 1) Определение  $\alpha$ -Gal А ферментной активности в лейкоцитах, плазме, сухих пятнах крови;
- 2) Молекулярно-генетический анализ

Измерение ферментативной активности  $\alpha$ -Gal А-энзима в лейкоцитах является золотым стандартом диагностики болезни Фабри у мужчин. У женщин активность  $\alpha$ -галактозидазы-А может оставаться в пределах нормы и при подозрении на болезнь Фабри для подтверждения диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического анализа.

Подтверждение диагноза у одного нового пациента позволяет выявить, в среднем, пять пациентов с болезнью Фабри в этой же семье. Существенную роль играет тщательный сбор семейного анамнеза и составление родословной.

Важное диагностическое значение имеет биопсия почки в случаях протеинурии неясного генеза.

Необходима консультация генетика. Исход – развитие терминальной почечной недостаточности или сердечной недостаточности у мужчин после тридцати-, сорокалетнего возраста.

*Морфология.* Световая микроскопия выявляет в висцеральных эпителиальных клетках клубочков большое количество липидов. При ЭМ характерно наличие овальных или округлых тел – осмофильных «миелиновых» тел с концентрической слоистой структурой. Сходные изменения находят в эпителии канальцев и эндотелиальных клетках артериол [9, 10].

*Лечение.* В настоящее время болезнь Фабри относится к орфанным заболеваниям. В качестве фермент-заместительной терапии используются 2 препарата: Агалсидаза-альфа (Реплагель) и Агалсидаза-бета (Фабразим) внутривенно, каждые 2 недели в дозе 1 мг/кг веса. Патогенетическая терапия демонстрирует стабилизацию состояния пациента и замедление прогрессирования болезни, в том числе ХБП.

При развитии терминальной почечной недостаточности показана диализная терапия и трансплантация почки, хотя ферментативный дефект остается.

В качестве другого вида лечения используются обезболивающие препараты, гипотензивные, искусственный водитель ритма.

Без обследования семьи и генетических исследований трудно точно поставить диагноз.

Ранняя диагностика и раннее начало терапии критично для достижения терапевтических целей и замедления прогрессирования болезни.

## Контрольные тесты по главе 5

1. Ребенок 11 лет, в анамнезе: с 6 лет периодически в анализах мочи микрогематурия при нормальных уровне IgA и кальциурии. С 9 лет гематурия стойкая с нарастанием до макрогематурии, протеинурия 1,2 г/с. В настоящий момент протеинурия нефротического уровня, креатинин крови 150 мкмоль/л. У ближайших членов семьи – прогрессирующая нефропатия с развитием почечной недостаточности и семейная миопия «лентиконус». Какой наиболее вероятный диагноз?
  - 1) болезнь Берже
  - 2) синдром Альпорта
  - 3) болезнь тонких базальных мембран
  - 4) аллергический интерстициальный нефрит
  - 5) аутосомно-доминантная поликистозная болезнь
2. У ребенка с рождения – нефротический синдром. Заподозрен врожденный нефротический синдром финского типа. Какой наиболее вероятный тип наследования в таком случае?
  - 1) аутосомно-рецессивный
  - 2) аутосомно-доминантный
  - 3) сцепленный с X-хромосомой
  - 4) аутосомно-рецессивный с неполной пенетрацией
  - 5) сцепленный с X-хромосомой с неполной пенетрацией
3. У ребенка с рождения наблюдается нефротический синдром. Заподозрен нефротический синдром финского типа. Мутацию какого гена наиболее часто устанавливают?
  - 1) альфа-актина-4 ACT4
  - 2) подоцина NPHS2
  - 3) нефрина NPHS1
  - 4) синаптоподина
  - 5) денсина
4. При диспансерном наблюдении у больного обнаружена гломерулярная изолированная гематурия. Какой наиболее правильный подход при планировании диспансерного наблюдения?
  - 1) урологическое обследование
  - 2) назначение преднизолона
  - 3) наблюдение не требуется
  - 4) провести КТ, МРТ
  - 5) следить за АД, протеинурией и креатинином
5. При амбулаторном обследовании у молодого человека 25 лет выявлены признаки ХПН, снижения слуха, в моче протеинурия, гематурия, дедушка умер от болезни почек, у сестры 12 лет выявлена микрогематурия. Ваш наиболее верный диагноз:

- 1) болезнь тонких мембран
- 2) нефронофтиз Фанкони
- 3) семейная гематурия
- 4) синдром Альпорта
- 5) болезнь Берже

## ГЛАВА 6. ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### 6.1. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СКВ

**Люпус-нефрит** – это наиболее частое и серьезное органное поражение при СКВ, обнаруживаемое у 60% взрослых пациентов и 80% детей [6,9]. Люпус-нефрит у детей и молодых пациентов, как правило, присутствует с начала заболевания. Иногда поражение почек бывает первым признаком заболевания, предшествующим ее экстраренальным проявлениям. СКВ крайне маловероятна у детей младше 5 лет и частота у детей увеличивается после 10 лет. Более 70% пациентов заболевают в возрасте 14-40 лет, пик заболевания приходится на 14-25 лет, чаще у лиц женского пола.

*Этиология, патогенез.* СКВ – многофакторное заболевание, в его развитии играют роль генетические факторы и факторы окружающей среды. В настоящее время интенсивно изучаются патогенетические механизмы заболевания, что соответственно позволит предложить новые методы лечения. При СКВ происходит поликлональная активация В-лимфоцитов, приводящая к выработке антител ко многим клеткам и белкам организма и потере толерантности к аутоантигенам. Сопровождается формированием иммунных комплексов. Наибольшее значение в патогенезе ЛН имеют антитела к двухспиральной (нативной) ДНК.

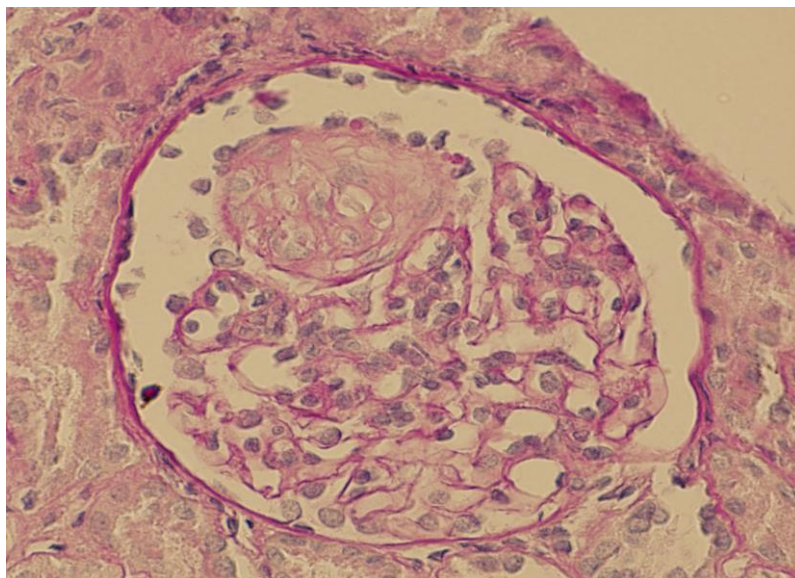
*Морфология.* Биопсия необходима для оценки степени поражения почек и активности заболевания. Волчаночный нефрит не имеет специфических морфологических признаков на световой микроскопии. Наблюдается большое разнообразие возможных повреждений, сходных с минимальными изменениями, IgA-нефропатией, мембранопролиферативным гломеруло-нефритом I типа, мембранозной нефропатией. Современная гистологическая классификация люпус-нефрита основана на критериях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2003), модифицированных Международным обществом нефрологов/ Обществом почечных патологов (табл.6.1) [14]. В добавление к классификации, как правило, указывается соотношение между активными (потенциально обратимыми) и хроническими (необратимыми) изменениями в клубочках.

Таблица 6.1. Краткая классификация люпус нефрита (Международное общество нефрологов/ Общество почечных патологов, 2003)

| Классы | Варианты морфологический изменений                                |
|--------|-------------------------------------------------------------------|
| I      | Люпус нефрит с минимальными изменениями мезангия                  |
| II     | Мезангиопролиферативный люпус нефрит                              |
| III    | Фокальный люпус нефрит                                            |
| IV     | Диффузный сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G) люпус нефрит* |

|    |                                           |
|----|-------------------------------------------|
| V  | Мембранозный люпус нефрит                 |
| VI | Прогрессивный склерозирующий люпус нефрит |

*\*Необходимо указать долю клубочков с активными и хроническими (склеротическими) изменениями*



**Рисунок 6.1.** Девочка Е., 11 лет, нефротический синдром + гематурия. Люпус-нефрит, III класс. Сегмент эндокапиллярной пролиферации на фоне в целом неизмененного клубочка – характерная черта люпус-нефрита. Световая микроскопия, PAS x400. (Микрофотография – А.Н.Цыгин, Москва, 2006 г.)

Плохой клинический прогноз, как правило, связан с гиалинозом клубочков, атрофией канальцев и другими хроническими повреждениями, такими как гломерулярный склероз и фиброзные полулуния. Наиболее тяжелый вариант – диффузно-пролиферативный волчаночный нефрит (класс IV) наблюдается часто у детей и подростков. Однако необходимо отметить, что иногда не обнаруживают прямой корреляции между гистологическими изменениями и клиническими проявлениями заболевания. Клиническими факторами прогноза являются степень протеинурии и функция почек.

**Клиника.** СКВ может поражать многие органы и системы. Как правило, в начале у больных возникают общие симптомы: повышенная температура, слабость, потеря аппетита и веса. Симптомы вовлечения отдельных органов включают в себя гломерулонефрит, неэрозивный артрит, светочувствительность и сыпь в форме бабочки на лице, феномен Рейно, перикардит, мигрень, АГ, плеврит, выпадение волос. Самые острые и активные формы нефрита развиваются преимущественно у молодых пациентов.

Клиническая картина нефрита крайне разнообразна, от минимальной протеинурии (0.3 г/л или 1 г на диагностической полоске) до развития НС. Может быть повышение АД, протеинурия в сочетании с микрогематурией. Макрогематурия встречается реже. Возможно начало с БПГН. Признаки поражения почек могут быть без развернутой клинической картины СКВ.

Однако наличие его на фоне неясной артралгии или эритемы позволяет заподозрить СКВ.

В 40-60% случаев СКВ развивается антифосфолипидный синдром (АФС). АФС впервые описан у пациентов с СКВ, но встречается и при других состояниях. Патогенез связан с появлением антител к фосфолипидам, что приводит к артериальному и венозному тромбозу. Обычно первым признаком развивающегося синдрома является повышение АЧТВ. На более поздних стадиях может развиваться инсульт, ливедо, ишемия пальцев, хорея и другие симптомы

*Лабораторные признаки.* Для СКВ характерно наличие анемии, лейкопении, тромбоцитопении. Описано большое количество иммунных нарушений, встречающихся при СКВ. У большинства пациентов, не получавших терапию, наблюдаются низкие уровни комплемента (С3 и С4, общая активность СН50). Циркулирующие иммунокомплексы могут повышаться и снижаться параллельно тяжести заболевания, но не обладают диагностической значимостью. Антитела к ДНК (в основном к двухспиральной ДНК) являются одним из главных признаков заболевания. Они часто повышены при активном волчаночном нефрите и реже, когда другие органы являются основным местом поражения. Хотя СОЭ не является специфическим признаком болезни, она значительно повышена при волчанке. В то же время уровень СРБ находится в норме при условии отсутствия сопутствующей инфекции. Также определяют гипергаммаглобулинемию, ЛЕ-клетки. Об активности ЛН судят по выраженности протеинурии и морфологическим признакам.

*Течение заболевания.* При отсутствии лечения заболевание часто носит нарастающий характер с прогрессивным вовлечением органов и систем. Самым тяжелым проявлением и возможной причиной смерти является люпус-нефрит. Применение ГКС и цитостатиков в лечении, а также множественных серологических тестов в мониторингировании заболевания привело к значительному повышению выживаемости. Тем не менее СКВ является хроническим заболеванием с периодическими обострениями, которые бывает непросто контролировать. В настоящее время основной причиной смерти являются инфекции, возникающие либо вследствие недостаточности иммунной системы, которая вызвана самим заболеванием, либо интенсивной иммуносупрессии. Другими возможными причинами смерти являются поздние осложнения, такие как терминальная почечная недостаточность, инфаркт миокарда или заболевание легких.

*Лечение ЛН* – трудная задача, но при применении современных методов лечения с постоянным мониторингом клинических и морфологических проявлений заболевания в большинстве случаев удается достичь контроля за течением ЛН. Следует помнить, что в настоящее время на основе проводимых интенсивных исследований молекулярных механизмов развития СКВ, разрабатываются новые лекарственные препараты. Лечение пациентов с ЛН

должно по возможности осуществляться в центрах, располагающих опытом в этой области.

### Общие принципы лечения ЛН:

- Иммуносупрессивная терапия проводится с учетом клинических и морфологических признаков активности заболевания и выраженности активных (пролиферативных) и хронических (склерозирующих) изменений в клубочках.
- В настоящее время у пациентов с ЛН любого класса рекомендуется применение **гидроксихлорохина** (6-6.5 мг/кг) при отсутствии противопоказаний к его применению. Исследования показали более лучшие результаты лечения ЛН при его использовании.
- **Индукционная иммуносупрессивная терапия** проводится максимальными дозами ГКС и циклофосфида, целью которой является достижение максимальной ремиссии. В качестве поддерживающей терапии используются азатиоприн (АЗА) или ММФ (см. ниже).
- В качестве индукционной терапии альтернативным препаратом является ММФ, который в большинстве случаев ЛН III-IV класса по результатам 6 месячного лечения не уступает циклофосфамиду («пульсы») [Eular/ERA-EDTA, 2012].
- Одинаково могут применяться оба препарата – ММФ и МФК.
- При лечении обострений рекомендуются те же схемы индукционной и поддерживающей терапии, которые были эффективны при первоначальной терапии.
- Для лечения рефрактерных форм заболевания могут использоваться:
  - ритуксимаб
  - в/в иммуноглобулины
  - ингибиторы кальцинейрина
- Лечение АФС у пациентов с ЛН и без него проводится с помощью антикоагулянтов (целевое МНО 2-3)
- При ЛН, сопровождающемся тромботической микроангиопатией и БПГН, иммуносупрессия сочетается с плазмобменом
- У беременных с СКВ рекомендуется лечение кортикостероидами в зависимости от тяжести, азатиоприном. Необходимо отменить и не использовать ММФ, ЦФ, иАПФ и БРА во время беременности. Рекомендуется применять малые дозы аспирина для снижения риска потери плода. Предлагается продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности.
- На всех этапах ведения пациентов ЛН следует сотрудничать с ревматологом.
- **В зависимости от активности СКВ и ЛН, начиная с I класса по VI класс, лечение различается.** При этом нужно руководствоваться международными рекомендациями (KDIGO 2012) [8]:

- У пациентов с **ЛН I класса (минимальный мезангиальный ЛН)** предлагается проведение лечения в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ.
- При **ЛН II класса (мезангио-пролиферативный ЛН)** с протеинурией <1 г/сут лечение такое же. У таких пациентов, когда активность нефрита и самой СКВ мало выражена, обычно проводится монотерапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут или комбинация его с гидроксихлорином или азатиоприном.
- У пациентов с активным нефритом **II класса** с протеинурией >3 г/сут проводится лечение ГКС или ингибиторами кальцийнейрина, как описано для БМИ.
- У пациентов с **III (фокальный ЛН) и IV (диффузный ЛН) классами ЛН** лечение проводится по следующей схеме:
- **Индукционная терапия** проводится ГКС в сочетании с ЦФ или ММФ. Пульсовое введение ЦФ (внутривенно 500-1000 мг один раз в месяц) необходимо сочетать с препаратом Месна для профилактики поражения мочевого пузыря. При лечении в/в пульсами ЦФ они должны проводиться однократно в месяц в течение 6 месяцев и далее 1 раз в 3 месяца в течение последующих 6-18 месяцев. По режиму Euro-Lupus ЦФ вводится по 500мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев.  
При БПГН и наличии ЭКГН ИСТ проводится в высоких дозах в виде пульс-терапии. Альтернативой ЦФ в/в может быть ЦФ внутрь в дозе 1,0-1,5 мг/кг/сут/ макс – 150мг/сут, в течение 2-4 мес.
- При отсутствии эффекта в течение первых 3 месяцев лечения с повышением уровня креатинина в крови, нарастанием протеинурии, можно заменить ЦФ на ММФ или наоборот, либо выбрать альтернативную терапию (ритуксимаб и др.) после повторной биопсии (выяснение выраженности пролиферативных и склеротических процессов в почках).
- При достижении улучшения после индукционной терапии пациентам с вышеуказанными классами ЛН продолжают **поддерживающую терапию** азатиоприном (1.5-2.5 мг/кг/сут) или ММФ (1-2 г/сут в два приема) в сочетании с низкими дозами ГКС внутрь (<16мг/сут преднизолон). При непереносимости АЗА и ММФ применяют низкие дозы ГКС вместе с ингибиторами кальцинейрина. Поддерживающую терапию следует продолжать после достижения полной ремиссии в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии.
- При отсутствии полной ремиссии в течение 12 месяцев можно рассмотреть вопрос об изменении лечения после повторной

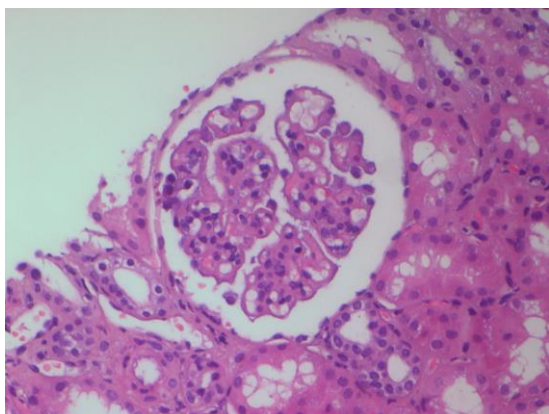
биопсии почки. При ухудшении (повышение креатинина и/или нарастание протеинурии) необходимо усилить терапию вплоть до уровня, который позволял бы контролировать проявления ЛН. В связи с токсичностью ЦФ рекомендуется еженедельный контроль числа лейкоцитов в крови (должно быть не ниже 3000/мкл). Доза ЦФ должна быть уменьшена на 20-30% у пациентов с СКФ ниже 50-25 мл/мин соответственно.

- **V класс ЛН** (мембранозная НП). При нормальной функции почек и субнефротической протеинурии и отсутствии активности самой СКВ можно назначить антипротеинурические и антигипертензивные препараты. Иммуносупрессия показана тогда, когда имеются показания со стороны внепочечных проявлений СКВ. В качестве иммуносупрессивных препаратов рекомендуются ГКС в сочетании больше с ингибиторами кальцинейрина – ЦсА или такролимус. Альтернативой является ЦФ или в меньшей степени – ММФ или азатиоприн.
- **VI класс ЛН** (склерозирующий ЛН). Проводится лечение иАПФ или БРА, гипотензивными средствами. ГКС и иммуносупрессанты применяются, если только имеются показания со стороны внепочечных проявлений СКВ.
- Лечение ЛН у детей проводится по тем же схемам, что и у взрослых, а препараты дозируются в зависимости от площади поверхности тела и СКФ.

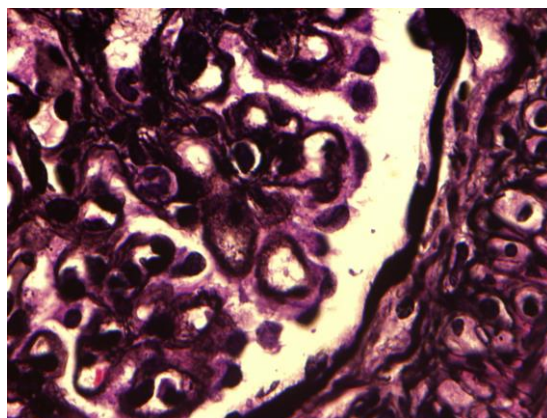
#### **Проводим клинический случай из нашей практики.**

*Девочка Б., 14 лет, девочка, больна 3 месяца, в дебюте заболевания – одновременное проявление нефрита и кардита, длительная лихорадка, анемия 2 степени, выраженная лейкопения (до  $1,3 \times 10^9/\text{л}$ ), ЛЕ-клетки в большом количестве. Нефрит проявлялся нефротическим синдромом: анасарка, протеинурия 9,2 г/л - 2,8 г/сут. Проведена биопсия почки. Биоптаты исследованы в Германии.*

*На световой микроскопии 20 клубочков, в 13 – мезангиальная пролиферация. Капиллярная стенка утолщена за счет утолщения ГБМ, просветы капилляров сужены (рисунок 6.2). Множественные отверстия и шипики на субэпителиальной поверхности ГБМ. Подоциты с отежной цитоплазмой, вакуолизированы. Многие подоциты свободно лежат в мочевом пространстве. Пенистые клетки в клубочке. Острое выраженное повреждение канальцевого эпителия с потерей щеточной каймы и расширением просветов канальцев. Признаков интерстициального фиброза или атрофии канальцев нет. Маленькая артерия выглядит нормальной. Иммунофлюоресценция демонстрирует умеренное гранулярное свечение IgA, IgM и сильное свечение IgG, C1q, C3 вдоль стенок капилляров клубочка.*



А



В

**Рисунок 6.2.** Класс V люпус-нефрита – мембранозный гломерулонефрит (J.Becker, Hannover, 2008). А – клубочек с минимальной мезангиальной пролиферацией, выраженным утолщением капиллярных петлей и сужением просветов капилляров. Некоторые подоциты выглядят набухшими. Г-Э x 200. В – тот же клубочек, утолщение ГБМ, в которой видны пустоты и шипики. Серебрение по Джонсу x 400.

*Электронная микроскопия: диффузное расплавление ножек подоцитов, выраженная вакуолизация подоцитов с микровиллезной трансформацией, отек их цитоплазмы. Диффузные крупные субэпителиальные электронно-плотные депозиты, полностью погруженные в утолщенную ГБМ, множество мезангиальных депозитов, умеренная пролиферация мезангиальных клеток. Субэндотелиальных депозитов нет.*

*Заключение: Люпус-нефрит, класс V, мембранозный гломерулонефрит, 2-3 стадии. Диффузное острое повреждение канальцев.*

*Клинико-морфологический диагноз: Люпус-нефрит с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией и гематурией, V класс, мембранозный гломерулонефрит, 2-3 стадии. Хроническая болезнь почек, I стадия.*

*Ребенку проведена индукционная терапия: преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>/с 6 недель, пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г через день, пульс-терапия циклофосфаном 600 мг № 4, циклофосфан был отменен в связи с побочными явлениями: лейкопения с агранулоцитозом, прогрессирование анемии, инфекционные осложнения (кандидозный стоматит, кандидозный эзофагит, инфекция мочевой системы, язва 12 п.к.). Подключен ЦсА 150мг/м<sup>2</sup>/сут, иАПФ. На фоне лечения достигнута полная ремиссия нефротического синдрома. СОЭ 22 мм/ч, анемия I ст., ЛЕ-клетки – не обнаружены, антинуклеарные антитела не обнаружены. В моче белка нет.*

## 6.2. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

*Первичные системные васкулиты (ПСВ) характеризуются развитием некротического воспаления в стенке кровеносных сосудов, приводящего к*

некрозам в органах и тканях. Чаще всего поражаются кожа, суставы, глаза, ЛОР-органы, легкие, почки. Могут развиваться васкулиты сердца, кишечника, артериальная гипертензия. Для некоторых васкулитов характерно появление антител против антигенов цитоплазмы нейтрофилов (ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Кроме общей симптоматики имеются характерные проявления отдельных заболеваний. ПСВ классифицируют по калибру пораженных сосудов и наличию гранулем. У детей ПСВ встречается достаточно редко. В связи с отличительными признаками у детей в 2006 г. детскими ревматологами и нефрологами Европы предложены диагностические критерии для некоторых васкулитов у детей [6].

Васкулиты крупных сосудов (болезнь Такаясу, гиганто-клеточный артериит) редко вызывают поражение почек. Для болезни Кавасаки, встречающейся у детей, также не характерно поражение почек. При узелковом полиартериите (УП) почки поражаются часто, больше за счет васкулита артерий среднего калибра. Развитие ГН характерно для васкулитов мелких сосудов (грануломатоз с полиангиитом, ранее – грануломатоз Вегенера, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейн-Геноха, криоглобулинемический васкулит). Реже симптомы поражения почек выявляются при эозинофильном грануломатозе с полиангиитом (ранее – синдром Чарджа-Штресса), затрагивающем сосуды среднего калибра.

### **Поражение почек при узелковом полиартериите**

*Поражение почек при УП* – самый частый и прогностически важный симптом УП. Часто поражаются кожа, ЖКТ, нервная система, при этом поражение почек при УП является отдельным заболеванием, отличающимся от микроскопического полиангиита. Средний возраст пациентов составляет 40-60 лет, хотя могут болеть и дети, и лица преклонного возраста [9, 14].

*Этиология* не установлена. В ряде случаев предшествует прием препаратов. В последнее время заболевание все чаще связывают с вирусной инфекцией, и оно часто может сочетаться с HBV-инфекцией.

*Патогенез* носит иммуновоспалительный характер.

*Клиническая картина.* Заболевание начинается с лихорадки, артралгии, миалгии, потери веса, впоследствии развивается периферическая нейропатия, сетчатое ливедо, могут появляться твердые подкожные узелки, присоединяются боли в животе или кровь в стуле. Боли в яичках и их затвердение (эпидидимо-орхит), затвердение мышц являются одним из важных симптомов УП у детей. Ишемия почечных сосудов приводит к развитию АГ и почечной недостаточности. Может иметь место гематурия или боль в поясничной области в связи с развитием сегментарного инфаркта почки. Обнаруживаются неспецифические признаки воспаления (повышение СОЭ, изменения в моче). Специфические лабораторные изменения отсутствуют, ANCA – отрицательны. Важным является выявление гепатита В. Решающее значение имеет

ангиография с выявлением аневризм, окклюзии почечных или мезентериальных сосудов. Биопсия почки может выявить сегментарный трансмуральный фибриноидный некроз в артериях среднего размера, также могут иметь место ишемические изменения или инфаркт в сосудах. Развитие ГН нехарактерно.

*Лечение.* ИСТ изменила прогноз. Так, при адекватной терапии 10-летняя выживаемость повысилась до 80%. Оптимальным считается лечение ГКС и цитостатиками. Выбор терапевтического режима и доз ИСТ зависит от клинико-лабораторных признаков активности заболевания. К факторам риска плохого прогноза относятся: возраст >50 лет, поражение почек и сердца, тяжелые изменения внутренних органов. Лечение начинается с пульс-терапии МП в сочетании с ЦФ, затем проводится поддерживающая терапия пероральными ГКС, ЦФ или азатиоприном. Для лечения УП, ассоциированного с инфекцией ВГВ, применяется противовирусная терапия (интерферон-α, ламивудин). Применяется сочетание противовирусной терапии с сеансами плазмафереза (ПФ). В лечении УП важная роль отводится контролю АГ. Применение антигипертензивных препаратов разных групп (иАПФ, бета-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики), назначаемые в разных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, снизить риск развития осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

## **Поражение почек при васкулитах, ассоциированных с ANCA**

К ANCA-ассоциированным ПСВ, при которых выявляют малоиммунный сегментарный пролиферативный ГН с некрозами и полулуниями, относятся два типа васкулитов: гранулематозный полиангиит, ГПА (ранее – гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит (МПА), поражающие мелкие сосуды. ГПА и МПА одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, средний возраст пациентов составляет 50-60 лет. Еще существует локальный почечный васкулит, когда выявляется характерное поражение почек с положительными результатами серологического исследования на ANCA, но без системных проявлений. Некоторые считают его вариантом МПА [9, 14].

*Этиология и патогенез* связывают с инфекциями, главным образом, дыхательных путей. Известна более высокая частота обострений ГПА у носителей золотистого стафилококка. Имеются сообщения о профилактической роли своевременной антибактериальной терапии в развитии заболеваний. Ключевую роль в патогенезе ГПА и МПА отводят ANCA, однако следует заметить, что низкие титры ANCA иногда обнаруживаются при других системных заболеваниях соединительной ткани и системных инфекциях. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА, ранее -синдром Чарджа-Штросса) ANCA выявляются в 45%. Высокие титры ANCA определяются у пациентов с васкулитами, вызванными лекарствами (например, анти tireоидными).

ANCA – это антитела, реагирующие с антигенами нейтрофилов. Различают 2 разновидности ANCA: цитоплазматические с-ANCA и перинуклеарные р-ANCA. С-ANCA направлены против протеиназы 3 и чаще присутствуют у пациентов ГПА, хотя их не считают специфичными для данного заболевания. Перинуклеарные антитела в 90% направлены против миелопероксидазы, их выявляют чаще при МПА. ANCA-отрицательными являются УП, болезнь Такаясу и гигантоклеточный артериит.

*Морфология.* Характерно выявление фокального и сегментарного некротизирующего ЭКГН. При ИФ исследовании иммуноглобулины или фракции комплемента отсутствуют (малоиммунный ЭКГН). Обнаружение гранул в почечной и других тканях является характерным признаком ГПА [14].

*Клиническая картина.* Возможно появление кожной сыпи, признаков поражения ЖКТ, ЦНС. Общие симптомы включают лихорадку, потерю в весе, миалгии, артралгии и др. симптомы. Самыми характерными являются признаки поражения верхних дыхательных путей. Могут иметь место язвенно-некротические риниты, синуситы, средний отит. У детей чаще, чем у взрослых, выявляются надгортанный, трахеальный или эндобронхиальный стенозы. В отличие от ГПА, поражение верхних дыхательных путей у пациентов с МПА встречается редко и не приводит к деструкции тканей. Прогноз определяет, наряду с поражением почек, легочный капиллярит. Самым опасным осложнением является легочное кровотечение. Рентгенологически выявляются массивные инфильтраты, признаки геморрагического альвеолита. При ГПА также поражаются легкие, но изменения выявляются чаще только рентгенологически. Гранулематозное поражение глазницы у пациентов с ГПА может привести к выраженному экзофтальму. Поражение почек развивается часто (ГПА – 80-90%, МПА – 90-100%). Проявления могут быть разными, от изолированного мочевого синдрома до БПГН. Самая частая причина БПГН – системные васкулиты [9, 13]. Изолированный мочевой синдром проявляется чаще микрогематурией в сочетании с умеренной протеинурией. АГ выявляется у 50% пациентов с ГПА с поражением почек, реже – при МПА.

*Диагноз.* Для гранулематозного полиангиита характерно наличие классической триады: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек. Обнаружение ANCA (чаще с-ANCA) и биопсия почки подтверждают диагноз ГПА. Однако пациенты нередко лечатся у ЛОР-врачей или других специалистов, где упускаются изменения в почках на ранних стадиях. При любом подозрении васкулитов необходимо следить за уровнем креатинина крови. При обращении к нефрологу, как правило, уже имеют место признаки прогрессирующего почечного заболевания (БПГН). Поэтому очень важно сотрудничество ревматологов с нефрологами. Нередко именно почечное поражение определяет тяжесть заболевания и нефрологу в данной ситуации принадлежит главная роль в ведении пациента. Диагноз МПА подтверждает поражение почек и легких с выявлением р-ANCA (у 80%) и малоиммунного

фокального сегментарного некротического ГН, как правило, с полулуниями в клубочках. Общие изменения в крови и моче неспецифичны (повышение СОЭ, СРБ, эритроцитурия и протеинурия). Необходимо проведение скрининга на все ГН и другие заболевания, протекающие с развитием почечно-легочного синдрома, в том числе исследование анти-ГБМ, серологических маркеров СКВ, опухолей у пациентов с ANCA-ассоциированным ПСВ. Встречаются сочетания ANCA с анти-ГБМ антителами. У пациентов с МПА, в отличие от УП, маркеры ВГВ отсутствуют.

*Лечение.* Прогноз зависит от своевременности и адекватности ИСТ. Благодаря прогрессу ИСТ на современном этапе, выживаемость при ГВ и других ПСВ повысилась. Необходимо придерживаться международно принятых принципов лечения, включающих индукционную, поддерживающую терапию и лечение обострений ANCA-ассоциированных васкулитов (KDIGO 2012) [8].

*Индукционная терапия.* Для лечения малоиммунного фокального сегментарного некротизирующего ГН рекомендуются ЦФ и ГКС. У пациентов с менее тяжелыми формами заболеваний и наличием противопоказаний к циклофосфамиду, проводится лечение ритуксимабом и ГКС. В особых случаях:

- при быстром нарастании креатинина в крови
- при необходимости диализной терапии
- при легочном кровотечении

рекомендуется дополнительное проведение плазмаообмена (ПО). ПО также показан у пациентов с перекрестным синдромом – сочетанием ANCA-ассоциированного васкулита и анти-ГБМ ГН.

У пациентов, зависящих от диализа, в течение 3 месяцев и при наличии внепочечных проявлений ГПА, рекомендуется отменить терапию ЦФ. После достижения полной ремиссии продолжается поддерживающая терапия в течение минимум 18 месяцев. У пациентов на диализе и не имеющих внепочечные проявления заболевания, поддерживающая терапия не проводится.

В качестве *поддерживающей терапии* рекомендуется азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут, при непереносимости к нему – ММФ в дозе до 1 г в два приема. У пациентов с поражением верхних дыхательных путей в качестве дополнительного препарата предложено применять триметоприм-сульфаметоксазол. При непереносимости АЗА и ММФ применяют метотрексат (в начале 0.3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед), но только при СКФ >60 мл/мин.

*При обострениях:* применяют индукционную терапию в полном объеме. В настоящее время первым выбором в лечении рецидива ANCA-нефритов является ритуксимаб.

*Рефрактерные формы заболевания.* При ANCA-ассоциированном ГН, резистентном к индукционной терапии ЦФ и ГКС, рекомендуется добавить ритуксимаб или применять в/в иммуноглобулин, либо провести ПО. Режимы

иммуносупрессии зависят от активности органных поражений, но не от титров ANCA. Трансплантация почки рекомендуется не ранее чем через 12 месяцев после достижения полной ремиссии внепочечных проявлений. Отличием МПА являются более частые показания к проведению повторных курсов ПО и в/в введения иммуноглобулинов из-за характерного для этого заболевания тяжелого легочного васкулита. При БПГН, который может быть основным проявлением васкулита, жизненно важное значение имеет быстрое начало пульс-терапии МП и ЦФ. В настоящее время даже при агрессивной ИСТ 5-летняя выживаемость составляет 65%.

Следующий клинический случай является примером когда диагноз и терапия стали возможным только после консультации нефролога.

*Пациентка Щ., 31 год. В начале лета появился шум в ушах, снижение слуха, головокружение. Диагностирован катаральный отит, обострение хронического ринита, неврит слухового нерва. Через неделю присоединились боли в нижнечелюстном суставе. Через месяц выявлены СОЭ 45 мм/час, креатинин сыворотки крови 93 мкмоль/л, была госпитализирована в ЦКБ, где выявлены СОЭ 52 мм/ч, креатинин 98 мкмоль/л, протеинурия 1,5 г/л. При КТ ОБП: лимфаденопатия, МРТ головы – мастоидит справа. Исследование на АНЦА антитела были положительными. Через 2 недели в ЛОР-клинике диагностирован кохлеоневрит, в связи с чем назначается гормональная терапия (в/в преднизолон в течение 5 дней). На этом фоне – СОЭ 40 мм/час, креатинин 72 мкмоль/л, восстановление слуха. Из раннего анамнеза: сезонный аллергический ринит. 1-я беременность – замерший плод, 2-я беременность 2 года назад, ребенок здоров. Отеков и повышения артериального давления не отмечено. Предварительный диагноз: АНЦА-ассоциированный васкулит, рАНЦА повторно положительно.*

*Биопсия почки проведена через 2 недели: Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием окрасок: PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу, гематоксилин-эозин.*

*В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки (рис.6.3); 17 клубочков, тотально склерозированных – 2. В 12 клубочках имеются полулуния, 11 клеточных и 1 фиброзное циркулярное (в тотально склерозированном клубочке). Некроз капиллярных петель в 6 клубочках с клеточными полулуниями. Стаз нейтрофилов в просвете капиллярных петель.*

*4 клубочка не изменены, не увеличены, с одноконтурной равномерной капиллярной стенкой, без гиперклеточности, сегментарного склероза, депозитов и полулуний.*

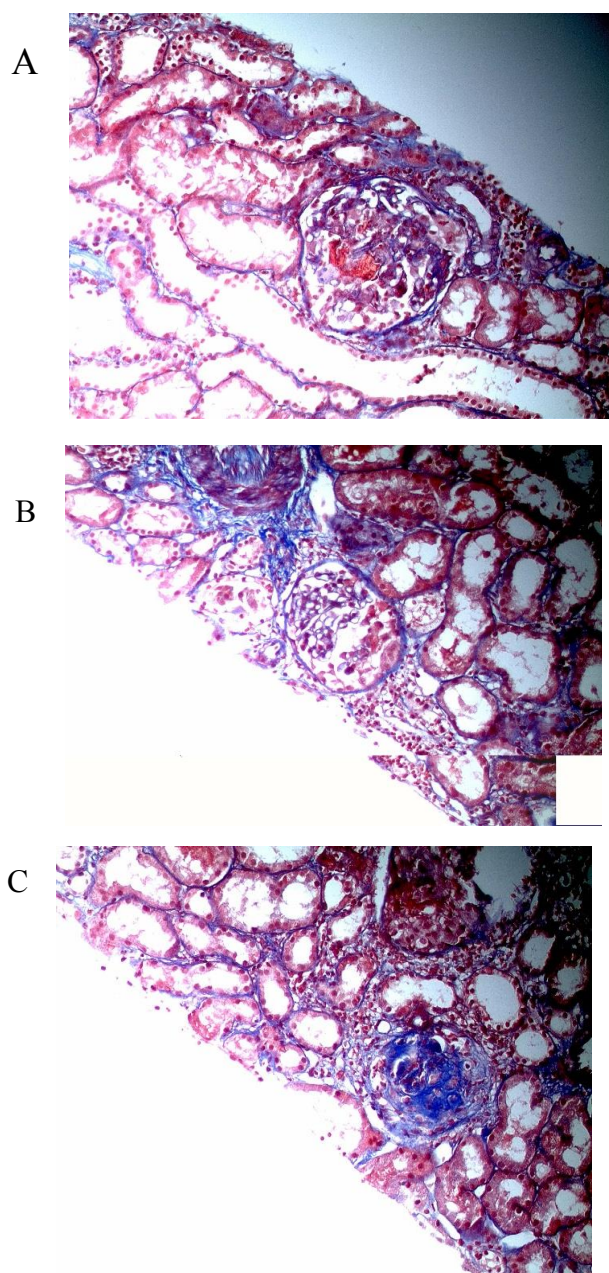
*Очаговый тубулонекроз с исчезновением щеточной каймы, расширением просветов канальцев, слущиванием клеток тубулярного эпителия в просвет канальцев. Очаговая инфильтрация мононуклеарами и небольшим количеством*

нейтрофильных лейкоцитов. Небольшой отек интимы артерий. Легкий очаговый интерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

**Иммуногистохимическое исследование:** со всеми реагентами отрицательный результат.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Экстракапиллярный некротизирующий гломерулонефрит (полулуния в 70,6%, некроз капиллярных петель в 35%, тотальный склероз в 11,8% клубочков). Очаговый тубулонекроз. Очаговый интерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

**Примечание:** гистологическая картина может соответствовать АНЦА-ассоциированному или анти-ГБМ ЭКГН.



**Рисунок 6.3.** Трихром по Массону, х200. (Микрофотография – А.Е.Наушабаева, Алматы, 2013 г). А – Некроз петель капилляров клубочков. В – Начало формирования клеточного полулуния. С – Гломерулосклероз в исходе ЭКГН.

*Лечение: ЦФ пульсы №6 в течение 6 месяцев, метипреднизолон пульсы №3, в виде таблеток. На этом фоне нарастание креатинина прекратилось, но колебания в пределах 200-170 мкмоль/л, протеинурия снизилась до 1 г/с. Далее продолжено лечение ритуксимабом, сразу после первой инъекции креатинин снизился до 100 мкмоль/л, протеинурия в пределах 0,09 мкмоль/л.*

**Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП) или ранее синдром Чарджа-Штресса** проявляется аллергическим ринитом, астмой и эозинофилией. Поражаются преимущественно сосуды мелкого и среднего калибра. Одинаково часто болеют лица как мужского, так и женского пола, в возрасте 30-50 лет. Причина неизвестна. В начале заболевания отмечается лихорадка, потеря в весе, могут быть миалгии, полиартралгии, кожная сыпь, мононевриты и другие симптомы. Изменения в моче и нарушения функции почек умеренные. В крови характерно наличие эозинофилии, которая снижается на фоне терапии ГКС. Возможно повышение уровня IgE. Повышаются СОЭ, СРБ в крови, ANCA положительны у 45% пациентов. Биопсия тканей свидетельствует о наличии эозинофильного гранулематозного воспаления, иногда может иметь место фокальный сегментарный некротизирующий ГН с эозинофильными инфильтратами и гранулемами в интерстиции.

*Лечение.* Преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг/сут в течение 6-12 мес. При наступлении полной ремиссии ПЗ отменяют и проводится контроль числа эозинофилов в крови, показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ). Рецидивы отмечаются у около 25% пациентов при неэффективности терапии ГКС, при этом дополнительно назначается ЦФ.

### **6.3. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИХ ВАСКУЛИТАХ**

Криоглобулины – это иммуноглобулины (ИГ), которые выпадают в осадок при температуре ниже 37°C и растворяются при нагревании. Они появляются в крови при разных заболеваниях. Отличаются 3 типа, в зависимости от состава ИГ. Криоглобулины 1 типа состоят из моноклональных белков IgG или IgM, выявляются у пациентов с плазмацитарными заболеваниями – миелома, лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема. Криоглобулины 2 и 3 типов называются смешанными, так как в их составе имеются два вида ИГ – моноклональный IgM и поликлональный IgG при 2 типе, поликлональные IgM и IgG при 3 типе. Примерно у трети пациентов с криоглобулинемией (в основном 2 типа) устанавливают так называемую «эссенциальную смешанную криоглобулинемию» с типичной картиной системного васкулита, симптомы у которых связаны с наличием этих белков. У больных с эссенциальной смешанной криоглобулинемией, как правило, поражаются клубочки.

*Этиология и патогенез смешанной криоглобулинемии.* Термин «эссенциальный» является условным. В настоящее время показана роль вирусных инфекций, в первую очередь, инфекции ВГС. 2 тип криоглобулинемии (КГЕ) часто ассоциируется с инфекцией ВГС или аутоиммунными заболеваниями. Вследствие действия инфекции ВГС В-лимфоциты становятся резистентными к апоптозу и повышается продукция аутоантител. Моноклональные аутоантитела IgM представляют собой ревматоидный фактор и взаимодействуют с Fc-фрагментами других ИГ. В результате происходит образование криоглобулинов 2 типа. Происходит отложение криоглобулинов в стенке мелких сосудов, в том числе и в капиллярах клубочков. Чаще и тяжелее поражаются почки при 2 типе криоглобулинов. В отличие от 3 типа, когда почечные проявления неспецифичны, при 2 типе криоглобулинемии развивается особый вариант ГН – криоглобулинемический. У пациентов КГЕ 3 типа находят низкие концентрации криоглобулинов. Они также выявляются в ассоциации с ВГС или аутоиммунными заболеваниями. Предполагается, что 3 тип КГЕ со временем эволюционирует во 2 тип с ВГС.

*Морфология.* Выявляются диффузные пролиферативные изменения в клубочках. КГЕ-нефрит является вариантом МПГН 1 типа, ассоциированного исключительно со 2 типом смешанной КГЕ. Он имеет некоторые отличительные признаки: при СМ и ЭМ подтверждается наличие крупных организованных депозитов в просвете капилляров или субэндотелиально. При ИФ обнаруживаются Ig G, С3 (внутрисосудистый тромб), депозиты в мезангии. В большинстве случаев имеются депозиты С3. Двухконтурность ГБМ при криоглобулинемическом МПГН более выражена, чем при идиопатическом МПГН 1 типа (см. главу 4.4).

*Клиническая картина.* Описаны многочисленные внепочечные проявления криоглобулинемического васкулита, в том числе артралгии, пальпируемая пурпура на коже нижних конечностей, иногда с изъязвлениями, синдром Рейно, периферическая полинейропатия. Возможны проявления абдоминального синдрома, гепатоспленомегалия. Из внутренних органов чаще всего поражаются почки (35-50% пациентов), как правило, развивается ГН. Признаки поражения почек при смешанной КГЕ обычно проявляются достаточно поздно, спустя несколько месяцев или лет после появления первых симптомов. В редких случаях развитие ГН может опережать другие проявления васкулита. ГН проявляется протеинурией, гематурией, иногда НС. Возможен дебют с БПГН. У пациентов с криоглобулинемическим ГН отмечается раннее развитие АГ тяжелой степени.

*Диагноз.* Диагноз основывается на:

- типичных изменениях при СМ, ИФ, ЭМ почечного биоптата;
- явных нарушениях в системе комплемента (снижение С4, С1q при нормальном уровне С3 в крови);
- наличии КГ в сыворотке крови;

- наличии маркеров ВГС (антитела и РНК), которое имеет большое диагностическое значение.

*Лечение.* Предлагается лечение плазмаферезом и ритуксимабом. В отсутствие последнего используют циклофосфамид в сочетании с метилпреднизолоном в/в. Показано проведение противовирусной терапии (см. главу 4.4)

#### 6.4. БОЛЕЗНЬ ГУДПАСЧЕРА

Синдром Гудпасчера – заболевание ГБМ, редко возникающий легочно-почечный синдром в виде сочетания быстро прогрессирующего гломерулонефрита с легочным кровотечением. Описаны чаще у больных в Европе, поражает две группы людей: мужчин в возрасте 20-30 лет или женщин и мужчин старше 60 лет.

*Патогенез.* Вызывает заболевание анти- ГБМ- антитела IgG, действие которых направлено против альфа 3 цепи коллагена IV типа (в мембранах клубочков и альвеол).

Триггерами являются курение и другие факторы, которые подвергают нарушениям антигенетические эпитопы на нормальном «спрятанном» альфа 3 цепи. Образуются анти-ГБМ антитела, активируется комплемент, что ведет к повреждению.

*Симптомы* могут развиваться постепенно (месяцы-годы) или резко фульминантным легочным кровотечением и почечной недостаточностью. У некоторых пациентов развиваются профузные легочные кровотечения и дыхательная недостаточность, требующие интубации (обычно у курильщиков).

Могут возникнуть потеря в весе и лихорадка. Частыми симптомами являются нарушение дыхания или кашель, обычно непродуктивный с прожилками кровянистых пятен или истинное кровохарканье. В анализах мочи появляются гематурия и протеинурия.

*Обследование:* микроскопическое исследование мочи (эритроциты, цилиндры), 24 часовая протеинурия, исследование на альбуминурию, тест на функцию печени, ОАК (снижение уровня гемоглобина). Комплементы в норме. АНЦА – в 25% встречается двойной позитивный результат, в таких случаях надо лечить как анти-ГБМ, но ожидать лучшего исхода. Титр анти-ГБМ: метод иммунофлуоресценции антител. Рентгенография легких. Газовый состав крови (снижение парциального давления кислорода). Рекомендуются провести нефробиопсию.

*Гистология:* фокальный и сегментарный некротизирующий полулунный гломерулонефрит. Боуменова капсула может быть разорвана. ИФ показывает, что депозиты в стенках капилляров окрашиваются в одинаковый цвет и для анти-ГБМ (IgG), и для C3.

*Лечение:* олигоанурия (меньше 200 мл/день) и повышение креатинина более 500 мкмоль/л подразумевает тяжелое повреждение клубочков с

полулуниями и плохой почечный прогноз. Несмотря на диализ, очень редко возникает восстановление почек. Терапия должна включать:

1. Пульс-терапию метилпреднизалоном 0,5 – 1 г в день в течение 3 дней. Затем продолжают преднизолон перорально 1 мг/кг/ день (до максимума в 80 мг)
2. Циклофосфамид 1-2 мг/кг/ день (до максимума 150 мг)  
Продолжительность лечения ПЗ+циклофосфамид до 3-6 месяцев. Диализ продолжается, несмотря на небольшой успех для почек.
3. Ежедневный обмен плазмы 8-10 раз в течение меньше, чем за 2 недели (объемом 4л в день,  $\frac{2}{3}$  5% человеческого альбумина,  $\frac{1}{3}$  СЗП). Контролируется титр анти-ГБМ антител в каждую неделю для оценки успеха в лечении.

*Лечение легочного кровотечения:*

Дифференцировать легочной отек от легочного кровотечения может быть затруднено. Поэтому соблюдают следующие правила:

1. Всегда стремиться «высушить» такого пациента.
2. Проводить интенсивную терапию со строгим мониторингом за балансом жидкости.
3. При необходимости проводить интубацию, вентиляцию.
4. Во всех выше описанных случаях необходимо раннее проведение плазмообмена.

Лечение продолжают до тех пор, пока анти-ГБМ титры не станут отрицательными. Это может занять 12-14 недель, но может быть очень быстрым, если проводить плазмообмен. При своевременной терапии болезнь редко возвращается и нет необходимости в длительной поддерживающей иммуносупрессии. Исключение составляет курение, так как оно может стать причиной рецидива.

Трансплантация почки – лучшее лечение для конечной стадии почечного заболевания при болезни Гудпасчера. Она должна проводиться после 6 месяцев после получения отрицательного титра анти-ГБМ- антител. Де-ново анти-ГБМ заболевание может стать причиной потери трансплантированного органа у пациентов с синдромом Альпорта, получивших трансплантат.

## **Контрольные тесты по главе 6**

1. У женщины 54 лет, год назад выявлен вирусный гепатит С, получала лечение интерфероном- $\alpha$ . Обратилась в связи с выявлением отеков, пурпуры, протеинурии, уровень СЗ снижен. Ваш наиболее вероятный диагноз:
  - 1) криоглобулинемический МПГН
  - 2) интерстициальный нефрит вследствие интерферонотерапии

- 3) IgA НП на фоне хронического гепатита
  - 4) поражение почек, связанное с системным васкулитом
  - 5) системная красная волчанка, люпус-нефрит
2. У больной с БПГН в биоптате выявили линейные депозиты IgG вдоль ГБМ. При каком заболевании наиболее часто встречаются подобные изменения?
- 1) синдром Гудпасчера
  - 2) первичный амилоидоз
  - 3) болезнь Шенлейн-Геноха
  - 4) грануломатоз с полиангиитом
  - 5) эозинофильный грануломатоз с полиангиитом
3. У больной 37 лет с затяжным течением отита, субфибрилитетом, выявлена протеинурия 0,33 г/л, микрогематурия. ОАК без особенностей. Какое дополнительное исследование наиболее вероятно позволит предположить диагноз?
- 1) титр ANCA
  - 2) уровень IgA, IgG, IgM
  - 3) иммунограмма – CD4, CD8
  - 4) обследование на СКВ, инфекции
  - 5) циркулирующие иммунные комплексы
4. Пациент 58 лет госпитализирован в стационар с острым нефритическим синдромом и ОПН. В анамнезе: бронхиальная астма более 30 лет. Лабораторно: гиперэозинофилия, p-ANCA +, микроскопия осадка мочи выявила эритроцитарные цилиндры. Какой диагноз наиболее вероятен?
- 1) ГУС
  - 2) легочное сердце
  - 3) синдром Гудпасчера
  - 4) узелковый полиартериит
  - 5) эозинофильный грануломатоз с полиангиитом
5. У больного легочное кровохарканье и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с анти-ГБМ-антителами в крови. Какой комплекс лечения наиболее эффективен?
- 1) преднизолон per os длительно
  - 2) циклоспорин + плазмаферез
  - 3) нестероидные противовоспалительные препараты+ГКС
  - 4) гидроклорохин+ГКС – основной выбор лечения
  - 5) ГКС, циклофосфамид и плазмаферез

## ГЛАВА 7. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ И ШУНТ-ИНФЕКЦИИ

О связи между инфицированием сердечных клапанов и заболеванием почек известно уже более 100 лет. Однако за это время сильно изменились представления о патогенезе и эпидемиологии этого заболевания, также и подходы к лечению. До появления антибиотиков в большинстве случаев поражение почек развивалось как следствие подострой инфекции сердечных клапанов [9].

Инфекционный эндокардит – воспалительное поражение клапанов сердца и пристеночного эндокарда инфекционной этиологии, протекающее чаще всего по типу сепсиса (острого или подострого) и сопровождающееся бактериемией.

Среди системных проявлений инфекционного эндокардита важное место занимает поражение почек. Рост заболеваемости инфекционным эндокардитом, отмечаемый в последние годы, связывают с широким распространением оперативных вмешательств на сердце и использованием инвазивной инструментальной техники (внутрисосудистые катетеры, артериовенозные фистулы и шунты, в том числе и для проведения сеансов гемодиализа), а также с повсеместным распространением наркомании. В США диагностируется приблизительно 40 случаев инфекционного эндокардита на миллион населения ежегодно.

Мужчины болеют в 1,5-3 раза чаще женщин, а в возрастной группе старше 60 лет – в 5 раз чаще.

**Этиология.** Эндокардит могут вызывать различные микроорганизмы, в том числе грибы, риккетсии и хламидии. Однако в первую очередь основными возбудителями являются стрептококки (50%) и стафилококки (35%). В последние годы отмечают увеличение частоты инфекционного эндокардита вызванного *Staphylococcus aureus*, особенно среди лиц, получающих лекарственные средства путем инъекций. Этот микроорганизм вызывает тяжелое воспаление клапанов с их быстрой деструкцией и возникновением метастатических очагов инфекции в других органах. Частота ГН, ассоциированного со стафилококковым инфекционным эндокардитом возросла с 22 до 78%, самый высокий риск заболевания отмечается при употреблении наркотиков в/в [14].

**Патогенез.** В прошлом предполагали, что поражение почек при инфекционном эндокардите связано с эмболией и/или инфарктом. Однако последующими исследованиями была доказана иммунная природа большинства таких расстройств. Правильность этой концепции подтверждается обнаружением иммунных депозитов в клубочках (при электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии), участием системы комплемента в активной фазе заболевания и эпизодическим выделением специфических антител (и антигенов) из пораженных клубочков почек.

Как правило, эндокардит способствует развитию гломерулонефрита. При этом различают два основных типа поражения почек. Очаговое/сегментарное повреждение клубочков обычно сочетается с подострой инфекцией и может сопровождаться некрозом и отложением эозинофильного материала в местах поражения. Возможны также инфильтрация нейтрофилами и вовлечение боуменовской капсулы. В отличие от этого у многих больных с острым инфекционным эндокардитом имеется диффузное поражение клубочков, во многих отношениях напоминающее острый постстрептококковый гломерулонефрит. Одновременно происходят диффузная эндокапиллярная и мезангиальная пролиферация, а также выраженная инфильтрация нейтрофилами. В тяжелых случаях преобладающим признаком поражения клубочков становится формирование полулуний.

Иммунологическую основу большинства этих патологических изменений составляет отложение одного или нескольких иммуноглобулинов (главным образом IgG) в форме гранулярных депозитов, также С3 компонента комплемента, встречающихся в очагах поражения или более широко. Электронно-микроскопическое исследование подтверждает частоту обнаружения субэпителиальных депозитов при острой форме заболевания, тогда как при подостром варианте течения заболевания преобладает их субэндотелиальная локализация.

*Клиника.* При фокально-сегментарном ГН могут быть лишь небольшие изменения мочевого осадка, функция почек может оставаться длительное время сохранной. У некоторых пациентов поражение почек манифестирует остроснефритическим синдромом или нарастающей почечной недостаточностью вследствие развития БПГН. В редких случаях симптомы поражения почек могут предшествовать развернутой клинической картине эндокардита.

*Лабораторные показатели.* Практически у всех больных с инфекционным эндокардитом отмечают анемию и значительное увеличение СОЭ, иногда до 70-80 мм/ч. Часто выявляют нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопению, тромбоцитопению, увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов, высокую концентрацию СРБ, ревматоидного фактора, криоглобулинемию, снижение СН50, а также С3- и С4-компонентов комплемента. Гипокомплементемия при инфекционном эндокардите служит индикатором поражения почек: у пациентов с ГН частота ее обнаружения (94%) соответствует частоте выявления депозитов С3-компонентов комплемента в биоптатах почек при иммуногистохимическом исследовании. Кроме того, содержание комплемента в крови у этих больных можно рассматривать как маркер эффективности антибактериальной терапии.

Важным диагностическим признаком служит бактериемия. Результаты бактериологического исследования крови бывают, положительны у 70-85% больных. Однако отрицательная гемокультура не отрицает диагноз.

*Инструментальное исследование.* Основное значение для диагностики эндокардита имеет ЭхоКГ, при которой выявляют вегетации на клапанах

сердца. В случае сомнительных результатов трансторакальной ЭхоКГ (чувствительность метода в плане диагностики вегетаций составляет 65%) необходимо провести чреспищеводную ЭхоКГ (чувствительность равна 85-90%)

Поражение почек требует проведения биопсии почек.

*Лечение.* Лечебная тактика зависит от особенностей возбудителя, локализации и выраженности клапанного поражения, наличия системных проявлений болезни (при развитии гломерулонефрита – от состояния функции почек).

Основные принципы антибактериальной терапии:

- Необходимо применять антибактериальные препараты бактерицидного действия.
- Для создания высокой концентрации антибактериальных препаратов в вегетациях (которая необходима для эффективного лечения) показано внутривенное введение их в высоких дозах на протяжении длительного времени (не менее 4-6 недель).
- При тяжелом состоянии пациента и отсутствии данных о возбудителе инфекции следует начинать эмпирическую терапию до получения результатов микробиологического исследования крови.
- При подостром течении инфекционного эндокардита или нехарактерной клинической картине следует проводить этиотропную антибактериальную терапию после идентификации возбудителя.

Лечение поражения почек включает эффективную ликвидацию инфекции сердечных клапанов. Кроме того, небольшому числу больных с (БПГН) может потребоваться проведение диализа. Иммунодепрессанты для лечения поражения клубочков применяют редко. К ним прибегают с исключительной осторожностью и только в условиях тщательно контролируемой терапии антибиотиками.

Подобно многим другим заболеваниям, почечная недостаточность при современном уровне развития медицины не определяет исход болезни. Последний зависит от природы сердечного расстройства, тяжести сопутствующего сепсиса и нарушения функций других жизненно важных органов, в том числе центральной нервной системы.

### **Шунт – нефрит**

По спектру клинических проявлений и морфологической картине поражению почек при бактериальном эндокардите аналогичен шунт-нефрит - постинфекционный ГН, который развивается у больных с инфицированным вентрикулоатриальным или вентрикулоюгулярным шунтом, установленным для устранения окклюзионной гидроцефалии. В 80% случаев возбудителем шунт-инфекции бывает эпидермальный стафилококк, колонизирующий дистальную (атриальную) часть шунтирующей системы либо в момент

операции по ее установке, либо, чаще, вследствие транзиторной бактериемии, аналогично тому, как это происходит при бактериальном эндокардите. Вентрикуло-сосудистые шунты могут инфицироваться примерно 30% случаев. ГН может развиваться в 0,7-2% случаев инфицирования шунтов, в интервале от 2 месяцев до нескольких лет после установления шунта. В противоположность вентрикуло-сосудистым шунтам вентрикуло-перитонеальные шунты редко осложняются развитием ГН.

**Клиника.** Почечной манифестации шунт-нефрита, как правило, предшествует клиническая картина подострого сепсиса с эпизодами лихорадки, недомоганием, анемией, спленомегалией. У большинства больных отмечают симптомы внутричерепной гипертензии (головные боли, тошнота, рвота, сонливость) вследствие дисфункции шунта, связанной с его инфицированием. У пациентов с шунт-инфекцией развиваются также системные проявления (артриты, кожный некротизирующий васкулит). Самые частые почечные проявления шунт-нефрита - гематурия и протеинурия, позже появляются НС, АГ и нарушения функции почек [14]. При биопсии почки типичной находкой является МПГН 1 типа с гранулярными депозитами IgG, IgM и C3, иногда выявляют экстракапиллярный ГН, при преобладании клинических симптомов БПГН. Почечный прогноз шунт-нефрита благоприятен в случае ранней диагностики и своевременного лечения. Основной причиной прогрессирования шунт-нефрита считают длительное персистирование инфекции, связанное главным образом с несвоевременно установленным диагнозом. При позднем начале антибактериального лечения и позднем удалении шунта почечный прогноз ухудшается. Под нашим наблюдением был пациент с исходом в тХПН.

**Клинический случай.** Мальчик, 14 лет, поступил с жалобами на изменения в анализах мочи в виде протеинурии, микрогематурии, периодическое повышение температуры тела, снижение аппетита, утомляемость, слабость.

Из анамнеза: в 2000г впервые установлен диагноз: «гидроцефалия». В августе 2004г проведена операция «Вентрикуло-перитонеостомия». В январе 2007г после аппендэктомии в связи с явлением перитонита вентрикуло-перитонеальный катетер был заменен на вентрикуло-атриальный шунт. На шестой день после данной операции развились явления гипертермии до 40° С, которые продолжали повторяться. Неоднократно получал стационарное лечение с постоянной антибактериальной терапией. По поводу поражения почек обратились в июле 2009г, когда госпитализирован в отделение нефрологии. **Выявлено, что задолго до этого постоянно определялась протеинурия.** При осмотре: выражены симптомы интоксикации, кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Голова гидроцефальной формы. Гепатоспленомегалия. Постоянно лихорадил.

Лабораторно: ОАК - Нв 88г/л, Нт 26%, лейкоциты  $9,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 70 мм/ч. ОАМ – протеинурия 1,25 г/л, эрит в больш кол, лейкоц 15-20 в п/з. Б/х -

мочевина 26,2-13 ммоль/л, креатинин 0,27-0,11 ммоль/л, общ белок 63,2 г/л. Посевы крови - отр. УЗИ: Правая почка 11,5х4,4см., паренхима 1,5см, дифференцировка снижена, ЧЛС 2,2см. Левая почка 11,8х4,6см, пар 1,6см, дифференцировка снижена, ЧЛС 2,3см. Эхогенность паренхимы с 2х сторон повышена. Конкрементов не выявлено. Кровоток почек сохранен. Проводилась антибактериальная, симптоматическая, нефропротективная терапия, ребенок с улучшением выписан домой с рекомендацией лечения шунт-инфекции у нейрохирурга. В конце августа отмечается ухудшение состояния: уменьшение количества мочи, выраженная гипергидратация, АД 130/90 мм.рт.ст, креатинин – 250-480 мкмоль/л, генерализованные судороги. Ребенок госпитализируется в отделение гемодиализа, начата заместительная почечная терапия.

### **Контрольные вопросы по главе 7**

1. Причины поражения почек при инфекционном эндокардите? Формы поражения
2. Какое основное лечение поражения почек при инфекционном эндокардите?
3. Определение шунт-нефрита?

## ГЛАВА 8. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Тромботические микроангиопатии (ТМА) – это особая группа заболеваний с поражением мелких сосудов различных органов, в том числе капилляров клубочков и артериол. Эти заболевания не относятся к типичным васкулитам и характеризуются развитием микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и симптомов ишемии тканей вследствие тромботической окклюзии мелких сосудов. Причины и патогенез ТМА разнообразны, но при этом все заболевания имеют общую морфологическую основу. Поражение почек и других органов начинается с повреждения эндотелия сосудов вслед за тромбозом. Выявляется некроз в клубочковых капиллярах и артериолах [14].

К ТМА относятся, прежде всего, следующие два заболевания: гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Хотя эти заболевания имеют возрастные отличия, сопровождаются преимущественным поражением различных органов (почки при ГУС, ЦНС при ТТП), клинически нередко их трудно различить, поэтому допустимо применение термина «ГУС/ТТП».

ТМА развивается при ряде системных и других заболеваниях. К вторичным ТМА относятся:

- HELLP-синдром и преэклампсия у беременных. Кроме этого у беременных в послеродовом периоде встречается ГУС.
- Злокачественная гипертензия.
- АФС (первичный или в рамках СКВ).
- ВИЧ-инфекция.
- Системные заболевания соединительной ткани, в том числе склеродермия, СКВ, ревматоидный артрит, системные васкулиты.

У пациентов с такими заболеваниями, как ТТП, ГУС, склеродермия, злокачественная АГ и АФС, могут выявляться гематурия, протеинурия, АГ. Однако при всех этих заболеваниях гистологические изменения в почках соответствуют ТМА, которая отличается от таковых при ГН. Независимо от причин и патогенеза, при ТМА в почках поражаются преимущественно артериолы и капилляры клубочков. Основными морфологическими признаками ТМА являются повреждения эндотелиальных клеток, фибриноидный некроз и фибриновые тромбы в капиллярах клубочков. При ИФ результаты отрицательные. Особенностью является отсутствие клеточной инфильтрации и пролиферации.

В результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле.

В мазке периферической крови находят фрагменты разрушенных эритроцитов и тромбоцитопению. Характерно повышение показателей гемолиза (ЛДГ).

### 8.1. ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ГУС характеризуется триадой симптомов: гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. Различают два типа ГУС: постдиарейный (Д+) или типичный ГУС, который характерен для детей в возрасте до 3 лет, и атипичный ГУС (Д-), для которого диарея нехарактерна и который встречается в любом возрасте, как у детей, так и у подростков и взрослых.

*Этиология.* Д+ ГУС инфекционного характера, чаще всего представлена *E.coli*, а именно – серотипом O157:H7 продуцирующей шигатоксин, и называемой по этой причине STEC (шигатоксин *E.coli*). Резервуаром инфекции является кишечник и фекалии крупного рогатого скота, а также других животных. Человек заражается при употреблении полусырого мяса, непастеризованного молока, фруктов, соков, зараженной воды. Члены семьи могут иметь диарею, обусловленную STEC, без развития ГУС.

Редко, в основном в эндемичных районах, таких как Бангладеш или страны Африки, причиной Д+ ГУС может быть *Shigella dysenteriae* 1 типа, которая также продуцирует шигатоксин. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой толстого кишечника и выделяет шигатоксин. Предполагается, что транспортерами шигатоксина к эндотелиальным клеткам сосудов могут быть нейтрофилы, моноциты и тромбоциты. На эндотелиальных клетках почек, ЦНС и других сосудов шигатоксин связывается со специфическими рецепторами, индуцирует местную продукцию цитокинов, происходит повышение протромботических факторов, образуются крупные мультимеры фактора Виллебранда, что ведет к повышенной агрегации тромбоцитов и быстрому тромбообразованию.

*Клиническая картина.* Манифестация Д+ ГУС обычно начинается через несколько дней после начала диареи, сопровождается появлением крови в стуле, рвотой и болями в животе, то есть тяжелым течением энтероколита. В последующем наступает небольшая желтушность, и уменьшение количества мочи, что должно настораживать врача в отношении ГУС. Часто отмечается АГ. Определяется триада в виде МАГА с появлением шизоцитов, нередко требующей трансфузии крови, тромбоцитопении и ОПН. Частой находкой в тяжелых случаях ГУС является лейкоцитоз выше  $20 \times 10^9/\text{л}$ , макрогематурия, протеинурия. Пациенту может потребоваться диализная терапия в связи с гипергидратацией, гиперкалиемией и повышением мочевины в крови до критических цифр. Может иметь место прогрессирование с полиорганным поражением, в тяжелых случаях поражается ЦНС, развивается панкреатит и кардиомиопатия. При анемии реакция Кумбса отрицательна, отмечается

ретикулоцитоз, шизоцитоз, тромбоцитопения. Лактатдегидрогеназа повышена. Необходимо бактериологическое исследование кала для выявления возбудителя и его серотипа. ГУС шигеллезной этиологии протекает тяжелее, с септическим шоком и большей тяжестью ОПН.

*Лечение Д+ ГУС.* Коррекция анемии, водно-электролитных нарушений, АГ. Питание, при необходимости, через зонд, для обеспечения суточной потребности в калориях. Нередко требуется проведение диализа, раннее начало острого диализа может предупредить развитие осложнений. Антибиотики бактерицидного действия увеличивают риск развития массивного выброса шигатоксина в кровоток из разрушенных бактерий и утяжеления ИТШ. По этой причине рекомендуют применение антибиотиков с бактериостатическим действием (левомецитин, макролиды). Специфической терапии Д+ ГУС нет. Гепарин, тромболитики, антиагреганты, ГКС и СЗП не оказывают существенного эффекта. В тяжелых случаях (поражение ЦНС) предлагается проведение заменного переливания плазмы с целью удаления факторов свертывания и тромбообразования.

*Прогноз Д+ ГУС, обусловленный STEC,* в большинстве случаев благоприятный. Смертность составляет 1-5% при присоединении поражения других органов, особенно ЦНС. При проведении своевременного и адекватного диализа происходит полное выздоровление, но возможно сохранение остаточных явлений – протеинурии, АГ, которые в последующем приводят к развитию терминальной стадии ХБП. Смертность среди пациентов с Д+ ГУС, обусловленного шигеллезом, выше и составляет 20-40%, при нем чаще развивается ТХПН.

*Трансплантация почки.* Риск возврата Д+ ГУС отсутствует.

### ***ГУС, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae****

Это редкая форма ГУС инфекционной природы, встречается у детей до 2 лет с тяжелой пневмонией, осложненной плевритом, эмпиемой или менингитом. Нередко признаки ГУС принимаются за ДВС-синдром, развитие которого предполагается при указанных состояниях. Ранняя диагностика ГУС важна, так как в данной ситуации диктуется отказ от опасных для пациентов данной категории инфузий плазмы. ГУС необходимо диагностировать у детей с пневмококковой инфекцией при наличии характерной триады и отсутствии доказательств ДВС-синдрома. Отличием от ГУС обусловленного STEC, является положительная реакция Кумбса. При этой форме ГУС, связанной с *Str. pneumoniae*, опасность трансфузии плазмы связана с содержанием в ней так называемых анти-Т-антител. Т-антиген – это антиген Томсена-Фриденрейха, является компонентом мембран эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Он обнажается и становится доступным для действия анти Т-антител IgM под действием нейраминидазы *S.pneumoniae*.

*Лечение.* Антибактериальное лечение с учетом частой резистентности *S.pneumoniae* (ванкомицин, цефалоспорины последних поколений). Используются заменные переливания с заменой плазмы на альбумин. Показано раннее начало диализной терапии.

*Прогноз.* Причинами смертности являются менингит, ОПН. Частота развития ХПН выше, чем на фоне кишечной палочки.

### Атипичный (Д-) ГУС, аГУС

Атипичный ГУС развивается в любом возрасте составляет 5-10% всех случаев ГУС у детей (возможно развитие, начиная с раннего возраста), и чаще, чем Д+ ГУС, встречается у взрослых.

*Патогенез.* В основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента (табл. 8.1).

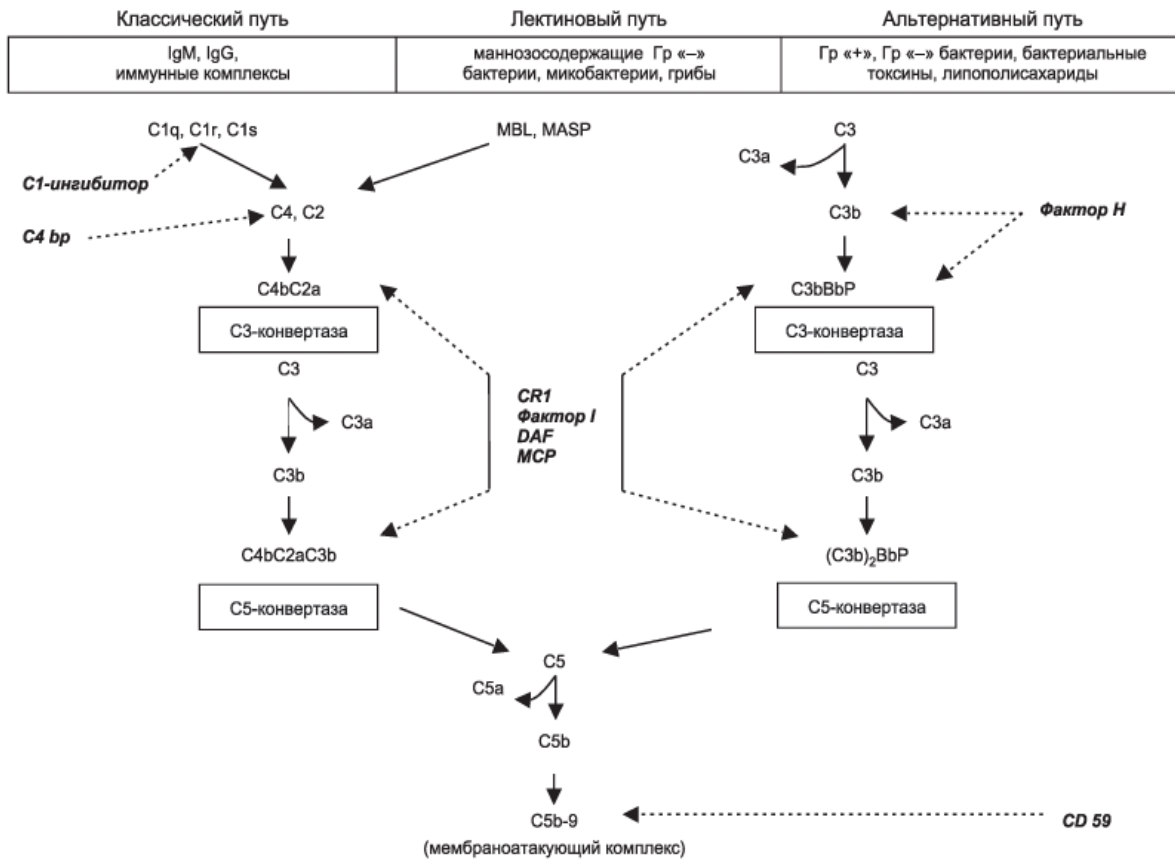
Таблица 8.1. Биологические исследования при аГУС (адаптировано по Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al.)

| Классификация                                                  | Биологические исследования                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Аномалии регуляции комплемента</b>                       | С3 и С4 плазмы<br>CFH и CFI плазмы<br>Анти-CFH антитела<br>MCP (CD46) (экспрессия на поверхности лейкоцитов)<br>Скрининг мутаций CFH, CFI, MCP, CFB и C3                                                                                                              |
| <b>2. Дефицит ADAMTS 13 (наследственный или приобретенный)</b> | Активность ADAMTS 13 плазмы;<br>Если активность <10% от нормы, определить наличие ингибиторов и анти-ADAMTS 13 IgG;<br>Если активность <10%, нет ингибиторов и анти-ADAMTS 13 IgG, возможен наследственный дефицит. Подтвердить с помощью исследования гена ADAMTS 13 |
| <b>3. Аномалии метаболизма кобаламина</b>                      | Гомоцистеин, метилмалоновая кислота (плазма и моча) ± исследование гена MMACHC                                                                                                                                                                                        |

Пусковым фактором могут явиться лекарственные препараты, такие как: хинин, ингибиторы калицинейрина, рапамицин, ципрофлоксацин, контрацептивные препараты, гепарин и др. Клинически ГУС и ТТП имеют много сходного. Поэтому обычно исследуют и исключают дефицит ADAMTS 13. У младенцев аГУС может развиваться в результате аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин B12).

Развитие аГУС и ряда других заболеваний клубочков (например С3-гломерулопатии) связано с мутацией белков системы комплемента. Чаще всего

встречается дефицит фактора H (CFH), а также – мутация фактора I (CFI) и MCP. Эти три фактора, действуя сообща, в норме предотвращают активацию системы комплемента (рис. 8.1).



**Рисунок 8.1.** Система комплемента (С Байко. Нефрология и диализ. №4, 2007).

Система комплемента человека имеет сложно организованную систему регуляции, необходимую для предупреждения неспецифического повреждения клеток хозяина и ограничения отложения C3b на поверхности патогенов. Эта тонкая регуляция осуществляется благодаря целому ряду мембранных (CR1, DAF, MCP и CD59) и жидкофазных (фактор H) факторов, защищающих ткани хозяина. Поверхности чужеродных клеток, лишённые мембранных регуляторов или не способные связывать растворимые регуляторы, атакуются комплементом.

Мутации генов, кодирующих их, приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток. В результате увеличивается количество C3b, получающего доступ к поверхности эндотелиальных клеток. Отложение C3b на эндотелии ведет к образованию мембраноатакующего комплекса (C5b-9), который вызывает повреждение и отслойку клеток и сублитическое повреждение мембраны, в свою очередь ведущих к эндотелиальной активации и экспрессии молекул адгезии (например, Р-селектина). Последние способствуют адгезии и активации лейкоцитов с высвобождением радикалов кислорода и протеиназ, усугубляющих повреждение эндотелия. Повреждение

эндотелия приводит к отслойке клеток и обнажению базальной мембраны. В этих условиях происходит адгезия тромбоцитов к обнаженному внеклеточному веществу и их агрегация с образованием микрососудистых тромбов.

*Клиническая картина.* Очень раннее (даже в период новорожденности) начало характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 месяцев и 2 месяца, соответственно). Мутация MCP более характерна для детей с началом заболевания после 1 года жизни. Ближе к подростковому возрасту определяются анти-CFH-антитела. Провоцирующими факторами могут быть инфекции верхних дыхательных путей, ЖКТ, которые запускают первый эпизод ГУС. Семейные случаи выявляются в 25% случаев. Не все носители мутации в семье имеют манифестацию заболевания.

*Почечные и другие клинические проявления* такие же, как при любом варианте ГУС, но прогноз хуже, чем при Д+ ГУС. У 50% пациентов развивается тХПН, возможны поражения других органов, в том числе ЦНС.

*Лечение.* Более благоприятен прогноз при мутации MCP. Плазмообмен позволяет удалить мутантные CFH, CFI, C3 и антитела. Для предотвращения повышения уровня антител после ЗПП обосновано применение ГКС и иммуносупрессивных препаратов. Недавно опубликованы рекомендации по плазмотерапии при аГУС (табл.8.2.)

**Таблица 8.2.** Рекомендации 2008-2009 гг. по плазмотерапии при аГУС  
(Адаптировано по Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al.)

|                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Когда необходимо начать плазмотерапию?</i>                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Как можно раньше (в течение 24 ч от начала)</li> <li>• Как только состояние пациента позволит (АД, гиперволемия, водно-солевой баланс, анемия)</li> </ul>                  |
| <i>Выбор варианта и объем?</i>                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЗПП: 1,5 объема плазмы (60-75 мл/кг) с замещением СЗП</li> <li>• Если проведение ЗПП невозможно, ввести СЗП 10—20 мл/кг (при нормальном АД и сердечной функции)</li> </ul> |
| <i>Какова частота в течение первого месяца?</i>                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ежедневно в течение 5 дней</li> <li>• 5 сеансов в неделю в течение 2-х недель</li> <li>• 3 сеанса в неделю в течение последующих 2-х недель</li> </ul>                     |
| <i>В каких случаях возможно отказаться от плазмотерапии или рано прекратить ее?</i>                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутация MCP (ЗПП проводится во время активности ГУС, но не превентивно)</li> </ul>                                                                                         |
| <i>Какова частота по окончании первого месяца?</i>                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эмпирическая: попытаться найти пороговую дозу (ЗПП или инфузии СЗП) и интервал для каждого пациента</li> </ul>                                                             |

**\*Примечание:** ЗПП - заменное переливание плазмы; СЗП — свежемороженая плазма

Отличие в течении заболевания от Д+ ГУС заключается также в том, что Д+ ГУС протекает циклически, остро, не имея тенденции к рецидивам, в то время как аГУС протекает волнообразно и хронически. Прогресс, отмеченный в последнее десятилетие в понимании механизмов развития аГУС, открыл путь к

новым терапевтическим подходам. В настоящее время проводится лечение препаратом экулизумаб, получены обнадеживающие результаты.

*Трансплантация почек при аГУС.* Чрезвычайно высок риск возврата аГУС при мутациях CFH, CFI, C3, реже – при мутациях генов MCP. ЗПП проводится до и после трансплантации. Как вариант терапии рассматривается комбинированная трансплантация печени и почек или только печени при сохранной функции почек.

## **8.2. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА**

Ключевым звеном патогенеза ТТП является присутствие в крови сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда. В основе заболевания лежит наследственный или приобретенный дефицит (<10% от нормального уровня) фактора ADAMTS13, металлопротиназы. У детей ТТП носит врожденный характер в связи с полным отсутствием этого фактора. Приобретенные формы в результате появления анти-ADAMTS13 антител встречаются в основном у взрослых. Причиной приобретенных форм, а также провоцирующим фактором при наличии мутации гена ADAMTS13 могут быть лекарственные препараты. Механизм поражения эндотелия, образование тромбов идентичны таковым при ГУС.

*Клиническая картина* сходна с таковой при ГУС. Однако чаще поражается ЦНС, развиваются судороги, кома или другая неврологическая патология. Также характерно развитие мочевого синдрома, АГ, ОПП. Наряду с общеклиническими исследованиями необходимо исследование уровня ADAMTS13, контроль уровня ЛДГ в крови.

*Лечение.* Плазмообмен для удаления антител, ингибирующих металлопротеиназу, сначала проводится ежедневно в течение 7-16 дней до нормализации уровня ЛДГ в крови. Назначаются ГКС для предотвращения развития осложнений, связанных с введением больших объемов чужеродной плазмы.

## **8.3. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ**

Антифосфолипидный синдром (АФС) – синдром, связанный с образованием антител против компонентов фосфолипидов коагуляционных факторов и характеризуется артериальными и венозными тромбозами. Впервые описан у больных СКВ. Преимущественно развивается в молодом возрасте, чаще у женщин. Часто сопровождается поражением почек. Различают первичный АФС, развивающийся в отсутствие какого-либо заболевания, вторичный АФС при ревматических и аутоиммунных заболеваниях, акушерской патологии [9,14].

*Этиология и патогенез.* Причины неизвестны. Повышение антител к фосфолипидам наблюдают при разных заболеваниях с иммунным генезом, при

бактериальных и вирусных заболеваниях, злокачественных новообразованиях. Могут спровоцировать некоторые лекарства (оральные контрацептивы, интерфероны и др.)

*Морфология* сходна с другими ТМА. Характеризуется сочетанием острой и хронической ТМА. В почках выявляют изменения в клубочках, артериях, артериолах в виде окклюзирующих тромбов, набухания эндотелия, мезангиолиза, некроза. В результате прогрессирования развиваются склероз клубочков, фиброз тубуло-интерстициальной ткани.

*Клиника и диагностика.* Клиническая картина разнообразна, связана с локализацией тромбов в венах, артериях, мелких внутриорганных сосудах, склонных к рецидивам. В тяжелых случаях развивается так называемая катастрофическая АФС. Для катастрофической АФС характерна полиорганная недостаточность вследствие поражения жизненно важных органов (не менее трех одновременно).

Спектр возможных симптомов при АФС:

- Тромбофлебиты
- Сетчатое ливедо
- ОНМК, судорожный синдром
- Атрофия зрительного нерва, слепота
- Инфаркт миокарда
- Эндокардит Либмана-Сакса
- ТЭЛА, легочная гипертензия
- Инфаркты печени
- Повышение АД
- Признаки СКВ и других поражений соединительной ткани

Симптомы поражения почек:

- ОПП
- Гематурия, протеинурия
- Реноваскулярная гипертензия из-за ишемии
- Инфаркт почки

Часто клинические симптомы нефропатии отступают на второй план из-за превалирования тяжелых вазоокклюзивных поражений других органов (ЦНС, сердца, легких). Прогрессирование ХБП часто связано с АГ. Необратимое ОПП при катастрофическом АФС всегда сочетается со злокачественной АГ.

*Лабораторные исследования:*

- Эритроциты, Hb и тромбоциты (снижаются)
- ЛДГ, билирубин (повышаются)
- АНА, АТ к двуспиральной ДНК
- Комплемент
- Антикардиолипидные антитела IgM (положительно-титр >50)
- Антикардиолипидные антитела IgG (положительно-титр >80)

- Положительный волчаночный антикоагулянт (сочетается с удлинением АЧТВ)
- Положительные анти  $\beta 2$  гликопротеиновые антитела

Если положителен только один тест, это для диагноза недостаточно, необходимо повторить исследования через 6 месяцев (необходимо учесть влияние варфарина).

*Инструментальные исследования:*

- Допплерография сосудов
- Поражение почек требует проведения биопсии почки

*Лечение.* При АФС в рамках СКВ иммуносупрессивную терапию (см. главу 6) сочетают с антикоагулянтной терапией, иногда совместно с антиагрегантами. Также при острых ТМА без СКВ назначается антикоагулянтная терапия. Она является основной терапией при первичном АФС, где ГКС и цитостатики не показаны. Целью антикоагулянтной терапии является восстановление кровотока, устранение ишемии почек, используют не фракционированный или низкомолекулярный гепарины, после окончания гепаринотерапии назначают на длительный срок непрямой антикоагулянт варфарин. При хроническом течении нефропатии, ассоциированном с АФС, назначают сразу варфарин без предварительного курса гепариновой терапии. Доза варфарина составляет от 2,5 до 10 мг/сут.

Эффективность варфарина контролируют с помощью МНО (международное нормализованное отношение) с поддержкой его на уровне 2,5 – 3,0.

Если у пациента обнаруживаются положительные серологические маркеры АФС (антитела) без выявления клинических признаков АФС и без подтверждения тромбоза следует назначить аспиринопрофилактику.

Антифосфолипидные антитела могут обнаруживаться у диализных больных и они могут быть предикторами патологии АВФ (стенозирование, недостаточность).

Также может повышаться риск осложнения АВФ-м в ранний период после трансплантации почки, что частично снижается антикоагуляцией.

## **Контрольные тесты по главе 8**

1. Какие исследования проводятся у женщин с рецидивирующими выкидышами?
  - 1) типирование HLA
  - 2) липидный профиль
  - 3) гликемический профиль
  - 4) антифосфолипидные АТ
  - 5) электролиты в крови и в моче
2. У ребенка 2 лет заподозрен атипичный ГУС. Что из перечисленного является наименее характерным для этой патологии?
  - 1) начало с диареи

- 2) мутация H – фактора
  - 3) мутация I – фактора
  - 4) отсутствие диареи
  - 5) мутация MCR
3. Гемолитико-уремический синдром характеризуется:
- 1) АГ+отеки+тромбоцитоз
  - 2) азотемия+нефротические отеки
  - 3) билирубинемия+аутоиммунная анемия
  - 4) тромбоцитоз+уремия+аутоиммунная анемия
  - 5) гемолитическая анемия+азотемия+тромбоцитопения
4. У ребенка 10 месяцев после ОКИ развился ГУС. Какая наиболее вероятная причина поражения?
- 1) шок
  - 2) отравление грибами
  - 3) отравление нитратами
  - 4) диссеминирование внутрисосудистого свертывания
  - 5) действие эндотоксина на эндотелий
5. Общая патоморфологическая основа для ГУС, ТТП, преэклампсии беременных?
- 1) полулуния в клубочках
  - 2) фибриллярный гломерулонефрит
  - 3) тромботическая микроангиопатия
  - 4) эндотелиальные экссудативные изменения
  - 5) мембрано-пролиферативные изменения

## Глава 9. АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

Амилоидоз – это группа заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением в тканях нерастворимого фибриллярного белка – амилоида [9].

Амилоид имеет своеобразную  $\beta$ -складчатую структуру, устойчивую к протеолитическим ферментам. Происходит его накопление в тканях с их повреждением и утратой функции органов.

Структура амилоида обуславливает двойное лучепреломление и яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете после окраски конго-красным .

В настоящее время при помощи экспериментальных исследований, методов пункционной биопсии, электронной микроскопии, гистохимии и других установлено, что структура амилоидного вещества складывается из нескольких этапов. На первом (преамилоидном) этапе, происходит клеточная трансформация ретикулоэндотелиальной системы с появлением амилоидобластов. На втором этапе амилоидогенеза осуществляется синтез фибриллярного белка амилоидобластами. Затем происходит агрегация фибрилл с образованием "каркаса" амилоидной субстанции. Значительный этап формирования амилоидного вещества - соединение фибрилл амилоида с белками и глюкопротеидами плазмы и кислыми мукополисахаридами ткани.

Амилоид состоит из двух компонентов. Первый представлен белками - предшественниками фибрилл амилоида. При амилоидозе АА - это воспалительный белок А, при амилоидозе АL – легкие цепи ( $\lambda$  или  $\kappa$ ) моноклональных иммуноглобулинов. Реже встречается АН-амилоидоз с тяжелыми цепями Ig или сочетание L+H. Р-компонент (SAP) – содержится в амилоиде любого типа, «защищая» его от протеолитического расщепления.

По сравнению с амилоидозом других органов амилоидоз почек имеет наиболее существенное значение в клинической практике, поскольку часто заканчивается развитием хронической почечной недостаточности со всеми вытекающими последствиями. Макроскопически почки увеличены в размерах, плотные на ощупь, поверхность их гладкая. На разрезе хорошо различимо корковое и мозговое вещество. При этом корковое вещество почки несколько расширено, в ранней стадии заболевания серовато-красное, позже (в протеинурической и нефротической стадии) приобретает матовый оттенок, а мозговое вещество - салыный вид ("большая салыная почка"). В азотемической стадии почки уменьшены в размерах, имеют неровные контуры со множеством рубцовых западений.

### Классификация

В основу классификации амилоидоза положен тип белка-предшественника, входящего в состав амилоида (табл.9.1). Наиболее часто встречающиеся формы амилоидоза – АА и AL амилоидозы.

Таблица 9.1. Распространенные варианты амилоидоза

| Амилоидный белок | Белок-предшественник                        | Клинический вариант                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АА               | SAA                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- реактивный (вторичный)</li> <li>- средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)</li> <li>- семейная амилоидная нефропатия с крапивницей и глухотой (синдром Muckle-Well)</li> </ul> |
| AL               | Легкие цепи $\lambda > \kappa$              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- идиопатический (первичный)</li> <li>- при плазмоклеточных дискразиях (миеломная болезнь, макроглобулинемия, иммунобластома)</li> </ul>                                                    |
| A $\beta_2$ M    | $\beta_2$ микроглобулин                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- «диализный амилоидоз»</li> </ul>                                                                                                                                                          |
| ATTR             | Трансферритин<br>Более 50 вариантов мутации | <ul style="list-style-type: none"> <li>- семейная амилоидная полинейропатия</li> <li>- семейная амилоидная кардиопатия</li> <li>- системный сенильный амилоидоз</li> </ul>                                                         |

В настоящее время для диагностики типов ренального амилоидоза используются методы лазерной микродиссекции и масс – спектрометрии [1].

## 9.1. АМИЛОИДОЗ АА

Белком предшественником при АА-амилоидозе является сывороточный амилоидный белок острой фазы - SAA. Его обнаруживают во многих органах и тканях: почках, печени, селезенке, ЖКТ, надпочечниках. Превалирует поражение почек. Прогноз зависит от первичного воспалительного заболевания [9, 14].

### Причины реактивного (АА) амилоидоза:

- Ревматоидный артрит
- Другие артропатии: анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия
- Хронические гнойно-деструктивные болезни (остеомиелит, бронхоэктазы)
- Туберкулез
- Опухоли (почечно-клеточная карцинома, лимфома)
- Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона)
- Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)

В РК одной из частых причин АА-амилоидоза может быть туберкулез легких. Процент его осложнений амилоидозом может возрасти в связи с увеличением продолжительности жизни больных туберкулезом. Амилоидоз в ряде случаев возникает у людей с неактивным или излеченным туберкулезом легких, но с выраженным пневмосклерозом, эмфиземой.

Среди других заболеваний в развитии амилоидоза существенное значение придается гнойным процессам в легких и других органах (бронхоэктатическая болезнь, абсцедирование легких, остеомиелит и др.).

Значительное место в развитии амилоидоза принадлежит ревматоидному артриту. Особая форма АА-амилоидоза почек развивается у больных с периодической болезнью.

*Патогенез АА амилоидоза* зависит от нескольких отличных друг от друга факторов. *Белки-предшественники.* Предшественником фибриллярного АА белка является сывороточный амилоидный белок А (SAA). У человека SAA гены локализованы на хромосоме 11. SAA белки относятся к семейству гомологичных белков, которые делятся на две группы.

Первая группа включает острофазовые белки типа-I, синтезированные печенью - SAA1 и SAA2 (SAA1+2). Во время острофазовых реакций концентрация SAA1+2 в сыворотке должна увеличиться почти в 1000 раз, чтобы достичь концентрации 1-2 мг/мл. Из них 80% связаны с липопротеинами, состоящими в 90% из липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

Вторая группа SAA белков (SAA4 у человека и SAA3 у мышей) экспрессируется постоянно и их концентрация в плазме составляет около 55 мг/мл; SAA4 у человека синтезируется различными органами и тканями и не является острофазовым белком.

*Острофазовый ответ.* Известно, что АА амилоидоз возникает после длительного периода воспалительного и/или инфекционного заболевания. АА амилоидоз не встречается в отсутствие острофазового ответа или в отсутствие повышенного уровня сывороточного SAA.

Синтез и секреция острофазового SAA опосредуется цитокинами, главным образом интерлейкином (IL-1, 6) и фактором некроза опухоли (TNF-α).

АА амилоид, встречающийся при злокачественных заболеваниях, таких как мезотелиома, болезнь Ходжкина, саркоидоз, может быть «запущен» (индуцирован) цитокинами, синтезированными и секретируемыми опухолевыми или гистиоцитарными клетками. Цитокины генерируют систематический острофазовый ответ и индуцируют синтез SAA, что способствует развитию АА амилоидоза.

Первичная структура SAA влияет на его способность формировать фибриллярные белки. У человека пока не установлена связь специфической последовательности аминокислот с амилоидозом, но, оказалось, что генотип влияет на частоту возникновения заболевания. SAA1.3 генотип более распространен у больных с АА амилоидозом, чем у больных, страдающих ревматоидным артритом без амилоидоза.

Доказательством того, что существует связь между метаболизмом аполипопротеинов, липопротеинов и формированием амилоида, является то, что амилоидные депозиты появляются сначала в органах и тканях, которые являются основными местами липидного и холестерина метаболизма (селезенка и печень).

*SAP компонент* был обнаружен в депозитах при всех известных к настоящему времени амилоидных заболеваниях. SAP идентичен сывороточному амилоидному Р компоненту -N-гликозилированному сывороточному белку, который принадлежит к группе **пентраксинов (pentraxin)** и гомологичен С-реактивному белку. SAP присутствует в плазме как пентамер, способный активировать классическую систему комплемента. Он синтезируется и метаболизируется в печени, связывает амилоидные фибриллы, фибриллярные белки и сульфатные гликозаминогликаны.

SAP является физиологическим компонентом ГБМ почек, базальной мембраны кожи, легких, печени и кровеносных сосудов, микрофибрилл, которые покрывают эластичные мембраны. Эти микрофибриллы имеют структурное сходство с амилоидными фибриллами.

SAP может оказывать влияние на патогенез АА амилоида следующим способом: он может стимулировать фибриллогенез, связывая фибриллярные белки; он может защищать амилоидные фибриллы от протеолиза и может быть структурным компонентом фибрилл амилоида. Обсуждается роль гликозаминогликанов и белков базальной мембраны в фибриллогенезе амилоидоза при поражении почек.

*Клиника поражения почек.* Амилоидоз почек имеет важное значение, так как определяет тяжесть течения и исход основного заболевания. Основные исследования должны включать общие анализы мочи, исследование суточной протеинурии, УЗИ почек (может быть увеличение размеров), биопсию почки.

Основное клиническое проявление амилоидоза почек - постоянная протеинурия, для которой характерны значительные колебания белка (от 0,1 до 3,0 г/л и более) в моче с микрогематурией или без нее, цилиндрурией.

Длительная и выраженная потеря (более 3,5г/сут.) белка приводит к развитию нефротического синдрома, для которого характерны массивная протеинурия, выраженная гипо- и диспротеинемия. Повышается СРБ, уровень холестерина. У большинства больных развиваются распространенные выраженные отеки, отличающиеся большим упорством к мочегонным средствам. Характерна гипотензия, которую иногда связывают с поражением надпочечников амилоидозом. При вовлечении надпочечников возможно появление гипонатриемии, гиперкалиемии. Отмечаются анемия и резко ускоренная СОЭ.

Диагноз амилоидоза АА, его дифференциальная диагностика основаны на результатах ренальной биопсии.

*Морфология почек.* Амилоид при поражении почек локализуется в клубочках, преимущественно экстрацеллюлярно, в мезангиуме, в стенке

капилляра, стенке артерий и артериол, в интерстиции, стенке канальцев. При световой микроскопии амилоид выглядит как аморфное отложение с положительной окраской на конго-рот. При микроскопии в поляризованном свете, что является также обязательным, обнаруживают яблочно-зеленое свечение за счет феномена двойного лучепреломления. Окраска тиюфлавином Т определяет светло-зеленую флюоресценцию. Необходимо провести типирование амилоида на АА, AL-типы. Иммунофлюоресцентное исследование на легкие и тяжелые цепи Ig дает отрицательный результат.

При электронной микроскопии амилоид выявляется в виде беспорядочно расположенных фибрилл - бесформенной массы. При гломерулярном отложении амилоид представлен в виде так называемых pickupsticks – «зубочистки разной длины в одной связке».

*Лечение амилоидоза АА.* Лечение направлено на устранение причины, вызвавшей образование амилоида. Основная цель – ослабление продукции амилоидных белков. Так, при остеомиелите это - применение антибиотиков, хирургическое лечение, при бронхоэктатической болезни – лечение с удалением бронхоэктазов и т.д.. Особое значение имеет лечение ревматоидного артрита. Наряду с применением цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил, метотрексат), в настоящее время широко используют ингибиторы фактора некроза опухоли ФНО $\alpha$  – infliximab (Remikade<sup>®</sup>).

Исход у больных с реактивным амилоидозом может зависеть не от терминальной ПН. Чаще всего причинами быстрого прогрессирования почечной недостаточности при амилоидозе могут быть обострение основного заболевания, присоединение интеркуррентной инфекции или такие осложнения, как тромбоз почечных вен, резкое падение артериального давления с развитием ОПН, например, при амилоидозе надпочечников. В ряде случаев смерть наступает от основного заболевания, явившегося причиной развития амилоидоза. Исход амилоидоза также зависит от различных осложнений: кровоизлияния, тромбозов, интеркуррентных инфекций и т. д. Длительное замедленное течение ХБП возможно при установлении диагноза в начальных стадиях заболевания. Своевременно начатое активное лечение основного заболевания позволяет улучшить не только течение основного процесса, но и замедлить течение почечного поражения, обусловленного амилоидозом.

В настоящее время создан препарат Эпродисат (Fibrillex, КИАСТА), конкурентно блокирующий специфические сайты на молекуле гепарансульфата, препятствуя таким образом его соединению с амилоидогенным белком. Уже начато его применение в клинической практике, показана способность препарата замедлять прогрессирование амилоидной нефропатии [23], обсуждается также возможность его применения при болезни Альцгеймера (А $\beta$ -амилоидоз).

Показана нефропротективная терапия. При развитии тХПН переводится на ЗПТ.

## Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) – распространена в странах Ближнего Востока у арабов, турков, армян и евреев-окефардов. Среди них у 25% больных амилоидоз почек является основной причиной неблагоприятного исхода основного заболевания.

Средиземноморская лихорадка – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, чаще наблюдается у лиц до 20 лет.

*Генетика* связана с геном *MEFV* (Mediterranean Fever) идентифицированным на коротком плече 16-й хромосомы. Ген экспрессируется нейтрофилами и кодирует синтез белка пирина. У 80% больных имеются мутации пирина – основного регулятора воспалительного ответа нейтрофилов. Синтезируется дефектный белок, что приводит к нарушению контроля воспаления нейтрофилами. Рецидивы асептического воспаления приводят к развитию амилоидоза АА. Наиболее распространенная мутация – М694, характеризующаяся тяжелым течением и высоким риском развития амилоидоза.

*Клиника.* Заболевание начинает проявляться у 90 % пациентов в детском и юношеском возрасте и характеризуется короткими по продолжительности (от 6 до 96 часов) приступами лихорадки в сочетании с серозитами (перитонит, плеврит, артрит).

Боли в животе – наиболее часто встречаемый симптом при данной патологии (у 95 %), нередко болевой синдром настолько выражен, что пациенты подвергаются неоправданным оперативным вмешательствам в связи с развитием картины острого живота.

Для 75 % больных характерно поражение крупных суставов (коленного, голеностопного, лучезапястного) по типу моноартрита. Боли в груди, обусловленные развитием одностороннего плеврита, описаны у 30 % пациентов.

Полиморфная экзантема - кожные высыпания, локализующиеся в основном на нижних конечностях, отмечаются у 7-40 % больных. Частота возникновения приступов достаточно вариабельна.

В 20-40% случаев поражаются почки. Клинически амилодоз почек при периодической болезни характеризуется протеинурией с развитием нефротического синдрома и почечной недостаточности. В период атаки средиземноморской лихорадки в крови повышаются все показатели острофазового воспаления.

Острые приступы сопровождаются полиморфноядерным лейкоцитозом, увеличением СОЭ, во время приступов также отмечается возрастание содержания фибриногена плазмы крови, гаптоглобина, С-реактивного белка, альфа1-антитрипсина, сиаловых кислот и церрулоплазмينا. Как правило, все эти показатели возвращаются к норме в период между приступами.

Диагноз основан на характерных признаках АА-амилоидоза при морфологическом исследовании биоптата почки.

*Лечение периодической болезни.* Средством для лечения периодической болезни, на современном этапе, остается колхицин, механизм действия которого основан на подавлении остро-фазового белка SAA.

Терапия колхицином в дозе 0,02-0,03 мг/кг/сут (максимум – 2 мг/сут) уменьшает выраженность и частоту приступов заболевания, а также, что более важно, предотвращает развитие амилоидоза почек и почечной недостаточности. Применение колхицина в протеинурическую стадию до нарушения функции почек позволяет добиться длительной ремиссии и намного улучшает прогноз амилоидоза почек. При развившемся амилоидозе показан длительный (возможно пожизненный) прием колхицина. При развитии почечной недостаточности дозу препарата следует уменьшать. Колхицин применяют и для предотвращения рецидивов амилоидоза в трансплантированной почке.

В случаях резистентности к колхицину применяется препарат Кинерет (Анакинра<sup>®</sup>) который является антагонистом рецепторов человеческого интерлейкина-1.

*Прогноз.* В отсутствие амилоидоза прогноз, как правило, благоприятный. Даже если обострения протекают тяжело, большинство больных в межприступном периоде чувствуют себя удовлетворительно и ведут обычный для них образ жизни. Больше всего они страдают от ошибочных диагнозов и связанных с ними необоснованных длительных госпитализаций и неправильного лечения. Прогноз при данной патологии определяется развитием амилоидоза с преимущественным поражением почек.

### **TRAPS-синдром (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome)**

Редкая аутосомно-доминантная форма амилоидоза у больных с периодической болезнью. Развитие заболевания связано с мутацией гена *TNFRSF1A*, кодирующего 1 тип рецептора фактора некроза опухоли.

*Клиника TRAPS-синдрома.* Состояние характеризуется приступами лихорадки, болями в животе и локальными миалгиями. В клинике данного заболевания также описаны эпизодические эритематозные поражения, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отек, синдром отежной мошонки, олигоартралгия. Продолжительность атак переменчива (от одного дня до нескольких месяцев), в среднем – две-три недели. Стресс, повышенное физическое и эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами. При лабораторном обследовании во время атаки выявляют увеличение уровня белков острой фазы. В лечении применяются высокие дозы глюкокортикостероидов, в последние годы показан хороший эффект антицитокиновых препаратов. Например, применение этанерцепта способствует обратному развитию или замедлению прогрессирования системного АА амилоидоза.

*Прогноз* определяется развитием системного АА амилоидоза, при котором наиболее часто встречаются поражения печени и почек.  
*Отличия от средиземноморской лихорадки:*

- аутосомно-доминантная передача
- длительные приступы лихорадки (недели), эффект стероидов
- отсутствие мутации гена *MEFV* и родственников со средиземноморской лихорадкой.

### **Синдром Muckle-Well (FCAS-синдром)**

Развитие синдрома связано с мутацией криопирин, вовлеченного в контроль воспаления и регуляцию апоптоза. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Преимущественно этническая распространенность — народы Северной Европы. Генетическая основа — мутация гена, расположенного на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и кодирующего белок криопирин (пурин-подобный белок, преимущественно экспрессирующийся в лейкоцитах периферической крови). Данный белок является основной частью образуемого в клетке супрамолекулярного комплекса, называемого инфламмасомой, выполняющего функцию превращения про-IL-1 $\beta$  (одного из основных провоспалительных цитокинов) в активную форму, а также принимающего участие в выполнении программы апоптоза. Холодовой аутовоспалительный синдром тесно связан с двумя другими синдромами: семейной холодовой крапивницей и мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста. Фактически, все связаны с мутациями указанного гена. В целом Синдром Макла — Уэльса относится к группе криопирин-связанных периодических синдромов.

*Клиническая картина* характеризуется появлением уртикарной сыпи (волдырей), прогрессирующей глухотой и поражением почек и других паренхиматозных органов (амилоидоз). Амилоидоз почек сопровождается развитием нефротического синдрома с быстрым прогрессированием ХПН. Нередко наблюдается лихорадка, помимо глухоты описаны случаи глаукомы, косоглазия, артралгий. Уртикарная сыпь имеет сходную гистологическую характеристику с таковой при семейном холодовом аутовоспалительном синдроме.

Первые симптомы появляются после переохлаждения и переутомления через 1,5-2 часа: сыпь, жар (лихорадка).

Симптомы развиваются в такой последовательности:

- периодическая уртикарная сыпь
- жар (лихорадка)
- отек суставов
- конъюнктивит
- лейкоцитоз
- потеря слуха (из-за атрофии слухового нерва)

- амилоидоз почек

Причина смерти у таких больных – это терминальная почечная недостаточность или поражение сердца.

*Диагностика* основана на клинической картине. Отмечаются приступы лихорадки, сопровождающиеся артралгией, уртикарной сыпью (без зуда), явлениями конъюнктивита, реже–микрогематурия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, боли в животе. Иногда встречаются другие симптомы, характерные для родственных синдромов FCAS: провокация холодом, неврологические проявления (галлюцинации). У больных выявляют положительный тест ревматических розеток, увеличение содержания IgG и IgA, повышение СОЭ, лейкоцитоз. При лабораторном исследовании во время приступа выявляют повышение СРБ, лейкоцитоз. Прогноз определяется симптомами прогрессирующего мультиорганного амилоидоза АА типа.

*Лечение.* Разрабатываются новые препараты. Один из них - Кинерет (Анакинра<sup>▲</sup>), рекомбинантный антагонист IL-1. Назначение этого препарата больным приводит к исчезновению воспалительных симптомов уже через день после начала лечения, может привести к улучшению слуха. Также иногда применяются стероиды в высоких дозах. Отмечена эффективность другого ингибитора IL-1 – препарата Аркалист (Рилонасепт<sup>▲</sup>). Также предложен Канакинумаб (Иларис<sup>▲</sup>), относящийся к человеческим моноклональным антителам, направленным против интерлейкина 1β.

## 9.2. АМИЛОИДОЗЫ AL/АН

При первичном (идиопатическом) амилоидозе белком-предшественником выступают легкие цепи моноклональных иммуноглобулинов, причем преобладают лямбда цепи ( $\lambda:k = 3:1$ ). Из названия «легкие цепи» (light chain) происходит аббревиатура L. Редко встречаются случаи АН (heavy chain) – амилоидоза, ассоциированного с нарушениями в структуре тяжелых цепей, также сочетание легких и тяжелых цепей – AL/АН – амилоидозы. Причиной AL/АН – амилоидоза являются лимфоплазматитарные заболевания. Моноклональные иммуноглобулины, а именно их компоненты в виде легких или тяжелых цепей, являются продуктом функционирования клона плазматических клеток и медиаторами специфических тканевых изменений, наблюдаемых при плазматитарных дискразиях. Патогенный эффект может реализовываться несколькими путями: увеличением концентрации молекул моноклонального иммуноглобулина, изменением их физико-химических свойств или же сочетанием этих факторов одновременно. Термином «плазматитарная дискразия» принято обозначать любое нарушение функции плазматических клеток, сопровождающееся, как правило, продукцией аномальных по количеству и качеству иммуноглобулинов или их компонентов. Для такого патологического белка – моноклонального иммуноглобулина – применяется термин «парапротеин». Поражение ткани почки при

плазмацитарных дискразиях имеет несколько форм: амилоидная и неамилоидная формы отложения моноклональных иммуноглобулинов и нефропатия Бенс-Джонса (Cast - нефропатия) [14].

Амилоидная форма отложения моноклональных иммуноглобулинов – это «первичный» амилоидоз или AL-амилоидоз. Неамилоидная форма отложения моноклональных иммуноглобулинов обозначается общепринятой аббревиатурой MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease). Известно, что перечисленные выше три варианта поражения ткани почки при плазмацитарных дискразиях могут развиваться как изолированно, так и в различных сочетаниях. По-видимому, именно физико-химические свойства цепей иммуноглобулинов определяют форму поражения почек. При Cast – нефропатии легкие цепи (белки Бенс-Джонса) становятся нерастворимыми в просвете канальцев, формируя плотные цилиндры. Эта форма является результатом сочетания функциональной нагрузки плазматических клеток и измененных физико-химических свойств патологической цепи иммуноглобулина и требует одновременно большого количества парапротеина и его тенденции к агрегации при определенных показателях концентрации и pH в нефроне человека.

В 20% случаев AL амилоидоз ассоциирован с миеломной болезнью, болезнью Вальденстрема, В-клеточными лимфомами. При отсутствии явных признаков гематологического заболевания говорят о первичном AL-амилоидозе.

AL-амилоидоз - генерализованный процесс с преимущественным поражением сердца, почек, ЖКТ, нервной системы и кожи. Частота AL-амилоидоза в США превышает частоту реактивного амилоидоза в 3 – 4 раза. Средний возраст больных – 62 года, только 1% больных моложе 40 лет, 2/3 больных – мужчины. До 20% больных в возрасте старше 50 лет, страдающих нефротическим синдромом, могут иметь первичный амилоидоз.

*Клиника.* Начальные симптомы – утомляемость и похудание. Болезнь не распознается до признаков поражения почек или сердца. Амилоидоз сердца – застойная сердечная недостаточность, часто с быстрым началом и прогрессирующим течением.

*AL-амилоидоз почек* так же характеризуется протеинурией, нефротическим синдромом, снижением функции почек. Нередко механизм развития протеинурии связан с преренальными причинами и появлением белка Бенс-Джонса (протеинурия Бенс-Джонса). Протеинурия «переполнения» наблюдается при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема, также как при массивном внутрисосудистом гемолизе и рабдомиолизе. Протеинурия переполнения может колебаться от 0,1 до 20 г/сутки. Высокая протеинурия (более 3,5 г/сутки.) в этом случае не является признаком нефротического синдрома, так как не сопровождается гипоальбуминемией и другими его признаками.

Клинические симптомы AL-амилоидоза зависят от локализации амилоидных депозитов [24]. Неврологические симптомы сопровождаются периферической сенсорной тугоухостью и автономной нейропатией. Наблюдается поражение печени с гепатомегалией, печень плотная на ощупь, в крови – повышение активности ЩФ. Патогномоничными симптомами являются: макроглоссия и псевдогипертрофия других мышц. Характерен плотный, большой язык с отпечатками зубов. Инфильтрация мягких тканей – подчелюстная опухоль, «ватные» плечи. Появляются дистрофия ногтей, алопеция, изменение голоса. Со стороны ЖКТ – инфильтрация амилоидом, мальабсорбция, псевдообструкция, спленомегалия, возможны массивные кровотечения. Периорбитальные экхимозы («глаза енота»). При поражении легких – легочный амилоидоз с одышкой и плевральным выпотом. Гипоадренализм, гипотиреозидизм. Серьезным прогностически значимым симптомом при AL-амилоидозе является ортостатическая артериальная гипотензия.

*Диагноз.* Необходимо проводить следующие исследования:

- электрофоретическое исследование крови для определения моноклонального иммуноглобулина (М-градиент);
- определение белка Бенс-Джонса (легкие цепи, обычно лямбда) в моче;
- более информативно определение свободных легких цепей Ig в крови и моче;
- исследование миелограммы для выявления плазматической дискразии;

Ведущая роль принадлежит морфологическому исследованию почечной ткани с проведением СМ, ИФ и ЭМ. Морфологическое исследование позволяет обнаружить депонирование во внеклеточном матриксе и базальных мембранах ткани почки Конго-позитивного гомогенного материала, обладающего свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете. На ультраструктурном уровне этот парапротеин имеет особую фибриллярную структуру. При иммуногистохимическом исследовании в подавляющем большинстве случаев определяется положительное свечение с антителами к легким цепям ( $\lambda > \kappa$ ). Тем не менее, было установлено, что амилоид может быть представлен и тяжелой цепью Ig или сочетанием легких и тяжелых цепей. В отличие от AL-амилоидоза при неамилоидном поражении почек отложениями Ig (MIDD), депонированный материал Конго-негативен и при ЭМ имеет мелкозернистую, а не фибриллярную структуру. В составе отложенных парапротеинов преобладает легкая цепь Ig карра ( $\kappa$ ). Также редко могут встречаться сочетание легких и тяжелых цепей или очень редко – только тяжелые цепи.

На сегодняшний день диагностика MIDD, AL-амилоидоза возможна только при полноценном морфологическом исследовании [10, 14].

*Лечение AL-амилоидоза:* проводится химиотерапия, направленная на подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей Ig. Обычно назначают мелфалан в сочетании с

преднизолоном, дозу мелфалана (0,15-0,25 мг/кг в сут) снижают вдвое при СКФ<40 мл/мин. При отсутствии эффекта применяют более агрессивные схемы полихимиотерапии со сверхвысокими дозами циклофосфамида, дексаметазона, винкристина и др. В последние годы при лечении миеломной болезни широко стал использоваться противоопухолевый препарат бортезомиб (Bortezomibi, Велкейд<sup>®</sup>) действующий как протеасомный ингибитор. Критериями оценки являются: снижение протеинурии, стабилизация функции почек, уменьшение размеров печени, повышение фракции выброса. Трансплантация органов неэффективна из-за полиорганного поражения.

Известно более 20 амилоидогенных белков – предшественников и соответственно им клинических форм амилоидоза.

### 9.3. ДРУГИЕ ВИДЫ АМИЛОИДОЗА

**АТТR – амилоидоз.** АТТR – амилоидоз является семейным заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. Белком-предшественником является транстерритин-компонент молекулы преальбумина. Клинически характеризуется прогрессирующей нейропатией в сочетании с поражением сердца, почек и других органов. Также к АТТR – амилоидозу относится системный старческий амилоидоз, развивающийся после 70 лет вследствие возрастных изменений транстерритина.

*Лечение* – трансплантация печени.

**β2M – амилоидоз.** К системным амилоидозам относится β2M – амилоидоз, развивающийся у больных на гемодиализе. Белок β2M в норме фильтрующийся в клубочках почек, начинает накапливаться у больных с ХПН, достигая максимальных значений на диализе. β2 микроглобулин не удаляется при проведении диализной процедуры, что создает предпосылки к развитию амилоидоза через 7 лет и более после начала диализа. В клинике β2M – амилоидоза преобладают симптомы поражения костей (костные кисты, содержащие амилоид) и периартикулярных тканей, реже сосудов. Часто встречается синдром карпального туннеля. В последние годы частота болезни снизилась благодаря совершенствованию диализной технологии.

*Лечение.* Хирургическое лечение при синдроме карпального туннеля. Своевременная трансплантация почки.

### Контрольные тесты по главе 9:

1. Больная 62 г, на ногах отмечаются отеки. В течение 23-х лет страдает ревматоидным артритом, в связи с этим длительно принимала преднизолон и НПВП. В лабораторных анализах: СОЭ – 50 мм/ч, гипоальбуминемия, протеинурия 6 г/сут., креатинин – 0,14 ммоль/л. Какова ваша тактика и наиболее вероятный диагноз?

- 1) нефропатия связанная с НПВП, прекратить прием;
  - 2) острый тубулонекроз, диализ;
  - 3) ревматоидный васкулит, назначить циклофосфамид;
  - 4) мембранозная нефропатия, назначить циклоспорин;
  - 5) вторичный амилоидоз, биопсия почки;
2. Что позволяет определить использование Конго Рот при морфологическом исследовании биоптата почки?
- 1) изменения подоцитов;
  - 2) мезангиальную пролиферацию;
  - 3) изменения эндотелиальных клеток;
  - 4) иммунные депозиты в мезангии;
  - 5) амилоиды в базальной мембране, мезангии;
3. При каких ревматических заболеваниях наиболее вероятно развитие амилоидоза почек:
- 1) ревматическая лихорадка;
  - 2) узелковый полиартериит;
  - 3) ревматоидный артрит;
  - 4) синдром Шегрена;
  - 5) синдром Бехчета;
4. При каком заболевании с протеинурией переполнения развивается Cast-нефропатия?
- 1) при рабдомиолизе
  - 2) при миеломной болезни
  - 3) при макрогематурии
  - 4) при нефротическом синдроме
  - 5) при внутрисосудистом гемолизе

## ГЛАВА 10. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека, на долю которых в целом приходится от 80 до 90% всех случаев смерти [13]. ВОЗ рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире. Доказано, что между величиной АГ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний существует тесная корреляция. АГ является одной из частых причин терминальной стадии ХБП. По мнению известного нефролога E. Ritz существует тесная связь между АГ и ХБП. В одних случаях (эссенциальная АГ) почка выступает как «жертва», в других (почечные заболевания) – как «злодей».

Лечение артериальной гипертензии является наиболее распространенной причиной для посещения амбулатории взрослым населением в США. Распространенность АГ по данным NHANES (Института Национального Здоровья и Питания США) составляет от 29 до 31 процента взрослых, в Казахстане по данным различных исследователей варьирует от 15,2 до 27% среди взрослого населения.

Число пациентов с АГ увеличивается по мере старения населения, так как изолированная систолическая гипертензия или сочетание систолической и диастолической гипертензии возникают у большинства лиц старше 65 лет. Рост числа случаев ожирения также увеличивает частоту артериальной гипертензии. Хотя у детей АГ в большинстве случаев является вторичной, начальные признаки эссенциальной гипертензии выявляются уже в подростковом возрасте.

Несмотря на распространенность гипертензии и связанных с ней осложнений, необходимо отметить недостаточность результатов лечения этой болезни. Данные, полученные в 2005-2008 NHANES, показывают, что только 46 процентов людей с гипертензией держат свое АД под контролем, т.е. ниже 140/90 мм рт.ст. [14].

### 10.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Артериальная гипертензия – это уровень АД равный или выше 140/90 мм.рт.ст., зафиксированный в не менее, чем в трех случаях измерения АД в течение двух месяцев (табл. 10.1).

Таблица 10.1. Классификация артериальной гипертензии согласно Европейскому Обществу Кардиологов и гипертензии, 2013г.

| Категория   | САД     | ДАД   |
|-------------|---------|-------|
| Оптимальное | <120    | <80   |
| Нормальное  | 120-129 | 80-84 |

|                    |                                |            |            |
|--------------------|--------------------------------|------------|------------|
| Высокое нормальное |                                | 130-139    | 85-89      |
| Гипертония         | Степень 1                      | 140-159    | 90-99      |
|                    | Степень 2                      | 160-179    | 100-109    |
|                    | Степень 3                      | $\geq 180$ | $\geq 110$ |
|                    | Изолированная систолическая АГ | $\geq 140$ | $< 90$     |

Другое определение было предложено в 2003 году на 7 пересмотре Объединенного национального комитета по профилактике заболеваний (JNC 7) и подтверждено в 2013 году по JNC 8. Оно основано на среднем двух или более правильно измеренных показаний на каждом из двух или более посещений после начального осмотра (табл. 10.2).

Таблица 10.2. Классификация артериальной гипертензии согласно JNC 8, 2013г.

| Категория                | САД, мм.рт.ст. | ДАД, мм.рт.ст. |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Нормальное АД            | $< 120$        | $< 80$         |
| Прегипертензия           | 120-139        | 80-89          |
| Гипертензия:<br>стадия 1 | 140-159        | 90-99          |
| стадия 2                 | $\geq 160$     | $\geq 100$     |

**Изолированной систолической гипертензией** считается, когда САД  $\geq 140$  мм рт.ст., а ДАД  $< 90$  мм.рт.ст. [14].

**Изолированной диастолической гипертензией** считается, когда САД  $< 140$  мм.рт.ст. а ДАД  $\geq 90$  мм. рт. ст.

Эти определения относятся к взрослым пациентам, не получающим антигипертензивных препаратов и не имеющих на этот момент острого заболевания.

У детей АГ считается уровень АД выше 95-го перцентиля для данного пола и возраста. У детей АД оценивается по специальным таблицам или номограммам. Чаще рекомендуется использовать данные, предложенные Second Task Force in Blood Control in Children (1987) (табл. 10.3) [6].

Таблица 10.3. Критерии артериальной гипертензии (САД) у детей (А.Н.Цыгин, 2010)

| Возраст   | Умеренная гипертензия | Выраженная гипертензия |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| 7 дней    | $> 96$ мм рт.ст.      | $> 106$ мм рт.ст.      |
| 8-30 дней | $> 104$ мм рт.ст.     | $> 110$ мм рт.ст.      |
| $< 2$ лет | $> 112$ мм рт.ст.     | $> 118$ мм рт.ст.      |
| 3-5 лет   | $> 116$ мм рт.ст.     | $> 124$ мм рт.ст.      |
| 6-9 лет   | $> 122$ мм рт.ст.     | $> 130$ мм рт.ст.      |
| 10-12 лет | $> 126$ мм рт.ст.     | $> 134$ мм рт.ст.      |
| 13-15 лет | $> 136$ мм рт.ст.     | $> 144$ мм рт.ст.      |
| 16-18 лет | $> 142$ мм рт.ст.     | $> 150$ мм рт.ст.      |

АГ диагностируется с помощью измерения АД в амбулаторных условиях, при этом его интерпретация зависит от времени суток. Наличием АГ считается:

- среднее АД за 24 часа мониторинга  $>135/85$  мм.рт.ст;
- среднее АД в дневное время  $>140/90$  мм.рт.ст;
- среднее АД в ночное время  $>125/75$  мм.рт.ст.

**К злокачественной артериальной гипертензии** относят состояния, сопровождающиеся кровоизлиянием в сетчатку, экссудатом или отеком диска зрительного нерва. Эти данные могут быть связаны с гипертонической энцефалопатией. Злокачественная АГ обычно ассоциируется с ДАД выше 120 мм.рт.ст. Тем не менее, это может произойти и в случае ДАД ниже 100 мм.рт.ст. у ранее нормотензивных пациентов с острой гипертонией вследствие преэклампсии или острого гломерулонефрита.

## 10.2. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### *Первичная (эссенциальная) гипертензия*

90-95% из всех форм АГ занимает первичная (эссенциальная АГ, гипертоническая болезнь). Незначительный вклад вносят симптоматические (вторичные) АГ, причины, которых необходимо выявлять (заболевания почек, синдром Кушинга, феохромоцитома, коарктация аорты и др.).

Патогенез первичной АГ полностью не раскрыт, но причастными являются следующие факторы:

- повышенная активность симпатической нервной системы, с повышенным бета-адренорецепторным ответом;
- увеличение активности ангиотензина II и избыток минералокортикоидов;
- генетические факторы, подтверждающиеся тем, что гипертония встречается примерно в два раза чаще у пациентов, один или оба родителей которых были гипертониками. Несколько эпидемиологических исследований позволяют предположить, что риск развития АГ при наличии АГ у одного из родителей составляет 30%, если оба родителя страдают АГ - 60%;
- снижение массы действующих нефронов может предрасполагать к гипертонии, что может быть связано с генетическими факторами - внутриутробное нарушение развития (например, недоношенность, гипоксия, влияние наркотиков, пищевого дефицита), также влиянием послеродовой окружающей среды (например, недоедание, инфекции).

Следует разграничивать факторы риска, характерные для первичной и вторичной АГ, на основании которых можно строить предположения о

происхождении АГ. Следующие факторы риска чаще всего связаны с первичной АГ:

- гипертония у матери, отца или у обоих родителей;
- избыточное потребление натрия;
- избыточное потребление алкоголя;
- ожирение и увеличение веса;
- отсутствие физической активности;
- дислипидемия, независимо от ожирения связана с гипертензией;
- гипертония может быть более распространенной среди лиц с определенными чертами характера (повышенная эмоциональность), находящихся в постоянном состоянии стресса и дефицита времени (цейтнот), а также среди людей с депрессией;
- дефицит витамина D связан с повышенным риском развития гипертонии

### ***Вторичная артериальная гипертензия***

Ряд условий может привести к вторичной гипертонии:

- первичные заболевания почек - острые и хронические заболевания почек, особенно с вовлечением клубочков или с сосудистыми нарушениями;
- оральные контрацептивы часто повышают АД;
- медикаменты - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и многие антидепрессанты могут вызывать гипертензию;
- курение и злоупотребление алкоголем также могут повысить кровяное давление;
- феохромоцитома - около половины пациентов с феохромоцитомой имеют пароксизмальную гипертонию;
- синдром Лиддла – редкая форма тубулопатии с мутацией натриевых каналов (псевдогиперальдостеронизм);
- первичный альдостеронизм - наличие первичного минералокортикоидного избытка, в первую очередь альдостерона, следует заподозрить у любого пациента с триадой: гипертония, необъяснимые гипокалиемии и метаболический алкалоз. Тем не менее, некоторые пациенты имеют нормальную концентрацию калия в плазме. Первичный альдостеронизм следует заподозрить среди пациентов с резистентной АГ;
- реноваскулярная болезнь довольно часто встречается, в основном среди пациентов с распространенным атеросклерозом;
- гипертония является одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с синдромом Кушинга;
- другие эндокринные нарушения - гипотиреоз, гипертиреоз и гиперпаратиреоз может также вызвать гипертонию.

- обструктивное апноэ сна - нарушение дыхания во время сна является независимым фактором риска для системной гипертензии;
- коарктация аорты является одной из основных причин вторичной гипертензии у детей младшего возраста.

В большинстве случаев АГ у детей является вторичной по отношению к заболеванию почек, кардиоваскулярным, реноваскулярным, эндокринным болезням (табл. 10.4).

Таблица 10.4. Причины АГ у детей

| Болезни почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Прочие заболевания:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Реноваскулярные:</i><br>Стеноз почечных артерий<br>Тромбоз почечных артерий<br>Тромбоз почечных вен<br><i>Паренхиматозные:</i><br>Острый гломерулонефрит<br>Хронические гломерулярные заболевания<br>Инфекция мочевой системы<br>Рефлюкс-нефропатия<br>Кистозные болезни<br>Гемолитико-уремический синдром<br>Опухоль Вильмса<br>Врожденные аномалии развития почек и мочевых путей<br>Люпус-нефрит<br>Почечный трансплантат | <i>Кардиоваскулярные заболевания:</i><br>Коарктация аорты;<br>Болезнь Такаюсу (аортоартериит).<br><i>Эндокринные заболевания:</i><br>Феохромоцитома;<br>Нейробластома;<br>Гипертиреозидизм;<br>Врожденная гиперплазия надпочечников;<br>Первичный гиперальдостеронизм;<br>Синдром Кушинга (эндогенный или экзогенный);<br><i>Лекарственные препараты:</i><br>Симпатомиметики;<br>Оральные контрацептивы; |

## Механизмы развития АГ

Уровень АД определяется:

- Общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС);
- Объемом экстрацеллюлярной жидкости;
- Величиной сердечного выброса.

Почки играют основную роль в регуляции АД. Большинство болезней почек (первичные, при системных заболеваниях) сопровождаются АГ, в терминальной стадии хронических болезней почек (ХБП 5 стадия) ее частота достигает 80-100%. Объем циркулирующей крови (ОЦК) прежде всего зависит от количества экскретируемого почками натрия. Периферическое сосудистое сопротивление определяется вазоконстрикцией артериол.

**Задержка натрия и воды.** Нарушение функции почек со снижением СКФ ведет к уменьшению выделения натрия и воды. Вследствие этого увеличивается ОЦК, также повышается содержание натрия в сосудистой стенке с набуханием и увеличением чувствительности к прессорным влияниям ангиотензина и катехоламинов. Характерная особенность такой АГ – утяжеление после потребления соли (называют солечувствительной гипертензией). При избытке

натрия вазоконстрикция может быть вследствие нарушения транспорта кальция, сопряженного с транспортом натрия. Таким образом, накопление натрия и кальция в сосудистой стенке приводит к повышению ОПСС. Этот механизм с ведущей ролью гипергидратации, гиперволемии и повышения сердечного выброса имеет основное значение в развитии АГ при остром ГН и терминальной стадии ХБП.

**Активация прессорных систем.** АГ при болезнях почек может быть обусловлена больше активацией:

- Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- Симпатико-адреналовой системы;
- Эндотелинов.

В то же время АГ способствует снижению активности депрессорной системы (простагландины, кинины и др.).

Секреция ренина стимулируется падением давления в артериальной системе почек, гиповолемией, дефицитом натрия в пище, приемом мочегонных средств. Этот механизм играет роль при стенозе почечных артерий, когда пораженная почка, где ослаблен кровоток, продуцирует очень большое количество ренина, с последующей избыточной продукцией ангиотензина II, стимулирующего вазоконстрикцию, секрецию альдостерона и удержание в организме натрия. Однако объем фильтрационной фракции и экскреция натрия высокие и поэтому у пациента наблюдается больше гиповолемическое состояние. Такую АГ называют солерезистентной, ренин-зависимой. Активность ренина повышена у ряда больных с хроническими болезнями почек. Ренин-зависимую гипертензию наблюдают также у части больных в терминальной стадией почечной недостаточности. Проведение гемодиализа у таких больных плохо снижает АД. Ренин-зависимая гипертензия протекает со значительным повышением ПСС. У различных больных могут присутствовать разные патогенетические факторы АГ.

### 10.3. ОСЛОЖНЕНИЯ

АГ связана с рядом серьезных осложнений [14]. Вероятность развития этих осложнений зависит от уровня артериального давления. Увеличение риска начинается как только АД поднимается выше 115/75 мм.рт.ст. во всех возрастных группах.

- Гипертония является основным фактором риска преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний. У пожилых пациентов, САД и пульсовое АД являются более мощными детерминантами риска, чем ДАД.
- Риск сердечной недостаточности возрастает со степенью повышения АД.
- Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является частой находкой у пациентов с АГ и связана с повышенной заболеваемостью сердечной

недостаточностью, желудочковой аритмией, смертью в результате инфаркта миокарда и внезапной сердечной смертью.

- Гипертония является наиболее распространенным и наиболее важным фактором риска для ишемического инсульта, заболеваемость которым может быть заметно снижена при эффективной антигипертензивной терапии.
- Гипертония является наиболее важным фактором риска для развития геморрагического инсульта.
- Гипертония является основным фактором риска для развития ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности. АГ может, как непосредственно вызвать заболевание почек - гипертонический нефросклероз, а также ускорить прогрессирование основного заболевания почек.
- Высокие цифры АД могут возникнуть остро и быть чрезвычайно опасными для жизни.

#### **10.4. ДИАГНОСТИКА**

Скрининг на высокое АД рекомендуется проводить каждые два года для лиц с САД и ДАД ниже 120 мм.рт.ст. и 80 мм.рт.ст. соответственно (т.е. лицам с нормальным АД), и ежегодно для лиц с САД от 120 до 139 мм.рт.ст. или ДАД от 80 до 89 мм.рт.ст. (т.е. лицам с прегипертензией) [13, 14].

При отсутствии повреждений органов-мишеней, диагноз легкой степени АГ может быть выставлен лишь при измерении АД, по крайней мере при 3-6 посещениях пациента в течение нескольких недель или месяцев.

АД следует измерять на обеих руках, а у некоторых лиц должны быть предприняты постуральные измерения:

- Показания САД на левой и правой руках должны быть примерно эквивалентны. Расхождение более 15 мм.рт.ст. может указывать на стеноз подключичной артерии и, следовательно, на заболевания периферических артерий.
- Постуральная гипотензия определяется как снижение САД на 20 мм.рт.ст. и более при вставании пациента с горизонтального в вертикальное положение без посторонней помощи. Постуральная гипотензия должна исключаться у пациентов в возрасте старше 65 лет, которые испытывают головокружение или слабость при стоянии, и у пациентов с сахарным диабетом.

Исключение «гипертонии на белый халат» требует суточного мониторингирования. Примерно от 20 до 25 % пациентов с АГ 1 степени имеют АГ, связанное с эффектом "белого халата". Одним из способов минимизации эффекта «белого халата» является измерение АД в положении сидя после пяти

минут в тихой, незаметной обстановке на автоматическом устройстве, до 5 измерений с интервалом 1-5 минут.

Суточный (амбулаторный) мониторинг артериального давления (СМАД) фиксирует АД через заданные интервалы (обычно каждые 15-20 минут в течение дня и каждые 30-60 минут во время сна), может быть использован для подтверждения или исключения гипертонии белого халата у пациентов с постоянной гипертонией во время визита к врачу, но нормальных показаний АД вне медицинского учреждения.

Диагностика АГ начинается с правильной оценки величины АД с повторными его измерениями.

*Измерение.* Пациента сажают на стул таким образом, чтобы его спина опиралась на спинку, одна рука оголена и располагалась горизонтально на уровне сердца. Пациент должен находиться в покое, по меньшей мере 5 минут перед процедурой. Хорошо подобранная манжета должна иметь диаметр, составляющий не менее 80% диаметра руки больного. Многим пациентам требуются манжеты увеличенного размера.

Для детей необходимо подобрать подходящую по размеру манжету в зависимости от возраста. Если ширина манжеты составляет менее 40% окружности середины плеча, значение АД окажется искусственно завышенным. Окончательный показатель рассчитывается как среднее арифметическое двух или более измерений, выполненных с интервалом в 2 минуты.

*Физикальное обследование.* Основными целями медицинского осмотра должны быть поиск повреждений органов-мишеней (например, ретинопатии) и причин вторичной гипертонии (почечные, кардио-васкулярные, эндокринные и другие).

*Лабораторные исследования.* Обязательные тесты, которые должны быть выполнены, обычно включают:

- гематокрит, анализ мочи, рутинные биохимические исследования крови (глюкоза, креатинин, электролиты) и расчет СКФ;
- липидный профиль (полный спектр, включая HDL-холестерин, триглицериды);
- ЭКГ.

Дополнительные исследования могут быть использованы в определенных условиях:

- альбуминурия получает все большее признание, чтобы быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- эхокардиография - для обнаружения возможного повреждения органов-мишеней у пациента с пограничными значениями АД;
- поиск реноваскулярной гипертензии.

Диагностика реноваскулярных заболеваний как причины АГ основывается на доплеровском ультразвуковом исследовании, как скрининг-методе, с последующим радиоизотопным и рентгеновским исследованием. При обнаружении на УЗИ или урограммах асимметрии размеров почек, когда одна

из них меньше контралатеральной более чем 20 %, если на урографии запаздывает ее контрастирование и последующее выведение контрастного вещества, возникает подозрение на стеноз почечной артерии, наиболее частой причиной которого у детей является фибромускулярная гиперплазия. Нередко стеноз почечных артерий наблюдается при нейрофиброматозе Реклингаузена.

При изотопной ренографии в этих случаях имеет место более пологий тип кривой на стороне стеноза, усиливающийся при пробе с каптоприлом. Большой информативностью обладает мультиспиральная компьютерная томография. Диагноз окончательно подтверждается аортографией или селективной почечной артериографией, часто одномоментно выполняется процедура реваскуляризации. По возможности проводится исследование активности ренина плазмы в крови, оттекающей по почечным венам. Патогномонично ее повышение на стороне стеноза.

При отсутствии признаков перечисленных групп заболеваний возникает необходимость исключения эндокринных болезней, являющихся крайне редкой причиной АГ. Ключом к диагнозу может стать гипокалиемия, характерная для гиперальдостеронизма. Рекомендуется определение суточной экскреции катехоламинов, электролитов, содержания в моче ванилинминдальной кислоты, уровня альдостерона и активности ренина плазмы. Последняя имеет не только диагностическое значение, но и позволяет более дифференцированно подходить к назначению антигипертензивных препаратов. Так, при низкорениновой АГ более эффективны диуретики, а при высокорениновой –  $\beta$ -адреноблокаторы и ингибиторы-АПФ.

#### **Объективное исследование детей с АГ включает:**

- оценку физического развития;
- измерение АД на четырех конечностях для выявления коарктации аорты;
- осмотр глазного дна и тщательное неврологическое исследование;
- осмотр шеи с целью обнаружения увеличения щитовидной железы;
- исследование сердца и легких (признаки застойной сердечной недостаточности, сердечные шумы);
- обследование живота (опухолевидные образования, шумы);
- осмотр кожи для выявления признаков ревматологических (СКВ) или нейрокожных синдромов (нейрофиброматоз или туберозный склероз).

### **10.5. ЛЕЧЕНИЕ**

Целью лечения АГ является снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

В большинстве клинических испытаний, антигипертензивная терапия по сравнению с плацебо была связана со значительным (от 20 до 25 %), снижением

риска заболеваемости сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда, а также снижением частоты инсульта от 30 до 40 %. Прежде всего, следует нормализовать САД, поскольку он лучше коррелирует со степенью повреждения органов-мишеней, включая сердце, сосуды и почки. При контроле АД следует добиваться САД менее, чем 140 мм.рт.ст., а ДАД – на уровне менее, чем 90 мм.рт.ст. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией величина АД не должна превышать 130/80 мм.рт.ст. [13]

### **Немедикаментозное лечение**

Лечение гипертонии должно включать нефармакологическую терапию – модификацию стиля жизни – отдельно или в совокупности с медикаментозным лечением [14].

- Ограничение соли. Доказана важность снижения потребления натрия для снижения кровяного давления и повышения эффективности всех антигипертензивных препаратов.
- Потеря веса. Потеря веса у тучных людей может привести к значительному снижению АД. Снижение АД обычно составляет от 0,5 до 2 мм.рт.ст. на каждый 1 кг снижения массы тела.
- DASH диета. DASH диета состоит из повышенного потребления фруктов и овощей и обезжиренных молочных продуктов. Может сочетаться с ограничением соли.
- Аэробные упражнения, как правило, оказывают благотворное влияние на системное артериальное давление.
- Ограничение потребления алкоголя. Рекомендуются не более 2х доз/день алкоголя для мужчин и не более 1-й дозы/день – для женщин (*1 доза = 10г чистого алкоголя = 100мл вина или 285мл пива или 30мл 40% спиртного напитка*)
- Витамин D. Прием витамина D должно быть начато в случаях с низким уровнем D 25-гидроксивитамина или у людей, подверженных риску дефицита витамина D.
- Обучение пациента приводит к улучшению контроля артериального давления. Контроль артериального давления может быть улучшен, когда пациенты с АД слышат личные истории своих сверстников с гипертензией.
- Другие нефармакологические методы лечения включают адекватное потребление калия, отказ от курения и ограничение использования нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола.

### **Фармакотерапия**

Клинические испытания показали, что практически все основные классы антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, β-блокаторы, БКК) снижают вероятность развития осложнений АД.

*Начальная монотерапия при неосложненной гипертонии.* При отсутствии специфических показаний, существуют три основных класса препаратов, которые используются для начальной монотерапии: тиазидные/тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов длительного действия (чаще всего дигидропиридиновые как амлодипин) и ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II.  $\beta$ -блокаторы обычно не используются для начальной монотерапии при отсутствии специфических показаний.

В случаях, когда АД превышает целевой уровень более чем на 20/10 мм.рт.ст. ( $>160/100$  мм.рт.ст.), терапию необходимо начинать с комбинированной терапии: с ингибитора АПФ длительного действия или блокатора рецепторов ангиотензина в комбинации с блокатором кальциевых каналов длительного действия.

Лечение АГ у детей проводится по тем же принципам, что и у взрослых. Но необходимо учесть этиологические факторы и возраст ребенка. Так, при гиперальдостеронизме большей эффективностью обладает спиронолактон (верошпирон). При вазоренальной гипертензии наибольшая эффективность присуща ингибиторам АПФ, но необходимо ориентироваться на наличие противопоказаний к применению этих препаратов и предполагаемые побочные эффекты. При кризовом течении АГ, в основе которого лежит выброс катехоламинов целесообразно использовать  $\alpha$ -адреноблокаторы (празозин). При феохромоцитоме эффективнее всего фентоламин. При почечной паренхиматозной гипертензии с задержкой натрия и воды рекомендуется введение диуретиков. Нередко в лечении АГ любой этиологии положительная динамика достигается при применении комбинированной терапии. В таблицах 10.5 и 10.6 приведены основные антигипертензивные препараты с учетом дозировки у детей.

Таблица 10.5. Антигипертензивные препараты для перорального применения.

| Фармакологические группы | Препараты   | Дозы /сут  | Дозы /сут (у детей) |
|--------------------------|-------------|------------|---------------------|
| $\beta$ -адреноблокаторы | Пропранолол | 80-640 мг  | 0,5-5 мг/кг         |
|                          | Атенолол    | 100-200 мг | 1-4 мг/кг           |
|                          | Метопролол  | 200 мг     | 1 мг/кг             |
|                          | Бисопролол  | 2,5-10 мг  |                     |
|                          | Карведилол  | 25-100 мг  |                     |
|                          | Надолол     | 80-120 мг  | 1 мг/кг             |
| Ингибиторы АПФ           | Каптоприл   | 25-200 мг  | 0,3-5 мг/кг         |
|                          | Эналаприл   | 5-20-40 мг | 0,1-0,5 мг/кг       |
|                          | Рамиприл    | 2,5-20 мг  | 0,1 мг/кг           |
|                          | Периндоприл | 20-40 мг   |                     |
|                          | Фозиноприл  | 10-40 мг   |                     |
|                          | Лизиноприл  | 5-40 мг    |                     |

|                                          |                                                                                 |                                                                          |                                         |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Антагонисты рецепторов к ангиотензину II | Лозартан<br>Валсартан<br>Ирбесартан<br>Телмисартан<br>Эпросартан<br>Кандесартан | 25-100 мг<br>80-160 мг<br>75-300 мг<br>20-80 мг<br>300-800 мг<br>4-16 мг | 0,7 мг/кг<br>До 80 мг                   |
| Блокаторы кальциевых каналов             | Нифедипин<br>Нифедипин-ретард<br>Верапамил<br>Амлодипин<br>Дилтиазем            | 30-40 мг<br>20-40 мг<br><br>340-480 мг<br>5-10 мг                        | 0,25-2 мг/кг<br><br>До 80 мг<br>До 5 мг |

Таблица 10.6. Внутривенные и сублингвальные препараты в лечении артериальной гипертензии (А.Цыгин, 2010).

| Препарат             | Доза               | Кратность введения | Эффект    |           |                      |
|----------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|----------------------|
|                      |                    |                    | Начало    | Пик       | Длительность         |
| Нифедипин (сублингв) | 0,25 мг/кг         | Каждые 4-6 ч       | 10-15 мин | 60-90 мин | 2-4 ч                |
| Нифедипин в/в        | Флаконы по 50 мл   | 2-8 мл/ч           | 10 мин    | 30 мин    | Период инфузии 1-2 ч |
| Диазоксид            | 1-3 мг/кг          | Каждые 15 мин      | 1-5 мин   |           | <12 ч                |
| Эналаприлат          | 5-10 мкг/кг        | 1 раз в день       | 15 мин    | 1-4 ч     | До 24 ч              |
| Гидралазин           | 0,1-0,5 мг/кг/сут  | 4-6 введений       | 10-20 мин | 10-90 мин | 6 ч                  |
| Лабеталол            | 0,5-5 мл/кг        | Каждые 10 мин      | 2-5 мин   | 5-15 мин  | 2-4 ч                |
| Нитропруссид натрия  | 0,5-6,0 мкг/кг/мин | Медленная инфузия  |           | 30 сек    | Период инфузии       |
| Фентоламин           | 0,5-0,1 мг/кг      |                    | 30 сек    | 2 мин     | 15-30 мин            |

Пероральную терапию умеренной АГ необходимо начинать с небольших доз во избежание резкого снижения АД. Одновременное использование препаратов с одинаковым механизмом действия может усиливать побочные эффекты. Предпочтительно использовать монотерапию в терапевтических дозах, лишь при отсутствии нормализации АД следует переходить к комбинированной терапии.

На современном этапе чаще всего в лечении АГ используются блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ, которые являются препаратами выбора из-за сравнительно низкого числа побочных эффектов и высокой эффективности с улучшением качества жизни больных. Нежелательно одновременное использование  $\beta$ -блокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, т.к. препараты этих групп снижают сократимость миокарда, что может угрожать развитием застойной сердечной

недостаточности. В 80-85% случаях у детей достигаются целевые значения АД при использовании комбинированной терапии ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов. Предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия из-за более мягкого эффекта, наступающего постепенно и продолжающегося не менее суток. К таким препаратам относятся ингибиторы АПФ, а из диуретиков предпочтительнее индапамид.

В лечении АГ, особенно в педиатрии, редко применяются ганглиоблокаторы и центральный  $\alpha$ -адреномиметик (клофеллин) из-за относительно невысокой эффективности и возникновением такого побочного эффекта как «рикошетная» гипертензия после резкой отмены. Из-за отсутствия достаточного количества контролируемых исследований не все антигипертензивные препараты допускаются к практическому применению у детей (таблица 10.7).

Таблица 10.7. Противопоказания и побочные эффекты антигипертензивных препаратов (А.Цыгин, 2010).

| <b>Препараты</b>                     | <b>Противопоказания</b>                                                                                                            | <b>Побочные эффекты</b>                                                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\beta$ -адреноблокаторы             | Бронхиальная астма<br>Кардиогенный шок<br>Синусовая брадикардия<br>Болезни печени<br>Сахарный диабет                               | Брадикардия, АВ-блокада<br>Застойная сердечная недостаточность, Расстройства ЦНС,<br>Рвота, диарея |
| Вазодилататоры                       | Тахикардия<br>Феохромоцитома<br>Специфическая гиперчувствительность                                                                | Тахикардия, гипотензия, тошнота, головная боль, задержка натрия, асцит, гипертрихоз                |
| Ингибиторы АПФ                       | Гиперкалиемия, депрессия костно-мозгового кроветворения, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженная почечная недостаточность | Гиперкалиемия, протеинурия, нейтропения, гиперазотемия, сухой кашель                               |
| Блокаторы кальциевых каналов         | Лечение $\beta$ -дреноблокаторами, циметидином, фентанилом                                                                         | Вазодилатационный синдром, тахикардия. Для верапамила – брадикардия, дисфункция печени             |
| Центральные $\alpha$ -адреномиметики | Депрессия, синдром Рейно                                                                                                           | Сухость во рту, седация, синдром Рейно                                                             |
| Диуретики                            | Электролитные расстройства, ОПН, гиповолемия, дегидратация                                                                         | Электролитные расстройства, гиповолемия, дегидратация, гипотензия                                  |
| Ганглиоблокаторы                     | Феохромоцитома, болезни печени, пептическая язва, застойная сердечная недостаточность                                              | Летаргия, слабость, дисфункция печени, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия                      |

Одним из основных критериев эффективности терапии АГ является регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, который наблюдается в большей степени на применении  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов-АПФ. Последние также обладают антипротеинурическим действием, что оказывает нефропротективное действие при хронической болезни почек.

Хирургическое лечение применяется при реноваскулярной гипертензии (процедура реваскуляризации или стентирование). Если невозможно провести реваскуляризацию или наблюдается выраженное снижение функции почек, проводится нефрэктомия. Хирургическое вмешательство проводится при корактации аорты, опухоли Вильмса, ренинсекретирующих опухолях.

### **Контрольные тесты по главе 10**

1. Какой универсальный механизм появления альбуминурии у больных с эссенциальной АГ, СД, двусторонней ПМР?

- 1) тромбоз сосудов почек
- 2) иммунокомплексный
- 3) амилоидоз
- 4) гиперфльтрация
- 5) аутоиммунный

2. У пациента 60 лет с длительной АГ развился гипертонический криз с повышением АД до 220/140 мм.рт.ст. После самостоятельного лечения антигипертензивными средствами АД снизилось до 120/80 мм.рт.ст, появилась слабость, головокружение, тошнота, рвота, уменьшилось количество мочи. При госпитализации выявлен креатинин 900 мкмоль/л. УЗИ почек: размеры почек 11,0х4,0 см. При сборе анамнеза оказалось 3 месяца назад определяли уровень креатинина – 200 мкмоль/л. Какой наиболее вероятный диагноз?

- 1) ОПП на фоне ХБП
- 2) гастроэнтероколит на фоне ОПП
- 3) острый гастроэнтерит, ХБП 5 стадия
- 4) ХБП, нефроангиосклероз, гипертонический криз
- 5) гипертонический нефроангиосклероз, ХБП 5 ст

3. Основные причины ХБП у взрослых?

- 1) артериальная гипертензия, сахарный диабет
- 2) МКБ, калькулезный пиелонефрит
- 3) хронические гломерулонефриты
- 4) детский и взрослый типы поликистозной болезни
- 5) хронические тубуло-интерстициальные нефриты

4. Основной нефропротективный эффект иАПФ?

- 1) синтез брадикинина
- 2) снижение протеинурии
- 3) снижение калиурии

- 4) повышение фильтрации и натриуреза
- 5) снижение гиперfiltrации и протеинурии

5. Определение термина «олигонепхрония»?

- 1) отсутствие одной почки
- 2) врожденная гипоплазия
- 3) врожденная дистопия почки
- 4) врожденное малое количество нефронов
- 5) увеличение количества нефункционирующих нефронов

6. У 17 летнего пациента определена резистентная АГ. На УЗИ почек выявлено различие в размерах почек >2см. ОАК и ОАМ без изменений. Ваш предварительный диагноз и какое дополнительное исследование показано?

- 1) эссенциальная гипертензия + ЭхоКГ
- 2) туберкулез почек + посев мочи на ВК
- 3) односторонний пиелонефрит + бак посев мочи
- 4) гипоплазия почки + биопсия
- 5) односторонний стеноз почечной артерии + доплерография сосудов почки

## ГЛАВА 11. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

**Сахарный диабет (СД)** - это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая развивается вследствие нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ,1999). Во всем мире отмечается неуклонный рост частоты СД.

21 декабря 2006г Генеральная Ассамблея ООН приняла резолюцию, объявляющую сахарный диабет международной проблемой здравоохранения и рассматривающую Всемирный День Диабета, как День ООН, такой статус ранее имело только одно заболевание – ВИЧ/СПИД. В настоящее время диабет является основной причиной развития тХПН как в развитых, так и в развивающихся странах.

Различают основные 2 типа СД:

- СД 1- типа, аутоиммунное заболевание с деструкцией островковых клеток поджелудочной железы. Начало острое, чаще в детском возрасте (в среднем 12 лет);
- СД 2-типа, характеризуется развитием инсулинорезистентности, островковой недостаточности. Начало болезни после 40 лет, пик заболеваемости – 60-65 лет.

При длительном воздействии хронической гипергликемии развиваются повреждения тканей и нарушение функций различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца, сосудов.

*Эпидемиология.* Специфическое поражение почек – диабетическая нефропатия (ДН), сопровождается повреждением клубочков с формированием узелкового гломерулосклероза Kimmelstiel-Wilson. При СД возможно поражение почек, в том числе клубочков, и другого генеза.

Клинические и морфологические исследования последних лет свидетельствуют о возможности развития следующих заболеваний почек у больных СД: диабетическая гломерулопатия, ишемическая нефропатия вследствие развития нефросклероза и стеноза почечной артерии, инфекция мочевой системы, нефропатия беременных у женщин с диабетом, холестериновая эмболическая болезнь. По некоторым данным причиной развития терминальной ХБП среди больных СД является в 1/3 случаев собственно диабетический гломерулосклероз, в 2/3 случаев - ишемическая сосудистая болезнь почек.

В западных странах СД 2 типа рассматривают как основную причину ХБП. Установлено что, 30-50% пациентов с терминальной ХБП вне зависимости от ее причины страдают диабетом и АГ. В США и Европе среди пациентов с терминальной стадией почечных заболеваний частота ДН составляет 140 на млн населения, а недиабетические причины тХПН – 15-42 на млн населения (S.Steddon e.a. 2014) [14].

Развитие ДН зависит от некоторых этнических особенностей, например, в США среди индейцев-пима с СД 1 типа через 10 лет от начала болезни у 40 % развивается тХПН.

В России смертность от тХПН среди больных СД 1 и СД 2 типа 2-3 раза ниже мировой (М.Шестакова, 2010). В Казахстане также число больных ДН в диализных отделениях немногочисленно. Низкие показатели развития тХПН у больных СД в странах СНГ не отражает истинную эпидемиологическую обстановку, а скорее связаны с низким выявлением ДН, отсутствием поэтапного наблюдения и лечения.

*Патогенез.* Развитие ДН связано с двумя почти одновременно воздействующими факторами:

- Метаболический - гипергликемия и гиперлипидемия;
- Гемодинамический - внутриклубочковая и системная гипертензия.

Гипергликемия – основной иницирующий метаболический фактор. Ключевую роль играет воздействие конечных продуктов усиленного гликолизирования- AGEs, с активацией их рецепторов RAGE, которые индуцируют так называемое «карамельное» покрытие эндотелия и развитие воспаления. В результате воздействия AGEs, прямого токсического действия глюкозы, окислительного стресса и действия ангиотензина II в тканях увеличивается TGF. Обнаруживается повышение фибронектина, коллагена, повышенный синтез экстрацеллюлярного матрикса, в конечном итоге приводящие к развитию гломерулосклероза. В настоящее время изучение молекулярных механизмов поражения почек при СД продолжается. Проводятся разработки, экспериментальные испытания препаратов, воздействующих на различные механизмы поражения.

Гемодинамический механизм связан с развитием гломерулярной гиперfiltrации. Вследствие гипергликемии и гиперволемии происходит активация РААС с повышением внутриклубочкового давления. Обоснование ведущей роли внутривисочечных гемодинамических нарушений, отчасти опосредованных образованием АП, позволило разработать пока основной из существующих методов - лечение ингибиторами АПФ. ИАПФ могут быть заменены блокаторами рецепторов АП, новыми антирениновыми препаратами.

Новым перспективным направлением в изучении патогенеза ДН является роль дисфункции рецепторов минералокортикоидов помимо их влияния на регуляцию экскреции натрия почками. Появляются доказательства влияния антагонистов альдостерона на замедление прогрессирования ДН даже у пациентов без артериальной гипертензии.

Все таки патогенез ДН остается весьма сложным и не до конца известным. Немаловажную роль играют генетические механизмы, изучение которых пока не дало возможности предложить простую модель прогнозирования.

*Морфология.* При исследовании биоптата почки в клубочках выявляются изменения базальной мембраны и мезангия. Характерным для ДН изменением

является повреждение мезангия – мезангиолиз вследствие действия медиаторов воспаления (А.Коэн, 2014). Еще одним характерным изменением считают выявление капиллярных микроаневризм вследствие разрыва базальных мембран в местах соединения нескольких капилляров. Процессы мезангиолиза и аневризмы капилляров клубочка ведут к формированию характерных для ДН узелков (А.Коэн, 2014). Иммуногистохимические исследования могут обнаружить в области ГБМ, мезангия, канальцах и в самих узелках отложения Ig G, легких цепей Ig, иногда IgA и альбумина. Биопсия почки, рекомендуемая у пациентов с необычной клиникой – с тяжелым НС, АГ и т.д., позволяет дифференцировать ДН от недиабетических болезней почек. В далеко зашедшей стадии диабетического гломерулосклероза обнаруживаются интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и сосудистые изменения (нефроангиосклероз).

Существует морфологическая классификация ДН, предложенная обществом почечных патологов, по которой выделяют 4 класса.

1. Класс I- изолированное утолщение ГБМ.
2. Класс II- диагностируется при выявлении расширения мезангия.
3. Класс III- характерно обнаружение как минимум одного узла Киммельстиля - Вильсона.
4. Класс IV- характеризуется выраженным диабетическим склерозом.

*Клиника и диагностика ДН.* В настоящее время ранним проявлением ДН считается альбуминурия (АУ), превышающая 30мг/сут [15].

Альбуминурия классифицируется:

Нормальная <30мг/сут. в т.ч.

<15мг-норма, 15мг-30мг – высоко нормальная

Патологическая >30-299мг/сут. и

>300 мг/сут.

Согласно новой номенклатуре с новой градацией АУ (2014г) термин «микроальбуминурия» не используется [15].

ДН определяется как клинический синдром, характеризующийся персистирующей альбуминурией (АУ) более 30мг/сут, обнаруженной как минимум 2 раза в течение 3-6месяцев с прогрессивным снижением СКФ и повышением АД.

Классификация ДН по Mogensen (1983) больше отражает естественное течение СД 1- типа и поражение почек при нем, после внедрения концепции ХБП в клинику не используется.

Естественное течение СД 2-го типа менее известно. Для ранней диагностики ДН рекомендуется скрининг больных СД 1-го типа через 5 лет от начала болезни, а при СД 2-типа – с момента его выявления.

Исследование СКФ должно проводиться у всех больных СД с начала определения гипергликемии и повторно ежегодно. Независимо от развития ДН у больных с СД в начале повышается СКФ, за которой необходим постоянный контроль. Установлено, что при ДН происходит прогрессирование и постепенное снижение СКФ, с начала до нормы, затем до низких цифр. К

альбуминурии и снижению СКФ присоединяется или сочетается с самого начала АГ.

По уровню снижения СКФ определяются стадии ХБП. Увеличение альбуминурии  $>300\text{мг/сут}$  соответствует термину «протеинурия» (определяется рутинными методами). При дальнейшем прогрессировании появляются отеки, может развиваться нефротический синдром.

*СД 2 типа имеют некоторые особенности [15]:*

- АГ встречается часто и выявляется уже на момент выявления СД 2 типа;
- снижение СКФ – постоянный и непрерывный феномен, свидетельствует о ДН при диабете 2 типа независимо от возраста;
- примерно у 30% пациентов с диабетом 2 типа и терминальной стадией ДБП отсутствует диабетическая ретинопатия;
- при СД 2 типа выявление повышенного уровня альбуминурии означает «фактор риска сердечно – сосудистой смертности».

Смертность через 10 лет при альбуминурии  $>30\text{ мг/сут}$  составляет 60%, без альбуминурии – 29% (Ж.Шанар, 2012).

Среди пациентов СД с первоначальным выявлением АУ на скрининге дальнейшее наблюдение позволит выделить 3 группы:

- 1) больные со спонтанной ремиссией, т.е. с исчезновением АУ (у 40%)
- 2) больные с персистирующей АУ от  $30\text{мг/сут}$  до  $299\text{мг/сут}$ , но без прогрессирования в течение 5-10 лет (30-40%)
- 3) больные с персистирующей АУ  $30\text{-}299$ , у которых в последующем отмечается прогрессирование АУ до  $300\text{мг/сут}$  и выше.

Среди последних формируется группа больных ДН с прогрессированием до тХПН, поэтому для диагностики и прогноза ДН показан постоянный контроль АУ. Из-за вариабельности АУ должны быть исключены: физические нагрузки, инфекции, лихорадка, сердечно-сосудистая недостаточность, заметная гипергликемия, АГ. Примерно у 20% больных ДН определяется снижение СКФ без альбуминурии, поэтому обязательно проведение расчетных методов определения СКФ по Кокрофта-Голта и Шварца, MDRD и др.

*Методы исследования АУ.* Качественное определение тест-полоской на МАУ **с** определением АУ в разовой моче признан как неточный метод, так как дает много ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Поэтому должна определяться суточная АУ. В связи с громоздкостью и неточностью в мире отказались от сбора суточной мочи, поэтому суточную АУ можно лучше всего определить, исследуя в разовой моче АУ и креатинин – (см. главу 2) [14, 15].

Сегодня имеющиеся в РК анализаторы дают показатель А:С (отношение альбумина к креатинину), который должен использоваться ВОП, терапевтами, эндокринологами как важнейший тест ранней диагностики ДН. При снижении СКФ до  $60\text{ мл/мин}$  и ниже (ХБП3) повышается риск кардиоваскулярных и других осложнений ДН, т.е. уровень СКФ менее  $60\text{мл/мин}$  является скринингом

на осложнение ДН. У больных с ДН необходимо исследование на ВГВ для проведения им ранней вакцинации. Факторами риска ХБП при СД являются:

- персистирование и прогрессирование АУ;
- снижение СКФ;
- ретинопатия;
- макроваскулярные осложнения;
- гиперлипидемия и/или повышение мочевой кислоты;
- ХБП в семье.

Рекомендуется назначить консультацию нефролога и пересмотреть диагноз, если имеются необычные проявления почечного поражения - усиление протеинурии, снижение СКФ, резистентная АГ. Также поводом для диагностического поиска могут быть трудно поддающиеся лечению состояния – анемия, вторичный гиперпаратиреоз, метаболическая болезнь кости, электролитные нарушения. Больные ХБП, начиная с 4 стадии, отправляются к нефрологу. При этом врачи не нефрологи не должны откладывать просвещение больных о прогрессирующей природе ДН, о необходимости контроля гипергликемии, гиперлипидемии, агрессивного лечения АГ, а также о потенциальных возможностях трансплантации (табл. 11.1). В связи с крайне недостаточной осведомленностью ВОП, терапевтов в нашей стране о ХБП, важна консультация нефролога больных СД, начиная с более ранних стадий (2-3), также специальное обучение их вопросам ХБП.

Таблица 11.1. Менеджмент ХБП при СД (адаптировано по Diabet Care 2014 (США)) [15].

| Уровень СКФ<br>(мл/мин) | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все пациенты            | Раннее измерение креатинина в крови, расчет СКФ, альбумин в моче (А:С)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 45-60                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Отправить к нефрологу, если есть необходимость исключения недиабетического заболевания почек</li> <li>- Коррекция доз медикаментов</li> <li>- Мониторинг СКФ 1раз в мес.</li> <li>- Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ ежегодно</li> <li>- Выяснить витамин Д-дефицит</li> <li>- Проверить плотность костей</li> <li>- Дать совет по питанию</li> </ul> |
| 30-44                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Расчет СКФ в каждые 3 мес.</li> <li>- Электролиты, бикарбонат, гемоглобин, кальций, фосфор, альбумин в крови и вес больного в каждые 3-6 мес.</li> <li>- Коррекция доз лекарств</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |
| < 30                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Направить к нефрологу</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*Лечение.* Бесспорным (уровень доказательства - А) является 2 вида лечения, которые снижают риск развития ДН и замедляет прогрессирование нефропатии:

- Оптимизация контроля сахара;
- Оптимизация контроля АД.

Кроме них основным методом лечения является назначение иАПФ или БРА. Следует предупредить, что при АУ <30 мг/сут у больных СД с нормальным АД иАПФ и БРА не рекомендуется («первичная профилактика»).

У больных СД (при исключении беременности у женщин) уровень АУ 30-299 мг/сут, особенно уровень 300мг/сут. и выше являются показанием к постоянному применению и АПФ или БРА, но не в комбинации.

Лечение проводится под контролем уровня креатинина и калия (побочные явления). Постоянно мониторируется АУ для оценки эффективности лечения и прогрессирования болезни.

Снижение СКФ ниже 60 мл/мин требует диагностики и оценки возможных осложнений, в частности со стороны сердечно-сосудистой системы.

При обоих типах СД интенсифицированное лечение СД предупреждает начало и прогрессирование АУ.

К настоящему времени проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ), результаты которых должны внедрятся в практику врачей эндокринологов, терапевтов, ВОП. Приводим следующие основные их результаты [15]:

1. Лечение иАПФ АГ с удержанием САД <140 мм рт.с. у больных СД 1-типа также задерживает прогрессирование АУ. Этот эффект лучше при применении именно иАПФ, а не других антигипертензивных препаратов (UKRDS).
2. У больных СД 2 типа с АГ, но с нормальной АУ, антагонисты РААС замедляет начало высокой АУ. Но в последующем показано, что более безопасно применение именно иАПФ, но не БРА, особенно, если были предсуществующие кардио-васкулярные заболевания.
3. Если у больного СД 1 или 2-типа нет АГ, применение БРА не предупреждает начало повышения АУ. Поэтому не показано назначени~~е~~ с «профилактической целью» Но при СД 2-типа показано, что они замедляют прогрессирование имеющейся ХБП, также предупреждает увеличение АУ в пределах 30-299 мг/сут до более высокой.
4. В отсутствие побочных эффектов (гиперкалиемия или ОПП) подтверждена возможность титрования максимально переносимых доз препаратов иАПФ или БРА. Показано, что БРА меньше повышает уровень калия по сравнению с иАПФ среди лиц с ДН.

Комбинация препаратов, блокирующих РААС (иАПФ+БРА+антагонистов ренина) обеспечивают дополнительное снижение АУ. Но длительные наблюдения комбинаций иАПФ+БРА к настоящему времени показали отсутствие кардио-васкулярных улучшений и риск повышения побочных

действий (гиперкалиемия, снижение СКФ). В связи с отсутствием конечных преимуществ комбинация иАПФ и БРА не рекомендуется.

С антигипертензивной целью используются диуретики, блокаторы кальциевых каналов и  $\beta$ -блокаторы как дополнительная терапия к иАПФ или БРА или иногда как замена при редкой индивидуальной непереносимости к иАПФ и БРА.

*Диетотерапия.* Ограничение белка при обнаружении АУ не показано, хотя есть отдельные исследования, что малобелковая диета замедляет прогрессирование АУ и снижение СКФ, особенно в случаях ХПН. Ограничение белка больше показано частично у больных, когда ДН прогрессирует, несмотря на оптимальные уровни глюкозы, АД-контроль и использование иАПФ или БРА.

У больных СД показания к диализному лечению и трансплантации почки такие же как у больных с ХБП без диабета. Но больным СД с тХПН рекомендуется более раннее начало ЗПТ. Вся необходимая терапия (лечение анемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза) должна проводиться до начала диализа. Известно, что анемия при ХБП у пациентов с СД начинается раньше, чем при ХБП без диабета.

### Контрольные тесты по главе 11

1. У пациента 70 лет с СД 2 типа и АГ выявлена протеинурия 1,5 г/с и гиперкреатининемия 180 мкмоль/л. Какая терапевтическая тактика наиболее целесообразна у данного больного?
  - 1) гемодиализ
  - 2) преднизолон
  - 3) цитостатики
  - 4) трансплантация почки
  - 5) иАПФ под контролем АД и СКФ
2. Женщина 21 год болеет СД 1 типа с 7 лет, получает инсулинотерапию под контролем уровня сахара крови. В последние месяцы постоянно стала выявляться АУ 100-150 мг/сут. Какое лечение должно назначаться и с какой целью?
  - 1) сулодексид для снижения АУ
  - 2) диетическая коррекция СД 1 типа
  - 3) иАПФ для ликвидации или снижения АУ
  - 4) достаточно поддерживать гликемический профиль
  - 5) фитотерапия с диуретической целью
3. У больного 18 лет с СД 1 типа выявлена альбуминурия. Какова длительность назначения иАПФ?
  - 1) 1 месяц
  - 2) по 6 месяцев ежегодно
  - 3) до исчезновения АУ

- 4) по 2 месяца в полугодие
  - 5) при персистирующей АУ - постоянно
4. Какое осложнение ХБП при СД начинается раньше по сравнению с другими ХБП?
- 1) анемия
  - 2) ацидоз
  - 3) гиперкалиемия
  - 4) гипонатриемия
  - 5) гиперпаратиреозидизм

## ГЛАВА 12. ПОЧКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

### 12.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время нормально протекающей беременности почки увеличиваются: их длина возрастает на 1-1,5см, происходит расширение лоханки, чашечек и мочеточников вследствие гормональных изменений (гиперпрогестеронемия), также из-за увеличивающейся матки. Эти изменения могут способствовать развитию мочевой инфекции. При беременности происходит значительное изменение всех функций почек (таблица 12.1).

Таблица 12.1. Физиологические изменения при беременности

| Показатели                   | Механизмы изменений                                                                                                                                | Изменения                                                                                                                                                           |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Общая гемодинамика           | Системная вазодилатация, снижение ПСС*, активация РАСС*, симпатическая активность                                                                  | Увеличение ЧСС*, сердечного выброса, снижение АД                                                                                                                    |
| Почечная гемодинамика        | Повышение почечного плазмотока и СКФ на 30-50%                                                                                                     | Снижение уровня креатинина в плазме, повышение экскреции белка, глюкозы, аминокислот с мочой                                                                        |
| Водно-солевой баланс         | Повышение реабсорбции натрия (физиологический гиперальдостеронизм), задержка натрия и воды в сосудистом русле и интерстиции с феноменом разведения | Увеличение общего объема жидкости, объема плазмы, физиологические отеки, снижение гематокрита, уровня натрия, гемоглобина, белка, мочевой кислоты в сыворотке крови |
| Кислотно-щелочное равновесие | Бикарбонатурия в ответ на гипокапнию (физиологическая гипервентиляция)                                                                             | Снижение концентрации бикарбоната в сыворотке крови, щелочная реакция мочи                                                                                          |

\*ПСС-периферическое сосудистое сопротивление, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД - артериальное давление.

Для беременных характерно развитие значительной системной вазодилатации, вследствие чего увеличиваются почечный кровоток и СКФ, превышающие уже в I - триместре на 35-50% таковые у небеременных. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс повышаются, а АД снижается. Из-за высокой СКФ у беременных обычно снижен уровень креатинина в крови. У здоровых беременных вследствие изменений водно-солевого баланса на разных сроках беременности появляются отеки, в моче могут определяться протеинурия (150-300 мг/сут), глюкозурия. Они не сочетаются с артериальной гипертензией и не требуют лечения. Из-за усиления лордоза могут быть жалобы на боли в пояснице и появляется ортостатическая протеинурия. Могут развиваться поллакиурия, полиурия.

Несмотря на увеличение ОЦК, АД снижается, минимальные значения которого достигают к концу I – триместра. Причиной вазодилатации является воздействие гормонов плаценты на сосудистый эндотелий. С начала II – триместра АД медленно повышается и к концу беременности достигает первоначального уровня [13].

## 12.2. ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**1. Инфекция мочевыводящих путей.** У беременных возможно развитие инфекции в мочевой системе в следующих формах:

- асимптоматическая бактериурия;
- цистит;
- острый пиелонефрит;
- паранефрит;
- абсцесс почки;
- карбункул почки.

Развитию инфекции способствуют физиологические изменения у беременных – глюкозурия, щелочная реакция мочи, дилатация мочевых путей. Инфекция мочевой системы (ИМС), включая асимптоматическую бактериурию, считается риском для преждевременных родов, задержки развития плода и перинатальной смертности. Поэтому, начиная с ранних сроков беременности рекомендуется регулярно выполнять посевы мочи и при выявлении любой формы ИМС проводить антибактериальную терапию.

Наиболее широко используемые безопасные для плода антибиотики – амоксициллин, ампициллин, цефалексин, нитрофураны, налидиксовая кислота. Ограниченно используются, но риск для плода не доказан при применении таких препаратов, как цефтазидим, цефотаксим, цефаклор, амоксиклав. Не следует применять фторхинолоны, имипенем, триметоприм, также могут вызвать повреждение плода – сульфаниламиды, ко-тримаксазол. Доказано повреждение плода при применении тетрациклинов, аминогликозидов, левомецетина.

### 2. Артериальная гипертензия у беременных [13]

К осложнениям, сопровождающимся у беременных артериальной гипертензией, относятся следующие состояния.

1. Хроническая гипертензия – этот термин используется при выявлении АГ у беременных до 20 недель или до наступления беременности.
2. Гестационная гипертензия - АГ без протеинурии, впервые возникшая после 20 недель беременности.
3. Преэклампсия – диагноз ставится при наличии следующих 2-х симптомов:
  - АГ (САД  $\geq$  140 мм. рт. ст. или ДАД  $\geq$  90 мм. рт. ст.), развившаяся после 20 недель беременности при ранее нормальном АД;

- **протеинурия**  $\geq 0,3$  г/сут. Сочетается с повышением мочевой кислоты в крови.

За. Тяжелая преэклампсия – если имеется дополнительно к предыдущему один и более из следующих симптомов:

- САД  $\geq 160$  мм. рт. ст.;
- ДАД  $\geq 110$  мм. рт. ст.;
- протеинурия  $\geq 5$  г/сут;
- олигурия  $< 500$  мл/сут.

*Клиника* – головная боль, зрительные расстройства, нарушения сознания, отек легких, цианоз, боль в эпигастрии, признаки повреждения почечных клеток, тромбоцитопения 100 тыс/мкл, задержка развития плода, церебро-васкулярные нарушения.

4. Эклампсия – тонико–клонические судороги вследствие прогрессирования преэклампсии во время беременности или в течение 4-х недель после родов.

5. Преэклампсия, нагнавшаяся на хроническую гипертензию:

- хроническая гипертензия + впервые возникшая протеинурия, после 20 недель беременности

или

- хроническая АГ + протеинурия до 20 недель беременности + возникновение после 20 недель беременности одного из следующих симптомов:
- внезапное нарастание протеинурии;
- внезапное нарастание АГ;
- тромбоцитопения;
- повышение печеночных ферментов.

## Преэклампсия

Преэклампсия (в переводе с греческого eclampsus - молния) – острое прогрессирующее жизнеугрожающее опосредованное беременностью заболевание. Преэклампсия в основном развивается при первой беременности.

*Этиология и патогенез преэклампсии.* Факторы риска развития преэклампсии:

- семейный анамнез по преэклампсии;
- бесплодие;
- многоплодие, многоводие;
- возраст матери  $> 30$  лет,  $< 18$  лет;
- соматические заболевания (СД, ожирение, заболевания ССС, хроническая болезнь почек, заболевания соединительной ткани, гипотиреоз, тромбофилия (антифосфолипидный синдром (АФС), дефицит антитромбина III)).

Патогенез преэклампсии, также ряда осложнений беременности (гестационная АГ, HELLP - синдром, острый жировой гепатоз, ГУС беременных) заключается в развитии эндотелиальной дисфункции.

Патогенез преэклампсии связан со снижением перфузии плаценты в результате нарушения инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки. В норме спиральные артерии в ходе ремоделирования утрачивают эндотелиальный и мышечный слой и трансформируются в зияющие синусоиды, обеспечивая приток крови в межворсинчатое пространство плаценты. Подобная адаптация заканчивается к 20 неделям беременности. В патологии пониженная плацентарная перфузия ведет к высвобождению растворимого VEGF-рецептора -sFlt-1, который нейтрализует циркулирующий VEGF (эндотелиальный фактор роста). В результате таких изменений сосуды становятся неустойчивыми к вазопрессорам. Происходит системная эндотелиальная дисфункция, нарушение перфузии органов и тканей, в первую очередь плаценты, почек, головного мозга и печени.

*Патоморфология почек.* Для преэклампсии типичным является эндотелиоз гломерулярных капилляров. Клубочки увеличены в размерах, появляется значительный эндотелиальный и мезангиальный отек, просвет капиллярных петель сужен. При отсутствии предсуществующей патологии изменения в клубочках полностью обратимы и исчезают после родов. Если необходимо уточнить наличие фонового заболевания, биопсия почки должна проводиться не раньше, чем через 8 недель после родов.

*Клиника и диагностика.* Преэклампсия всегда развивается во второй половине беременности. Для нее диагностическими критериями служат 2 симптома – АГ 140/90 мм.рт.ст. и выше и протеинурия 0,3 г/сут и выше, возникшие после 20 недель беременности. Преэклампсию необходимо дифференцировать от ранее существовавшей АГ (АГ до беременности, АГ в первой половине беременности) и от предсуществующих заболеваний почек (гломерулярные и другие). Прогноз преэклампсии, присоединившейся к уже существующей АГ хуже, чем у женщин с исходно нормальным АД.

Даже в отсутствие признаков преэклампсии беременность на фоне хронической АГ рискованна. У беременных с хронической АГ возможны осложнения в виде отслойки плаценты, задержки развития плода, внезапной смерти плода, острого повреждения почек. Осложнения зависят от возраста женщины, давности АГ, признаков гипертонического повреждения органов. Тем не менее, у большинства (85%) женщин с эссенциальной АГ при отсутствии неблагоприятных факторов и правильном лечении беременность протекает без осложнений.

Гестационную гипертензию диагностируют при стойком увеличении АД, развивающемся во второй половине беременности. От преэклампсии эту патологию отличает отсутствие протеинурии. В отсутствие анамнестических данных трудно отличить от хронической АГ у беременных, у которых АД снизилось в ранние сроки беременности, снова выросло в поздние сроки ее. Но

гестационная АГ спонтанно исчезает после родов. Для дифференцирования от хронической гипертензии необходимо наблюдение за АД не менее 12 недель после родов.

Важным признаком, характерным для преэклампсии, считают гиперурикемию. Повышение концентрации мочевой кислоты развивается за несколько недель до появления признаков преэклампсии. Уровень повышения концентрации мочевой кислоты коррелирует со степенью повреждения почек и вероятностью потери плода.

Следует подчеркнуть, что значение имеет не систолическое давление, а именно стойкое повышение диастолического давления до 90 мм.рт.ст. и более, зарегистрированное после 20 недель беременности, которое сопровождается повышением перинатальной смертности.

## Эклампсия

Поражение ЦНС (эклампсия) развивается в результате прогрессирования преэклампсии, обычно присоединяется перед родами или в течение недели после них.

*Предвестниками эклампсии являются:*

- Чувство страха, тревоги, зуд кожи лица
- Головная боль, нарушения зрения («вспышки света», расплывчатость изображения)
- Боли в эпигастрии
- Гиперрефлексия
- Нарастание протеинурии

Эклампсия проявляется клонико-тоническими судорогами, напоминающими эпилептический припадок и, как правило, сопровождается АГ, хотя не обязательно тяжелой. Эклампсию считают признаком ишемического поражения ЦНС, обусловленного спазмом сосудов головного мозга и внутрисосудистой гиперкоагуляцией. Редко при комбинации хронической АГ и преэклампсии может быть геморрагический инсульт. Профилактикой эклампсии является родоразрешение.

*HELLP – синдром.* Одной из тяжелых форм преэклампсии является так называемый HELLP – синдром (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet count), когда в результате генерализованной сосудистой дисфункции появляется симптомокомплекс: гемолиз, повышение aminotransferases и тромбоцитопения. При этом АГ и протеинурия могут быть минимальными. HELLP – синдром возникает в 2 раза чаще при повторных беременностях. Составляет 10-20% всех случаев преэклампсии.

Прогноз при такой форме хуже, чем при «обычной» преэклампсии, так как часто вызывает ОПН и представляет угрозу для жизни матери и плода. Наличие признаков HELLP – синдрома является показанием к родоразрешению. В большинстве случаев этот синдром развивается непосредственно перед родами. Очень редко HELLP – синдром может встречаться в первые дни после родов.

*Острая жировая дистрофия печени* – редкое осложнение беременности, развивающееся в третьем триместре или сразу после родов. Проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, желтухой, энцефалопатией и ДВС, нередко в сочетании с АГ и протеинурией. Выявляется повышение уровня печеночных ферментов, гипогликемия, гипофибриногенемия, удлинение АЧТВ, часто развивается острая почечная недостаточность как следствие острого тубулонекроза. Требуется экстренного родоразрешения.

*Лечение АГ у беременных.* Антигипертензивная терапия у беременных проводится с учетом возможного вредного воздействия медикаментов на плод и на здоровье матери. Следует избегать быстрого и выраженного снижения АД.

Антигипертензивную терапию рекомендуют начинать, если величина диастолического давления превышает 100 мм.рт.ст. Однако исключениями являются женщины, у которых имеются паренхиматозные повреждения органов (гипертрофия миокарда, ретинопатия). В таких случаях медикаментозное лечение назначается при ДАД, равном 90 мм.рт.ст. Антигипертензивная терапия может не проводиться в первых триместрах при слабом повышении ДАД до 90-99 мм.рт.ст., тем более обычно у многих таких пациенток наблюдают физиологическое снижение АД. Препаратом первого выбора является метилдопа, доза которого подбирается под контролем АД (табл. 12.2)

Таблица 12.2. Характеристика антигипертензивных препаратов, применяемых у беременных

| Группа, препараты                                                               | Результаты исследования у беременных                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Агонисты $\alpha$ 2-адренэргических рецепторов:<br>- метилдопа                  | Безопасность и эффективность доказаны рандомизированными исследованиями                                                                                                                   |
| Антагонисты $\beta$ 2-адренэргических рецепторов:<br>- атенолол<br>- метопролол | Безопасны на поздних сроках беременности<br>Однако на ранних сроках возможна задержка роста и развития плода<br>Возможно развитие брадикардии и снижение толерантности к гипоксии у плода |
| Антагонисты $\alpha$ и $\beta$ адренэргических рецепторов<br>- лабетолол        | Эффективен как метилдопа<br>Но отсутствуют данные о длительном наблюдении за детьми<br>Есть данные о возможном гепатотоксическом воздействии у беременных                                 |
| Периферические вазодилататоры<br>- гидралазин                                   | Иногда возможна тромбоцитопения у новорожденных<br>Часто используется в комбинации с метилдой и $\beta$ -адреноблокаторами. В редких случаях описана тромбоцитопения у новорожденных      |
| Блокаторы кальциевых каналов                                                    | Эффективность и безопасность показаны лишь на небольших и краткосрочных наблюдениях                                                                                                       |

Такие препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

блокаторы рецепторов ангиотензина II, противопоказаны. При беременности не желательно применение диуретиков, за исключением пациентов, получавших их до беременности или случаев тяжелой солечувствительной АГ.

*Лечение преэклампсии.* Преэклампсия – ведущая причина заболеваемости и смертности как матери, так и плода (20% от всей материнской смертности). Основным методом лечения преэклампсии является родоразрешение – рождение плода и плаценты прекращает дальнейшее прогрессирование патологии. При подозрении на преэклампсию беременная должна быть госпитализирована. Назначается строго постельный режим. Проводится оценка показаний к родоразрешению, прежде всего, оценивается степень зрелости плода.

- Если беременность близка к завершению, следует ускорить роды.
- При сроке беременности <34 недель – сбалансированный подход в отношении состояния матери и исхода для плода. Постоянный клинико-лабораторный мониторинг.
- При стабильном состоянии матери возможно консервативное ведение в течение 24-48 часов – решение вопроса возможности безопасного применения медикаментозной гипотензивной терапии.
- Введение кортикостероидов для ускорения созревания легких плода
- Если перфузия плаценты не отвечает потребностям плода – родоразрешение.
- Для профилактики эклампсии и лечения самих припадков показано введение сульфата магния 4 г в/в в течение 20 мин, затем 1,5 г/час в течение 48 часов.
- Противосудорожное лечение – диазепам 10-20 мг в/в.
- Эклампсия, почечная или печеночная недостаточность, коагулопатия **потребления** требуют родоразрешения независимо от степени зрелости плода.

Поскольку возможно развитие эклампсии в раннем послеродовом периоде, общепринято введение MgSO<sub>4</sub> сразу после родов и в течение 24 ч. Лечение тяжелой АГ в поздние сроки беременности и во время родов проводится в/в введением гидралазина, лабетолола в режиме интенсивной терапии, избегая быстрого и выраженного снижения АД (ДАД удерживать на уровне 90-110 мм.рт.ст.). Блокаторы кальциевых каналов могут оказать хороший эффект, но их нельзя применять, если пациентке вводили сульфат магния. При неэффективности этих препаратов используют диазоксид. Применение нитропруссиды натрия нежелательно, т.к. он оказывает тяжелое токсическое действие на плод (табл. 12.3).

Таблица 12.3. Медикаментозное лечение гипертензии при преэклампсии

| Виды лечения        | Препараты  | Режим введения              |
|---------------------|------------|-----------------------------|
| Интенсивная терапия | Гидралазин | 5 мг в/в болюсно каждые 20- |

|                                          |              |                                                  |
|------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------|
|                                          |              | 30 мин до макс. 20 мг, затем инфузия 5-10 мг/час |
|                                          |              |                                                  |
|                                          | Лабеталол    | 50 мг в/в каждые 20 мин, макс. 300 мг            |
|                                          | Нифедипин SR | 20 мг внутрь                                     |
| Плановая терапия<br>(1 линия) перорально | Метилдопа    | 500-2000 мг/сутки                                |
|                                          | Клонидин     | 0,2-0,8 мг/сутки                                 |
|                                          | Окспренолол  | 80-480 мг/сутки                                  |
|                                          | Лабеталол    | 200-1200 мг/сутки                                |
|                                          | Атенолол     | 50-100 мг/сутки                                  |
| Плановая терапия<br>(2 линия) перорально | Гидралазин   | 25-200 мг/сутки                                  |
|                                          | Празозин     | 1-10 мг/сутки                                    |
|                                          | Нифедипин SR | 40-100 мг/сутки                                  |

При тромбоцитопении <20-40 тыс/мкл вводят тромбоконцентрат, при микроангиопатии и дефиците факторов свертывания – СЗП, при развитии ОПН проводят диализ.

При предвестниках эклампсии, неэффективном контроле АД, росте уровней креатинина, мочевой кислоты, тромбоцитопении, повышении активности ферментов печени, также ухудшении состояния плода рекомендуется срочное родоразрешение.

В качестве профилактики преэклампсии в последние годы обсуждается прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах, также обогащение рациона беременной кальцием.

### 3. Острое почечное повреждение у беременных [13]

Причинами ОПП при беременности являются различные состояния, в том числе уже перечисленные осложнения беременности.

В ранние сроки:

- гиповолемия, развивающаяся вследствие рвоты при токсикозе I-половины беременности;
- последствия септического аборта.

В поздние сроки:

- преждевременная отслойка плаценты, разрыв матки;
- HELLP-синдром;
- ГУС/ТТП;
- острая жировая дистрофия печени;
- острый пиелонефрит;
- обструкция мочевых путей при мочекаменной болезни.

*ГУС/ТТП у беременных.* Сама беременность является фактором риска развития ГУС/ТТП. Эстрогены вызывают снижение ADAMTS 13 (риск ТТП), также беременность является триггером активации альтернативного пути активации комплемента (риск ГУС). В некоторых случаях возможна связь с

АФС (определяются волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела). ГУС/ТТП нужно дифференцировать от HELLP-синдрома. Имеются сходства и дифференциально-диагностические отличия между ГУС/ТТП, HELLP-синдромом и острой жировой дистрофией печени. Отличия между HELLP и острой жировой дистрофией печени заключаются в том, что для HELLP-синдрома не характерно повышение билирубина при высокой АСТ, а при жировой дистрофии наиболее характерна гипербилирубинемия с повышением АСТ при незначительности или отсутствии гемолитической анемии, тромбоцитопении, также таких симптомов преэклампсии, как АГ и протеинурии. ГУС/ТТП встречается не в период беременности, а чаще в послеродовом периоде и вызывает тяжелую ОПН. При этом сама беременность может протекать благополучно. Терапевтические подходы при ОПН, обусловленном этим заболеванием, могут отличаться. При HELLP-синдроме и острой жировой дистрофии печени основным лечением является родоразрешение. При развитии ГУС/ТТП требуется инфузия свежезамороженной плазмы крови или процедура плазмообмена.

Лечение ОПН проводится также как у небеременных. Используется как гемодиализ, так и перитонеальный диализ. Следует избегать удаления больших объемов жидкости из организма женщины. Рекомендуются отслеживать состояние плода.

### 12.3.

#### Контрольные тесты по главе 12

1. Женщина 20 лет, беременность 35 недель. Жалобы на головную боль, слабость, снижение аппетита. Отмечается повышение АД до 140/90 мм.рт.ст. До беременности и в первом триместре АД 110-120/80 мм.рт.ст. ОАМ: белок – отрицательный, лейкоциты – 1-2 в п/з, эритроциты – 0, удельный вес – 1025. Какой из перечисленных диагнозов наиболее вероятен?

- 1) преэклампсия
- 2) ОПН
- 3) хроническая гипертензия
- 4) гестационная гипертензия
- 5) HELLP-синдром

2. Пациентка 20 лет, беременность 10 недель. В анамнезе заболевания почек отрицает. Отмечаются выраженные отеки, асцит, редкое в небольшом объеме мочеиспускание. АД 110/70 мм рт. ст. ОАК: лейкоциты –  $6 \times 10^9$ , ЦП – 0,9, Нв – 110 г/л, СОЭ – 55 мм/час. В сыворотке крови: общий белок – 48 г/л. ОАМ: белок – 6,8 г/л.

Какой из перечисленных предварительных диагнозов является НАИБОЛЕЕ вероятным?

- 1) Преэклампсия

- 2) ОПП
  - 3) ХБП
  - 4) Нефротический синдром
  - 5) Нефритический синдром
3. Беременная 32 года, первая беременность 28 недель. Жалобы: на отеки нижних конечностей, лица и слабость. При осмотре: АД 180/100 мм.рт.ст. (раньше АД в норме). ОАК: Нв- 115 г/л, тромбоциты-220 тыс; БАК: общий белок 62 г/л, креатинин 90 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л. ОАМ: белок 2 г/л. Какой из перечисленных предварительных диагнозов является НАИБОЛЕЕ вероятным?
- 1) HELLP-синдром
  - 2) Гестационная гипертензия
  - 3) ОПП
  - 4) преэклампсия
  - 5) гломерулонефрит
4. Беременная 23 года, первая беременность, 36 недель. До беременности наблюдалась с диагнозом: хронический гломерулонефрит. В первом триместре беременности АД было в норме, в моче белок – 0,1-следы. При осмотре отмечаются отеки, АД 160/100 мм.рт.ст., БАК: общий белок 48 г/л, креатинин 110 мкмоль/л, мочевины 8 ммоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л. ОАМ: белок 5 г/л.
- Наиболее вероятная дальнейшая тактика:
- 1) назначение диуретиков
  - 2) назначение гипотензивных препаратов
  - 3) преждевременное родоразрешение
  - 4) назначение цитостатиков и преднизолона
  - 5) провести пульс-терапию метилпреднизолоном
5. Девушка 18 лет. Беременность первая, 16 недель. Поступила в клинику с высокой температурой, интоксикацией. При обследовании выявлены изменения в анализах мочи: мутная, белок 0,066%, лейкоциты – сплошь, бактериурия. В крови: лейкоцитоз, высокая СОЭ.
- Какой из перечисленных предварительных диагнозов является НАИБОЛЕЕ вероятным?
- 1) цистит
  - 2) асимптоматическая бактериурия
  - 3) гломерулонефрит
  - 4) острый пиелонефрит
  - 5) интерстициальный нефрит

## ГЛАВА 13. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ НЕФРИТЫ

**Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)** – термин, означающий воспаление канальца и интерстиция почек. Первичный ТИН является редким заболеванием. В Казахстане существует гипердиагностика этого заболевания из-за отсутствия морфологического подтверждения. Также все случаи так называемого «хронического пиелонефрита», диагностируемых без объективных критериев (часто по результатам УЗИ почек), увеличивают распространенность ТИН (см. главу 14). Может быть острое и хроническое течение заболевания. Вторичное поражение тубулоинтерстициального аппарата почек наблюдается при различных заболеваниях почек: при гломерулонефритах или как часть системных заболеваний, также при наследственных заболеваниях.

**Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)** может развиваться в любом возрасте, составляет около 2-3% при проведении биопсии почек (Clarkson 2004). Но его частота увеличивается до 10-15% в случаях биопсии, проведенных у пациентов с ОПН.

*Этиология.* ОТИН наиболее часто связаны с приемом лекарств. Развитие ОТИН не зависит от дозы и длительности терапии. Возможны и другие причины ОТИН. Интервал между воздействием провоцирующего фактора и появлением симптомов колеблется от нескольких часов до месяцев.

Отдельную группу составляет ОТИН с увеитом. В части случаев причину установить не удастся (идиопатический ОТИН). Впервые ОТИН был описан Councilman в 1898 г. при исследовании почек больных, умерших от скарлатины и дифтерии. Поскольку почечная ткань была стерильной, было сделано предположение об аллергическом характере интерстициального отека и клеточной инфильтрации. Впоследствии сходная морфологическая картина была обнаружена в интерстиции больных с ОПН, связанной с применением антибиотиков. С развитием антибактериальной терапии снизилась частота ОТИН инфекционной этиологии, но значительно возросло число случаев лекарственного ОТИН.

Причины ОТИН:

### 1. Лекарства

- НПВП
- Пенициллины, цефалоспорины, рифампицин, сульфаниламиды и др.
- Диуретики
- Аллопуринол
- Ингибиторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторы
- Антитретовирусные и другие противовирусные препараты

### 2. Инфекции

- Туберкулез
- Легионеллы
- Листерии, йерсиниоз
- Другие бактерии (стрептококки, микоплазма, бруцелла)

- Вирусы (Эпштейн-Барра, ЦМВ, ВК и др.)
- Простейшие, спирохеты, риккетсии

### 3. Аутоиммунные заболевания

- СКВ
- Синдром Шегрена
- Саркоидоз
- ОТИН с увеитом

Наиболее часто ОТИН вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, рифампицин), сульфаниламиды (триметоприм-сульфаметоксазол), диуретики (фуросемид, тиазиды), циметидин, антиконвульсанты. Метициллин, являвшийся наиболее частой причиной этого заболевания (16%), во многих странах более не применяется. Развитие ОТИН не зависит от дозы и длительности терапии. Рецидив может возникнуть после повторного применения того же препарата или препаратов сходной структуры (например, цефалоспоринов у больных ТИН, вызванным пенициллином) в результате перекрестной реакции. Кроме стрептококковой инфекции, случаи ТИН описаны при иерсиниозе, риккетсиозе, инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, ЭБП, ЦМВ вирусами, а также ВК (Polyoma) вирусом у больных на иммуносупрессивной терапии, в частности, после пересадки почки.

*Патогенез* большинства ОТИН иммуноопосредованный, чаще клеточный, реже – гуморальный с отложением антител к базальной мембране канальцев или иммунных комплексов.

*Патоморфология.* Почки могут быть увеличены в размере. Клубочки и сосуды в норме. Выявляется отек и воспалительная инфильтрация (лимфоциты, моноциты, эозинофилы и плазматические клетки) интерстиция. Редко встречаются гранулемы (туберкулез, саркоидоз, ОТИН с увеитом). Обнаруживаются линейные или гранулярные свечения IgG в базальной мембране канальцев.

*Клиника.* Характерная классическая триада – лихорадка, сыпь, артралгия, свидетельствует о гиперчувствительности к лекарствам, но наблюдается не всегда. В последние годы реже выявляют и эозинофилию, эозинофилию. Иногда возможно повышение IgE. Описаны случаи гемолитической анемии. Характерно развитие острых нарушений функций почек. Уровни комплемента, ANA, anti-DNA антител в норме, за исключением вторичного ТИН при аутоиммунных заболеваниях.

Клинические проявления могут варьировать от бессимптомного повышения креатинина до тяжелой ОПН. Мочевой синдром скудный и неспецифичен, обычно выявляют микрогематурию и/или небольшую протеинурию и лейкоцитурию или моча может быть неизменной. Может определяться транзиторная глюкозурия. Часто наблюдается снижение концентрационной функции почек и развитие полиурии с предшествующей олигурией или без нее, что служит хорошим диагностическим критерием. Неспецифические общие

симптомы включают анорексию, тошноту, рвоту и потерю в весе. В некоторых случаях возможно появление болей в пояснице.

ОТИН с увеитом – особый вариант ОТИН, описан у девочек-подростков и молодых женщин. В патогенезе предполагают роль аутоантител к клеткам канальцевого эпителия и радужной оболочки глаз с генетической предрасположенностью. Одновременно или после ОТИН появляется клиника увеита (боль, покраснение, ухудшение зрения). В 20% случаев наблюдаются внутриглазные осложнения, такие как отек зрительного нерва, цистовидный отек макулы, образование задних синехий, хориоретинальных рубцов, катаракты или глаукомы.

Обычно более выражены общие симптомы, такие как головная боль, боли в животе, температура, усталость, потеря в весе. Повышены СОЭ и уровень иммуноглобулинов. При морфологическом исследовании почечной ткани определяется картина ОТИН. Клубочки и сосуды не изменены. Могут быть обнаружены грануломатозные инфильтраты. Данные иммунофлюоресценции и электронной микроскопии неспецифичны. Дифференциальный диагноз проводится прежде всего с синдромом Шегрена и с саркоидозом и является трудным при отсутствии поражения других органов.

*Диагноз.* Важен тщательно собранный анамнез для выявления причины. Из-за неспецифичности симптомов возможна несвоевременная диагностика ОТИН. Диагноз ОТИН подтверждается биопсией почки, позволяющей исключить острый тубулярный некроз, БПГН, системные васкулиты и атерматозную эмболию сосудов почек. Необходимость в биопсии отпадает при быстром восстановлении функции почек.

Необходимы иммунологические исследования и исключение роли инфекций.

*Лечение.* Следует отменить любые препараты, потенциально способные быть причиной заболевания. После отмены препарата вероятно спонтанное выздоровление. В большинстве случаев после лекарственного ОТИН у детей наблюдается выздоровление с полным, реже частичным восстановлением функции почек, даже в тех случаях, когда требуется диализ. Период восстановления функции почек длится от нескольких недель до нескольких месяцев. При ТИНУ восстановление функции почек обычно происходит медленнее, чем при ОТИН без увеита. Прогноз зависит от выраженности тубулоинтерстициального фиброза. При отсутствии признаков восстановления функции почек назначается преднизолон в дозе 1-2мг/кг/сутки. Иногда лечение начинают с внутривенного введения метилпреднизолона (10мг/кг/сут №3). Эффект от лечения тем лучше, чем раньше начато лечение преднизолоном. Длительность терапии зависит от тяжести заболевания и эффекта от лечения, может длиться от 3-12 недель до 3-6 мес и более. Особой проблемой является ОТИН в сочетании с увеитом, который в отличие от болезни без увеита, часто рецидивирует. При этом дозу снижают медленнее, главным образом с целью предупреждения рецидивов увеита. В таких случаях

проводятся повторные курсы стероидтерапии (внутри и местно), также лечение другими иммуносупрессивными препаратами: ЦсА или азатиоприном. При ТИН инфекционной этиологии необходимо лечение соответствующей инфекции, а также назначение кортикостероидов. Последнее может быть проблематичным из-за возможности неблагоприятного действия иммуносупрессии на течение тяжелого инфекционного заболевания.

**Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН).** Первичный ХТИН относится к редким заболеваниям среди причин тХПН. Однако существует много причин, потенциально способных быть причиной ХТИН [9,15]. При этом врачам необходимо помнить о вредном воздействии трав и растительных препаратов на почки. Ошибочное мнение о безопасности лечения травами в последние годы отвергнуто в связи с трагическими исходами нефропатий, вызванных применением растительных продуктов, содержащих аристолохиевую кислоту, соли тяжелых металлов и т.д [16]. Неверным является существующая практика трактовать неясный маловыраженный мочевого синдром как ТИН. Среди клинически здоровых молодых людей, призванных в финскую армию, которым была сделана биопсия почки для установления причины изолированного мочевого синдрома, ТИН был выявлен лишь в 1,2% случаев [6].

Этиология ХТИН:

#### **Первичные ХТИН**

##### **1. Хронизация ОТИН**

##### **2. Лекарства**

- Аналгетическая нефропатия
- Аминогликозиды
- Амфотерицин
- Антивирусные препараты
- Ингибиторы кальцинейрина
- Рентгеноконтрастные вещества
- Китайские и другие лечебные травы (в частности, используемые для снижения веса), БАД
- Препараты лития
- Длительный прием диуретиков (гипокалиемическая нефропатия)

##### **3. Тяжелые металлы**

- Интоксикация свинцом
- Интоксикация кадмием
- Ртуть

##### **4. Наследственные ХТИН**

- Нефронофтиз Фанкони
- Медуллярнокистозная болезнь

Причиной ХТИН может являться **интоксикация тяжелыми металлами**, такими как свинец и кадмий. Хроническое (от 5 до 30 лет) отравление свинцом

вызывает прогрессирующую тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз, а также подагру, связанную с гиперурикемией. Повреждение почек развивается в результате аккумуляции свинца в клетках проксимальных канальцев. Отравление кадмием приводит к тубулярной дисфункции, нефролитиазу и интерстициальному поражению.

Важной причиной ХТИН является нефротоксическое действие лекарственных препаратов. К ним относятся аминогликозиды, амфотерицин В, противовирусные препараты, в частности, ацикловир, ингибиторы кальцинейрина, рентгеноконтрастные вещества и др. Большинство из них первично вызывает повреждение проксимальных канальцев (амфотерицин также и дистального отдела), которое варьирует от минимального до острого тубулярного некроза с дальнейшим вовлечением интерстиция. Повреждение канальцев и интерстиция происходит также путем вазоконстрикции. Факторами риска для развития выраженного нефротоксического эффекта препаратов являются уменьшение внутрисосудистого объема, наличие почечной недостаточности, высокая доза или быстрое внутривенное введение или длительное применение препарата, а также одновременное применение другого нефротоксического агента. Нефротоксичность CsA и такролимуса, используемых после трансплантации органов, а также у больных со стероидзависимым или резистентным нефротическим синдромом, зависит от дозы и обратима, за исключением случаев длительного применения. Длительное применение анальгетиков (ацетоминофен, аспирин, фенацетин, НСПВП) в высокой дозе приводит к анальгетической нефропатии, заболеванию, которое проявляется ХТИН с медленно прогрессирующей ХПН и повторными эпизодами папиллярного некроза. Хотя заболевание наблюдается в основном у взрослых, описаны отдельные случаи и среди подростков. Нефротоксичность повышается при одновременном применении двух анальгетиков или их сочетании с кодеином и кофеином. Наилучшими диагностическими критериями являются двустороннее уменьшение размеров почек, неровные контуры и папиллярные кальцификаты.

### **Вторичные ХТИН**

- Гломерулонефриты, системные васкулиты, СКВ
- Рефлюкс- нефропатия
- Обструктивная уропатия
- Миелома
- Лимфома (лейкоз)
- Синдром Шегрена
- Саркоидоз
- Туберкулез

### **Вторичный ХТИН при наследственных болезнях**

- а) Цистиноз
- б) Первичная оксалурия
- в) Подагра

- г) Болезнь Вильсона
- д) Серповидно-клеточная анемия

### **Редкие формы ХТИН**

- а) Балканская нефропатия
- б) Радиационная нефропатия

**Вторичное поражение интерстиция** наблюдается при гломерулонефрах (ГН), изолированных или являющихся частью системных аутоиммунных заболеваний, а также при васкулитах. Интерстиций вовлекается при фокальном сегментарном гломерулосклерозе, врожденном нефротическом синдроме, быстро прогрессирующем ГН с полулуниями, волчаночном нефрите.

Иммунологические заболевания, при которых ТИН наблюдается при относительно сохранных гломерулах – это ТИНУ, описанный выше, Sjogren синдром, саркоидоз. При большинстве наследственных заболеваний почек также происходит вторичное вовлечение интерстиция (цистиноз, первичная гипероксалурия, болезнь Вильсона, Lesch-Nyhan синдром и др.). Частой (20%) причиной ХПН у детей является обструктивная уропатия, при которой, кроме дисплазии почечной ткани, происходит вторичное вовлечение интерстиция. Сходная гистологическая картина выявляется при нефропатии, вызванной везикоуретеральным рефлюксом.

*Патоморфология.* ХТИН характеризуется развитием фиброза в интерстиции и атрофии, дилатации канальцевых эпителиальных клеток. Инфильтрация менее выражена по сравнению с ОТИН.

*Клиника* заболевания характеризуется медленным прогрессированием, часто бессимптомным снижением функции почек вплоть до терминальной ХПН. Характерно постепенное развитие полиурии, никтурии, раннее снижение концентрационной функции почек, что часто просматривается. Дети отстают в физическом развитии. Артериальное давление нормальное или снижено («сольтеряющий синдром»). Мочевой синдром неспецифичен, иногда с тубулярными маркерами –  $\beta_2$ -микроглобулинурия, глюкозурия. Иногда могут быть незначительные проявления ренального канальцевого ацидоза. УЗИ выявляет уменьшение размеров почек: симметричное или асимметричное, с неровными контурами (при рефлюкс – нефропатии, обструктивной уропатии). Может определяться нефрокальциноз, нефролитиаз. В случаях нефролитиаза или папиллонекроза можно наблюдать почечную колику и макрогематурию.

Классическим примером *наследственного ХТИН* у детей является нефронофтиз Фанкони, проявляющийся полиурией, гипостенурией, ранним развитием анемии и костных изменений еще до выраженного снижения СКФ. Сходная с ним патология почек: - медуллярная кистозная болезнь, развивается у взрослых, в некоторых случаях сопровождается развитием подагры и гиперурикемии, иногда с артериальной гипертонией (глава 15).

*Диагноз* ХТИН всегда основан на морфологическом исследовании почечной ткани. Однако часто при врожденных заболеваниях больные могут

наблюдаться у гематолога (с анемией), ревматолога или ортопеда (костные деформации, боли), эндокринолога (из-за низкорослости, полиурии). Следует учитывать возможные многочисленные причины, которые требуют тщательного изучения анамнестических данных, изучения наследственности и проведения диагностических клинико- лабораторных, инструментальных исследований. Всегда следует исследовать креатинин с расчетам СКФ для динамического контроля за стадиями ХБП и проведения нефропротективного лечения. К сожалению нередко больные обращаются в стадии тХПН. В пользу врожденных ХТИН говорит отсутствие признаков гломерулярных заболеваний (АГ, отеки, выраженная протеинурия) и преобладание канальцевых симптомов.

*Лечение* заключается в устранении причин ХТИН (отмена лекарств, устранение отравляющих веществ).

Для профилактики нефротоксичности при применении аминогликозидов рекомендуют определять концентрацию их уровня в крови и назначать суточную дозу в виде одной инъекции. Ацикловир назначают с раствором физиологического раствора, при применении рентгеноконтрастных препаратов назначают внутривенное введение жидкости и ацетилцистеин. Лечение ЦсА и такролимусом проводят под постоянным контролем концентрации препарата, а длительное лечение продолжают при отсутствии морфологических признаков токсичности в канальцах и ингерстиции после биопсии почки. При врожденных и наследственных ХТИН показана нефропротективная терапия, посиндромная терапия ХБП (глава 18). Следует избегать полипрагмазии и фитотерапии, которые могут быть причиной острого и хронического ТИН или приведут к усугублению хронического процесса.

### **Контрольные тесты по главе 13**

1. При каком из перенесенных состояний развивается тубуло-интерстициальный нефрит и острое ренальное почечное повреждение?
  - 1) Аллергическая реакция
  - 2) Обструкция мочевыводящих путей
  - 3) Постдиарейный эксикоз
  - 4) Сердечно-сосудистая недостаточность
  - 5) Отравление солями тяжелых металлов
2. Пациент 30 лет, принимал ибупрофен в связи с высокой температурой тела, появились боли в пояснице, тошнота, рвота. Объективно: температура 37,6С, слабость. ОАК: Нв 100 г/л. СОЭ 22 мм/час. Суточный диурез 300 мл. Моча темная, удельный вес - 1007, белок 0,6 г/л, глюкоза +++, микроскопия: плоский эпителий, Лейкоциты 0-1 к/а, Эр 0-1 в п/зр, гиалиновые цилиндры-единичные. Креатинин крови – 170 мкмоль/л. Какой предположительный диагноз наиболее вероятен?
  - 1) сепсис
  - 2) острый пиелонефрит

- 3) острый ТИН, ОПП
- 4) острый нефритический синдром
- 5) хроническая болезнь почек

3. Патогенез первичного тубуло-интерстициального нефрита:

- 1) бактериальное поражение лоханки и чашечек
- 2) иммунное и токсическое повреждение тубуло-интерстициального аппарата
- 3) повреждение интерстиция при системном заболевании
- 4) первичное сосудистое поражение
- 5) тромботическая микроангиопатия

4. У больного заподозрен острый тубуло-интерстициальный нефрит. Сочетание каких симптомов наиболее часто наблюдают?

- 1) отеки + протеинурия
- 2) гипертонический криз + лейкоцитурия
- 3) нарушение функции почки ± мочевого синдром
- 4) нарушение мозгового кровообращения+АГ
- 5) нефротический синдром+азотемия

## ГЛАВА 14. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Инфекция мочевой системы (ИМС) относится к самым распространенным инфекционным заболеваниям бактериального происхождения. Среди популяции взрослых бактериурию находят у 4-5% женщин. Эта цифра увеличивается с возрастом до 10-12%. У мужчин ИМС до 50 лет является редкостью. После 50 летнего рубежа у мужчин частота ее увеличивается параллельно росту частоты заболеваний простаты. Среди популяции пожилых людей значимая бактериурия обнаружена в 20-50% случаев, как среди женщин, так и мужчин.

В США на ИМС приходится более 7 млн визитов в год к врачу общей практики, из них более 2 млн связаны с циститом. Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков, общей стоимостью более 1 млрд долларов в год, выписываются по поводу ИМС. ИМС является причиной более 100 000 госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита. На долю ИМС приходится как минимум 40% от всех нозокомиальных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря. У 25% с установленным более 7 дней мочевым катетером развивается нозокомиальная бактериурия [13].

В повседневной практике врача информация только о наличии «ИМС» у пациента является недостаточной для проведения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. С другой стороны большая распространенность таких неосложненных форм ИМС как цистит, при подходе без дифференциации может оставить нераспознанным тяжелые формы инфекции. Поэтому правильное распределение пациентов по различным категориям и клиническим формам ИМС является главной задачей перед началом лечения [6].

В то же время необходимо отметить, что в последние годы, особенно с началом широкого использования УЗИ-метода, участились случаи необоснованной диагностики так называемого «хронического пиелонефрита». Надо помнить, что патогномичных УЗИ-симптомов «хронического пиелонефрита» нет. Сущность абактериального «хронического тубуло-интерстициального нефрита» была изложена в главе 13. Необходимо избегать от ошибочной практики диагностики «пиелонефрита» без учета клинических критериев.

### 14.1 Клинические формы, этиология и патогенез инфекции мочевой системы

Под инфекцией мочевой системы понимают наличие триады признаков:

- присутствие микроорганизмов в моче;
- типичная симптоматика;
- лейкоцитурия.

Различают неосложненную и осложненную ИМС. Неосложненная ИМС – эпизод цистоуретрита вследствие колонизации бактериями уретры и слизистой оболочки мочевого пузыря при отсутствии поражения вышележащих отделов.

В повседневной врачебной практике превалирует **неосложненная** ИМС, в то время как нозокомиальные приобретенные инфекции являются в большинстве случаев **осложненными**. Пациентов с неосложненной ИМС для дифференцированного подхода к лечению принято распределять на категории:

- 1) здоровые небеременные женщины в пременопаузе;
- 2) здоровые беременные женщины;
- 3) здоровые женщины в постменопаузе;
- 4) здоровые мужчины юного возраста;

Наиболее часто к неосложненным ИМС относится болезнь у молодых здоровых женщин, хорошо реагирующая на лечение, с низким риском осложнений.

Осложненная ИМС встречается при беременности, диабете, иммуносупрессии, структурных аномалиях мочевыводящих путей. Ее можно предположить при симптомах длительностью более 2 недель и предшествующем пиелонефрите [12]. В таблице 14.1 приведены осложняющие факторы ИМС.

Таблица 14.1. Осложняющие факторы инфекции мочевой системы.

| Анатомические изменения                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Функциональные/системные изменения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Врожденные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• стеноз мочеточника</li> <li>• обструктивный, рефлюксный мегауретер</li> <li>• дивертикул мочевого пузыря</li> <li>• клапан уретры</li> <li>• фимоз</li> </ul>                                                                                                       | <b>Функциональные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• олиго/ -анурия при почечной недостаточности</li> <li>• нарушение оттока мочи</li> <li>• нарушение опорожнения мочевого пузыря</li> <li>• дисрегуляция сфинктера, детрузора</li> </ul>                                                                                                                                                           |
| <b>Приобретенные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нефролитиаз</li> <li>• стриктуры мочеточника</li> <li>• опухоль мочевого пузыря</li> <li>• гиперплазия простаты</li> <li>• стриктура уретры</li> <li>• беременность</li> <li>• послеоперационные изменения</li> <li>• изменения после лучевой терапии</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• сахарный диабет</li> </ul> <b>Манифестация поздних осложнений при:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• печеночной недостаточности</li> <li>• хронической болезни почек</li> </ul> <b>Нарушения приобретенного иммунитета:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВИЧ</li> <li>• иммуносупрессия после трансплантации</li> <li>• химиотерапия</li> </ul> |
| <b>Инородные тела:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нефростома</li> <li>• камни в мочевыводящих путях</li> <li>• мочевой катетер</li> </ul>                                                                                                                                                                         | <b>Интра и – постоперативные иммунодисрегуляции</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Осложненные инфекции поражают паренхиму почек и могут быть устойчивыми к терапии, часто рецидивируют, могут привести к сепсису, метастатическим абсцессам.

По локализации различают инфекции нижних и верхних мочевых путей.

### **Инфекция нижних мочевых путей:**

- цистит – рост возбудителей в мочевом пузыре;
- уретрит – рост возбудителей в мочеиспускательном канале, чаще всего передается половым путем и обусловлено гонококками или хламидиями;
- простатит – рост возбудителей в паренхиме предстательной железы.

Простатит рассматривается в учебных пособиях по урологии.

### **Асимптоматическая бактериурия.**

От перечисленных ИМС необходимо разграничивать асимптоматическую бактериурию, представляющую собой колонизацию бактериями мочевых путей (не воспаление) и требующую особую тактику при ее выявлении.

### **Инфекция верхних мочевых путей:**

- Острый пиелонефрит – инвазия возбудителя в интерстициальную ткань почек с развитием гранулоцитарного воспаления (острый бактериальный интерстициальный нефрит). Острый пиелонефрит – опасное, относящееся к неотложным состояниям, заболевание.
- По течению различают острую и рецидивирующую ИМС, в том числе при повторных клинических проявлениях пиелонефрита.
- Термин «хронический пиелонефрит» в настоящее время употребляется крайне редко. На сегодня существует лишь одна форма, заслуживающая названия «хронический пиелонефрит», – ксантогранулематозный пиелонефрит. При этом находят одностороннее увеличение, кальцификацию и потерю функций почки. Морфологически определяется своеобразная картина с гранулемами и абсцессами в почечной паренхиме [6, 12].

Важным является то, что нераспознанный или неадекватно леченный острый ПН может привести к сморщиванию почек, особенно, если это – дети. Однако пиелонефритическое сморщивание почек при отсутствии документированной персистирующей инфекции не следует называть «хроническим пиелонефритом». Современные исследования путем применения сканирования ДМСА показывают, что у пациентов с острым пиелонефритом могут обнаруживаться выраженные изменения в почках, однако на практике выявленные изменения в большинстве случаев исчезают после лечения в связи с внедрением сильных антибиотиков. Возможность развития склеротических изменений в почках в результате ИМС при отсутствии рефлюкса, обструкции или камней подвергаются сомнению [6]. К сожалению, до настоящего времени существует гипердиагностика «хронического пиелонефрита» из-за ошибочной

трактовки результатов УЗИ почек, также болей в пояснице, часто связанных с непочечной патологией (остеохондроз, миозит, артрит, невралгия).

У пациентов, перенесших когда-либо эпизоды острого пиелонефрита, нарушения функции почек и интерстициальная нефропатия зачастую связаны с другими причинами, например, артериальная гипертония, а также использование НПВП и анальгетиков. Поэтому в таких случаях термин «хронический пиелонефрит» неуместен, так как приведет к неоправданной антибактериальной терапии. У таких больных, как любые склеротические процессы, морфологические изменения в почках будут прогрессировать вследствие развития гемодинамических нарушений и требуют включения нефропротективной терапии (иАПФ, БРА, глава 18).

**Этиология.** Возбудителем ИМС является микрофлора, колонизирующая периуретральную область. В основном это так называемые условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий, ведущим из которых является кишечная палочка. В стационаре, где часто проводятся инструментальные вмешательства, катетеризация мочевого пузыря и почек, возрастает роль других микроорганизмов – клебсиеллы, протей, серрации и синегнойной палочки. Кишечную палочку обнаруживают в 80-90% среди амбулаторных и в 50% среди стационарных пациентов.

*Уреаза-образующие протей.* Эти возбудители отщепляют из мочевины аммиак и играют важную роль в генезе инфицированных камней. *Стафилококки, синегнойная палочка и серрация.* Эти возбудители преимущественно встречаются у катетеризированных пациентов, у которых проводились инструментальные исследования мочевых путей.

*Chlamidia trachomatis, Staphylococcus saprophyticus* у молодых женщин в 20-50% могут вызывать симптоматическую ИМС. Кроме того, у данной группы женщин могут быть обнаружены *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum*. Дополнительным фактором риска развития ИМС, вызванной *Staphylococcus saprophyticus*, является применение спермицидных средств.

*Staphylococcus aureus* обнаруживается прежде всего при перианальном абсцессе и у пациентов с сахарным диабетом.

*Candida.* Обсеменение грибами рода кандиды встречается у пациентов, получающих иммуносупрессоры, а также на фоне применения антибиотиков широкого спектра.

*Другие возбудители.* Туберкулез почек является частой внелегочной манифестацией болезни. Вирусы (аденовирусы) редко являются причиной ИМС. Также редкими причинами ИМС являются анаэробы, грибы и дрожжи (кроме кандиды) и бруцеллы.

**Патофизиология.** Микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем. Однако согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, ИМС чаще всего развивается при восходящем распространении бактерий из уретры.

Обсеменению слизистой оболочки урогенитального тракта способствуют следующие факторы:

- факторы со стороны хозяина;
- вирулентность возбудителей;
- ятрогенные воздействия.

Поверхностная колонизация мочевыводящих путей потенциально патогенной флорой возможно даже без развития клинических или других симптомов инфекции. Это указывает на существование защитных механизмов, которые в норме препятствуют развитию ИМС. К ним относятся разведение флоры притоком мочи и их элиминация при микции. *Предрасполагающими факторами развития ИМС со стороны хозяина являются:*

- аномалии или обструкции мочевыводящих путей (ПМР, остаточная моча, камни почек);
- нейрогенные дисфункции, сопровождающиеся нарушением опорожнения мочевого пузыря;
- сахарный диабет;
- беременность;
- злоупотребление и зависимость от анальгетиков;
- иммуносупрессивное лечение.

*Факторы со стороны возбудителей:*

Способность бактерий к адгезии к слизистым, возможно, является решающим фактором развития восходящей ИМС. Уропатогенные энтеробактерии имеют электроотрицательный заряд и слишком малы, чтобы преодолеть также отрицательно заряженный уроэпителий. Кроме того у бактерий отсутствует кинетическая энергия, чтобы проникнуть в межклеточное пространство. Наличие адгезивной системы клеточной поверхности бактерий (бактериальные фимбрии и другие поверхностные структуры) является необходимым условием для прикрепления бактерий.

Штаммы кишечной палочки, которые могут привести к развитию пиелонефрита относятся к маленькой группе из 8 серотипов (O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>4</sub>, O<sub>6</sub>, O<sub>7</sub>, O<sub>16</sub>, O<sub>18</sub>, O<sub>75</sub>) из 150 O-серотипов. Доля этих микроорганизмов составляет в нормальной микрофлоре кишечника около 28%, тогда как при цистите ее доля в нормальной микрофлоре кишечника возрастает до 60%, а при пиелонефрите до 80%. При асимптоматической бактериурии доля возбудителей этой группы составляет 30% кишечной флоры.

Бактериальные адгезины – это лектины, которые способны распознавать связующие структуры на поверхности клеток (олигосахаридные частицы). Р-фимбрии бактерий распознают человеческий Р-дигалактозид на поверхности эритроцитов и уроэпителия. Образование растворимых поверхностных антигенов человеческими эпителиальными клетками ведет в норме к частичному блокированию связующих мест для бактерий. Женщины образуют меньше растворимых рецепторных молекул для бактериальных адгезинов и, вероятно, поэтому являются более восприимчивыми к ИМС. Женщины у

которых уроэпителий не синтезирует антигены системы группы крови АВ0, имеют высокий риск рецидивирующей ИМС.

Другими факторами вирулентности кишечной палочки являются наличие жгутиков, играющих роль в подвижности бактерий, гемолизины, которые могут индуцировать образование поров на клеточной поверхности и обеспечивать резистентность к бактерицидным свойствам плазмы крови.

*Proteus mirabilis* также наделен различными факторами вирулентности: гемолизины, Ig-A-протеазы, жгутики, фимбрии, синтез уреазы, которая расщепляет мочевины в аммиак и гидролизует двуокись углерода. Переход аммиака в ионы аммония ведет к ощелачиванию мочи, что способствует образованию инфицированных струвитных камней.

*Ятрогенные факторы.* Катетеризация и инструментальные исследования мочевыводящих путей связаны с высоким риском инфицирования. При каждой инвазии инородного тела возбудители могут внедряться в мочевой пузырь. Риск инфицирования возрастает при длительном пребывании катетера, даже при оптимальном уходе ежедневно у 5% пациентов развивается значительная бактериурия. При этом бактерии находятся в экссудате слизистой и образуют пленку вокруг катетера.

## 14.2. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Тщательно собранные анамнез и жалобы пациента, клинический осмотр и выделение характерных симптомов являются основой диагностики ИМС.

Частыми жалобами при инфекции нижних мочевых путей являются учащенное мочеиспускание (поллакиурия), болезненность при мочеиспускании (дизурия) и надлобковые боли.

Для неосложненной ИМС, как правило, не характерны высокая лихорадка, симптомы интоксикации. У фебрильных пациентов положительный симптом поколачивания в поясничной области может указывать на острый пиелонефрит. У тяжелых пациентов находят клинические признаки сепсиса (табл. 14.2).

Таблица 14.2. Симптомы ИМС.

| Признаки              | Цистит                   | Пиелонефрит                  |
|-----------------------|--------------------------|------------------------------|
| Температура тела      | Норма                    | > 38 С, озноб                |
| Симптомы интоксикации | —                        | выражены                     |
| Дизурические явления  | +++                      | -/+                          |
| Боли в пояснице       | -                        | +<br>(при наличии лихорадки) |
| Надлобковые боли      | ++                       | —                            |
| Лейкоцитурия          | +++<br>(более 25 в 1мкл) | +++<br>(более 25 в 1мкл)     |

|                                       |                                       |                           |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Гематурия                             | -/+++                                 | -/+                       |
| Бактериурия при бак.исследовании мочи | +++<br>( $> 10^2$ в 1 мл при дизурии) | +++<br>( $> 10^5$ в 1 мл) |

В случае отсутствия в анамнезе осложняющих факторов ИМС или клинических данных за острый пиелонефрит у небеременных женщин, необходимость в проведении многочисленных диагностических процедур отпадает. При рецидивирующей симптоматической ИМС у женщин, признаках осложненной или ИМС верхних отделов, или ИМС у мужчин должна быть проведена полная диагностика. Особое значение в диагностике придается:

- забору мочи (у мужчин при необходимости секрет простаты);
- транспорту материала и исследованию мочи;
- микроскопическому и химическому исследованию мочи, принимая во внимание титр роста возбудителей и их вид.

**Забор мочи.** В клинической практике используются следующие методики забора мочи:

- средняя порция мочи у женщин;
- надлобковая пункция мочевого пузыря;
- фракционированный забор мочи у мужчин с целью локализации ИМС в уретре, простате, мочевом пузыре.

**Средняя порция мочи у женщин.** Принципиальное значение в данном методе сбора мочи имеет исключение контаминации с лобковыми волосами, вагинальным секретом и перианальной поверхностью. Поэтому пациентка должна быть хорошо информирована о сути и технике сбора средней порции мочи. Во время сбора мочи половые губы должны быть раздвинуты. Микция первой порции мочи производится в туалет, а вторая порция в стерильную посуду. Это позволит собрать мочу без контаминации.

**Надлобковая пункция мочевого пузыря.** Этот метод сбора мочи в основном используется, когда возникают сомнения при наличии смешанной флоры или несоответствующем титре бактерий при симптоматической ИМС. Прокол производится при достаточно заполненном мочевом пузыре одноразовым 20мл стерильным шприцем 2,5см выше симфиза по срединной линии, после удаления волос, дезинфекции кожи и местной анестезии. Используется только в некоторых странах Европы.

**Фракционированный сбор мочи у мужчин.** Этот метод позволяет определить локализацию ИМС в уретре, простате или мочевом пузыре. В некоторых случаях этот метод является важным в плане дифференциальной диагностики. (см. учебник по урологии).

Проводится посев секрета простаты, который исследуется микробиологически и микроскопически в ближайшее время. Проведенное исследование мочи тес-полосками дает предварительную информацию о количестве клеток, наличии белка, реакции на нитрит.

## Химическое и микроскопическое исследование мочи

На результаты существенное влияние оказывают длительность транспортировки мочи в лабораторию и время ожидания до начала исследования пробы. Патологическим количеством считается более 8 лейкоцитов в поле зрения или более 25 лейкоцитов в 1  $\mu$ л мочи при автоматизированном методе исследования мочи. Клиническая практика показывает, что истинной ИМС соответствует лейкоцитурия более 30-40 в поле зрения при 40-кратном увеличении. Промежуточное количество лейкоцитов (до 15-20 в п/з) чаще всего появляется в результате примеси в моче вагинального секрета, общей интоксикации организма (например, при ОРВИ, пневмонии и т.д.), а также при гломерулонефритах и неинфекционном интерстициальном нефрите и при окраске представляют собой лимфоциты и эозинофилы, соответственно. Поэтому изолированная лейкоцитурия, без учета других клинических проявлений не должна быть ведущей в постановке диагноза ИМС.

**Микробиологическое исследование мочи.** В настоящее время признанным экспресс-методом для определения диагностического титра колоний микроорганизмов является Uricult – погружение в мочу пластин, покрытых различными питательными агарам, с последующей экспозицией контейнера с пластинами в термостате в течение 24ч при температуре 37<sup>0</sup> С. В РК пока используется обычный метод бактериологического посева, занимающий более длительный срок.

Важными моментами интерпретации результатов посева мочи являются следующие пункты:

- В более чем 95% случаев инфекция вызвана одним видом возбудителя. Поэтому рост большого числа колоний различных видов возбудителей говорит в пользу контаминации и исследование следует повторить. Истинно смешанные культуры высеваются в случаях наличия фистул, длительного катетера.
- 95% ИМС обусловлены грам-отрицательными возбудителями и энтерококками.
- Только у 50% женщин с острым циститом выявляется диагностический титр колоний 10<sup>5</sup> и более, тогда как при симптоматической ИМС диагностический титр может быть снижен до 10<sup>2</sup>. Примесь клеток поверхностного эпителия при микроскопии осадка мочи свойственен для контаминации.

Показания к дальнейшим диагностическим исследованиям (кровь на гемокультуру при лихорадке, УЗИ почек, мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, компьютерная томография и т.д.) должны исходить из клинической ситуации.

**Визуализирующие методы исследования.** Необходимость проведения визуализирующих методов исследования зависит от пола, возраста, предшествовавшей ситуации и ответа на антибактериальную терапию.

Значимым прогностическим фактором риска является температурная кривая: частота встречаемости урогенитальных осложнений возрастает от 8% до 36% при сохраняющейся гипертермии более 72ч от начала терапии.

Показания к проведению визуализирующих методов диагностики должны быть ограничены и обоснованы лишь следующими случаями:

- ИМС у женщин только при:
  - указании на камень (клиника, персистирующая гематурия);
  - отсутствии ответа на антибактериальную терапию в течение 72ч;
  - наличии необычного возбудителя (синегнойная палочка, протей, анаэробы);
  - раннем рецидиве аналогичным же возбудителем;
- все случаи ИМС у мужчин;
- все случаи ИМС у новорожденных и детей младше 8 лет.

**Сонография (ультразвуковое исследование, УЗИ)** является базисным исследованием для выяснения показаний к дальнейшим диагностическим этапам при неосложненном пиелонефрите у женщин. При УЗИ почек можно увидеть косвенные признаки ИМС: увеличенную отечную почку, ограниченность движений почки во время акта дыхания, очаг воспаления при остром пиелонефрите, аномалии, такие как единственная почка, гидронефроз, удвоение почки, конкременты (более 0,4см), нефрокальциноз, кисты, другие объемные образования и по УЗИ мочевого пузыря можно определить объем остаточной мочи. Главное внимание необходимо уделять размерам почек, которые у взрослых в среднем составляют 10-12см, а у детей в зависимости от возраста от 7 до 10см.

Результаты УЗИ без наличия клинических и лабораторных показателей в пользу данного заболевания не должны однозначно интерпретироваться как самодостаточный диагностический критерий. Понятия «микролиты», «песок», «мочекислый диатез» в источниках мировой литературы по УЗ-диагностике отсутствуют.

**Внутривенная урография** проводится при необходимости обзора мочевых путей (подозрение на обструкции мочевых путей). Проведение ее может быть опасным при ОПН, сахарном диабете, дегидратации и у пожилых.

**Микционная цистоуретрография (МЦУГ)** проводится путем введения контрастного вещества в мочевой пузырь через катетер и серии снимков при заполненном контрастом мочевом пузыре и во время микции (рисунок 14.1) Этот метод позволяет диагностировать активный и пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и градацию его степени. У детей она проводится чаще, если обнаружена патология почек и мочевого пузыря при УЗИ почек. Показанием к его проведению является рецидив ИМС, особенно у мальчиков.



**Рисунок 14.1.** Двухсторонний ПМР при микционной цистоуретрографии. 12-летний мальчик. Клиника «Аксай».

**Компьютерная томография (КТ)** проводится в случаях, когда подозревается ренальный или периренальный абсцесс. У детей из-за высокой степени облучения и риска получения артефактов при движении ребенка обычно не проводится.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** имеет свои преимущества в педиатрической практике и приобретает широкую популярность в диагностике почечных заболеваний, особенно при сниженной функции в связи с использованием наименее токсичного в настоящее время контрастного вещества – гадолиния.

**Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$**  (димеркаптосукциниловая кислота) является скрининговым методом для диагностики рефлюкс-нефропатии, а также используется с позиций научных интересов для выявления очагов склероза в почках после перенесенных инфекций.

**Сцинтиграфия с MAG-3** имеет большое практическое значение и широко используется в западных странах у детей с постренальными, превезикальными и поствезикальными нарушениями оттока мочи для характеристики уродинамики и установления предполагаемого стеноза.

**Цистоскопия** проводится лишь в случаях резистентной к антибиотикотерапии ИМС неясного генеза, наличия дизурических жалоб без бактериурии (интерстициальный цистит, дивертикул уретры) и при гематурии.

### 14.3. КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

#### Асимптоматическая бактериурия

Понятие асимптоматической бактериурии подразумевает наличие истинной бактериурии без клинических симптомов, в том числе и без лейкоцитурии.

По эпидемиологическим данным около 6% здоровых женщин среднего возраста и 18% женщин с сахарным диабетом имеют асимптоматическую бактериурию. Однако последние исследования показывают, что асимптоматическая бактериурия редко приводит к неблагоприятным последствиям. Предыдущие рекомендации по лечению асимптоматической бактериурии включал широкий круг пациентов (например, спинальные больные, пациенты с сахарным диабетом). В действительности, лечение бактериурии без клиники может привести к таким серьезным последствиям, как увеличение частоты клинически манифестных инфекций, нежелательных лекарственных реакций, реинфекции микроорганизмами с повышенной устойчивостью к антибиотикам. В настоящее время скрининг и лечение асимптоматической бактериурии рекомендуется проводить только в отдельных группах, для которых было доказано преимущество-польза от проведения этих мероприятий:

- беременные женщины;
- перед проведением трансуретральной резекции предстательной железы и другими травматичными урологическими вмешательствами.

Асимптоматическая бактериурия диагностируется в случае выделения одного и того же штамма уропатогена в 2 образцах, взятых с интервалом  $\geq 24$  ч., в количестве  $\geq 10^5$  микробных тел (мг/мл).

Лечение асимптоматической бактериурии проводится, как и лечение неосложненной ИМС (см. ниже).

#### Острый неосложненный цистит у женщин

У молодых женщин с дизурическими явлениями в основе ИМС лежит одна из трех возможных форм: цистит, уретрит, вагинит (таблица 14.3).

Таблица 14.3. Клинические формы ИМС у женщин с острым дизурическим синдромом

| Клин. формы | Возбудитель                                                                    | Лейкоцит-урия | Гемат-урия | Титр колоний (м.т./мл) | Характеристика                                                       |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Цистит      | -E. coli<br>-Staph. saprophyticus<br>-Klebsiellas pezies<br>-Proteus mirabilis | всегда        | часто      | $10^2$ - $10^5$        | Внезапное начало, яркие клинические симптомы (дизурия, поллакиурия), |

|         |                                                                                 |        |       |          |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                                                                 |        |       |          | надлобковые боли,<br>реже боли в<br>пояснице                                                                                                                                                                                                      |
| Уретрит | -Chlamydia<br>trachomatis<br>-Neisseria<br>gonorrhoeae<br>-Herpes-simplex virus | всегда | редко | $< 10^2$ | не острое начало, не<br>ярко выраженные<br>симптомы,<br>вагинальный секрет<br>или геморрагии<br>обусловленные<br>сопутствующим<br>цервицитом, боли<br>внизу живота,<br>вульво-вагинальные<br>герпетические<br>высыпания, новый<br>половой партнер |
| Вагинит | -Candida spezies<br>-Trichomonas<br>vaginalis                                   | редко  | редко | $< 10^2$ | вагинальный секрет<br>или неприятный<br>запах, зуд, нет<br>учащенного<br>мочеиспускания                                                                                                                                                           |

Дифференциальная диагностика между этими тремя состояниями может быть с высокой степенью уверенности проведена на основании анамнеза и результатов физикального обследования.

Острый неосложненный цистит молодых женщин, как правило, вызывается узким спектром возбудителей. В 80% случаев находят *E.coli*, в 5-15% – *Staphylococcus saprophyticus* или еще реже *Klebsiella spezies*, *Proteus* и другие возбудители.

К факторам риска развития острого цистита относятся:

- сексуальная активность;
- использование вагинальных диафрагм или спермицидов;
- отсроченная микция после полового акта;
- ИМС в анамнезе.

Наряду с симптомами цистита постоянным и обязательным критерием является наличие лейкоцитурии (пиурии). Начало заболевания острое, нередко сопровождается макрогематурией. Частота обнаружения лейкоцитурии при симптоматическом цистите при исследовании мочи тест-полоской составляет 75-96%. При отрицательном результате следует выполнить микроскопию осадка мочи и ее бактериологическое исследование. Достоверным диагностическим титром является высеивание  $10^5$  микробных тел, однако, у пациентов с симптомами дизурии обнаружение даже  $10^2$  микробных тел указывает на инфекцию.

Объем требуемых исследований и длительность лечения у женщин с острым циститом зависит от возраста и общего состояния (рисунок 14.2).

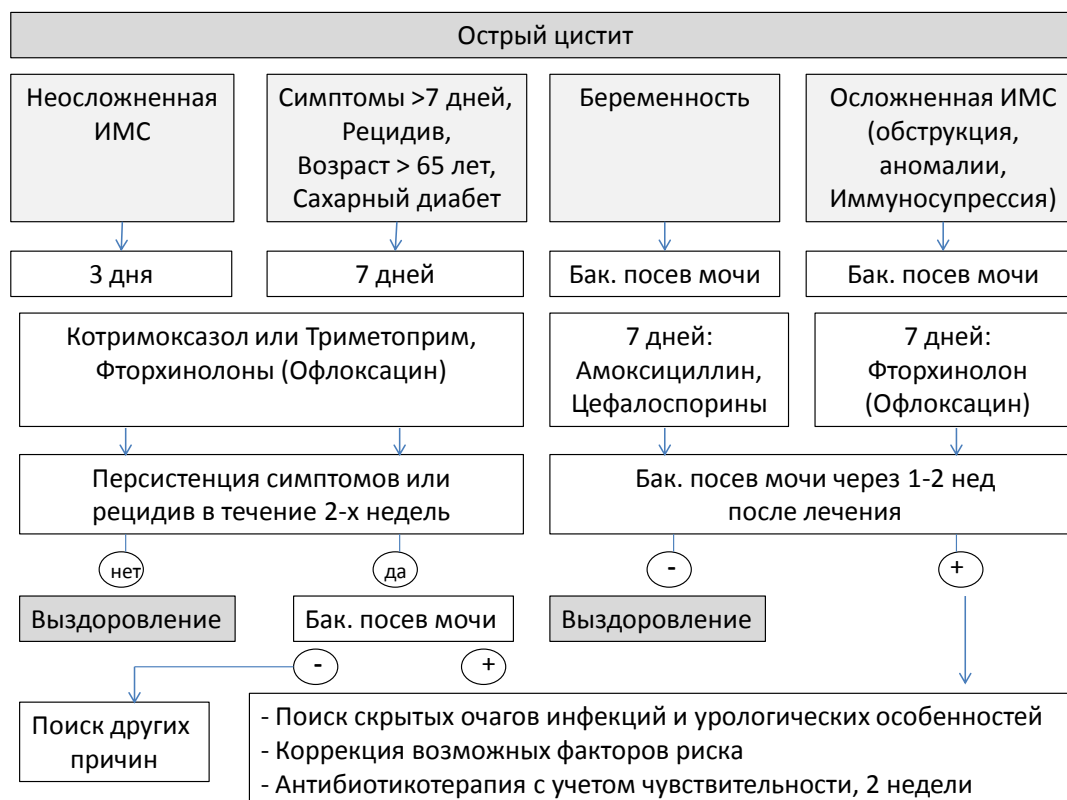


Рисунок 14.2. Алгоритм диагностики и лечения при ИМС нижних мочевых путей у женщин.

При типичной клинической картине с наличием лейкоцитурии и отсутствии осложнений от проведения микробиологического исследования можно отказаться. Случаи, сопровождающиеся отсутствием лейкоцитурии, наличием факторов риска развития осложнений, должны сопровождаться забором мочи на микробиологическое исследование до начала антибактериальной терапии. Учитывая низкую частоту аномалий мочевого тракта, лежащих в основе ИМС у женщин, проведение визуализирующих методов исследования при первом случае инфекции не показано. При рецидиве цистита с высевом аналогичного возбудителя необходимо выполнить сонографию мочевых путей и почек.

*Лечение.* Главной целью терапии при неосложненном цистите является прерывание дизурических симптомов, которые существенно нарушают нормальную жизненную активность. Стандартной терапией является прием антибиотиков внутрь, курсом от 3 до 7 дней в зависимости от выбранного препарата. Профиль резистентности штаммов *E.coli*, вызывающих неосложненные ИМС, может различаться в разных странах и регионах [16].

У практически здоровых взрослых небеременных женщин с острым неосложненным циститом терапия одной дозой антибиотика (за исключением фосфомицина трометамола) значительно менее эффективно устраняет бактериурию, чем более длительные режимы терапии такими антибиотиками, как триметоприм, норфлоксацин, цiproфлоксацин и  $\beta$ -лактамы.

Эффективность терапии одной дозой фосфомицина трометамола (3г) оценивалась с помощью мета-анализа, включавшего 15 сравнительных исследований [12]. Резистентность E.coli к этому антибиотику остается очень низкой, при этом отсутствует перекрестная устойчивость с другими препаратами, используемыми для лечения ИМС. В таблице 14.4 представлены препараты для эмпирической антибактериальной терапии неосложненного цистита с указанием доз и длительности лечения.

Таблица 14.4. Эмпирическая антибактериальная терапия неосложненного цистита.

| Лекарственное вещество            | Доза, сут  | Длительность лечения, дни |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|
| <b>Препараты 1-го ряда выбора</b> |            |                           |
| Фосфомицин трометамол             | 1 x 3000мг | 1                         |
| <b>Препараты 2-го ряда выбора</b> |            |                           |
| Ципрофлоксацин                    | 2 x 250мг  | 3                         |
| Норфлоксацин                      | 2 x 400мг  | 3                         |
| Офлоксацин                        | 2 x 200мг  | 3                         |

Пациентам с выраженной дизурией на 1-2 дня можно назначить специальные анальгетики, такие как феназопиридин (200мг x 3/сут). Кроме того рекомендуется увеличить потребление жидкости для увеличения диуреза и ускорения выведения уропатогенной флоры.

Для последующего наблюдения за пациентами достаточно проведения анализа мочи (тест-полоски). У женщин с сохраняющимися симптомами, или у женщин, у которых в течение 2-х недель после разрешения симптомов развился рецидив инфекции, следует провести культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. При выборе терапии в такой ситуации следует предполагать, что возбудитель нечувствителен к препарату стартовой терапии, поэтому повторное лечение следует проводить другим антибиотиком и в течение 7 дней.

### Рецидивирующая ИМС у женщин

Рецидивирующей следует считать более 2 эпизодов ИМС в течение 6 месяцев или более 3 эпизодов в течение 1 года. Существует 2 группы факторов риска рецидивирующей ИМС: генетические и поведенческие. По данным исследований у 20-30% женщин, перенесших ИМС, в последующем будет иметь место рецидив. Частота рецидивирующей ИМС повышена среди женщин, которые не секретируют вещества, определяющие группу крови в жидкости организма, такие как слюна и др. Около 20% населения США относятся к лицам, не секретирующим антигены своей группы крови. Более того, E.coli, которая сама является самым распространенным возбудителем,

более легко прикрепляется к эпителиальным клеткам у женщин с рецидивирующей ИМС. В настоящее время установлено, что в формировании рецидивирующей формы ИМС важную роль, по видимому, играет транслокация уропатогенной флоры в глубокие слои слизистой мочевого пузыря с образованием внутриклеточных пленок.

Поверхность переходного эпителия внутренней стороны мочевого пузыря покрыта липидным слоем, который содержит специфические гликопротеины (уроплакин). При микции и сокращении внутренней поверхности мочевого пузыря этот липидный слой проникает внутрь клетки поверхностного эпителия и хранится внутриклеточно в виде веретенообразных везикул. Посредством фимбрий 1-типа уропатогенная флора (*E.coli*), прикрепляясь к уроплакинам, может проникать внутрь клетки, где они защищены от действия антибиотиков, содержащихся в моче. В случае проникновения возбудителей в наиболее глубокие слои эпителия, где они сохраняются на долгое время, образуя пленку, возникает ситуация персистенции и рецидивирования цистита.

Поведенческие факторы, связанные с рецидивированием ИМС, включают в себя сексуальную активность, при этом особенно высокий риск имеется у женщин, которые в качестве метода контрацепции используют спермициды. В постменопаузальном периоде факторы риска, тесно связанные с рецидивирующей ИМС, включают в себя: пролапс мочевого пузыря, недержание мочи и наличие остаточного объема мочи. Кроме этого, одним из звеньев патогенеза рецидивирующей ИМС в постменопаузальном периоде является дефицит эстрогенов, который приводит к изменению вагинальной микрофлоры с уменьшением колонизации лактобацилл, чем и создаются благоприятные условия для роста кишечной палочки.

Рецидивирующие ИМС сопровождаются выраженным дискомфортом.

При рецидивирующей ИМС посев мочи на бактериологическое исследование обязателен. Стратегией терапии при рецидивирующей ИМС являются:

- длительная профилактика
- инициированная пациентом терапия

Для профилактики рецидивирующей ИМС предложены различные подходы, включая немедикаментозные методы лечения, такие как мочеиспускание после полового контакта или употребление клюквенного сока или препаратов, содержащих экстракт клюквы (Цицибон<sup>®</sup> и др.) и профилактическое применение антибиотиков (таблица 14.5).

Таблица 14.5. Лечение рецидивирующего цистита у женщин

| Терапевтическая стратегия | Медикаменты                                     | Доза                                      | Примечание                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Длительная профилактика   | Котримоксазол<br>Норфлоксацин<br>Ципрофлоксацин | 400/80мг/день<br>200мг/день<br>250мг/день | Прием ежедневно или 3 раза в неделю в течение 6 мес, |

|                                                    |                                                            |                                                                            |                                                 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                    | Офлоксацин<br>Цефалексин (для беременных)                  | 100мг/день<br>125мг/день                                                   | затем пробовать отменить профилактику           |
| <b>Посткоитальная профилактика</b>                 | Медикаменты и дозировка, как и при длительной профилактике |                                                                            | Однократный прием после полового контакта       |
| <b>Инициированная пациентом</b>                    | 3-х дневная терапия, как и при неосложненном цистите       |                                                                            | При каждом появлении симптомов ИМС              |
| <b>Дополнительные меры</b>                         |                                                            |                                                                            |                                                 |
| Аппликация эстрогена в пост-менопаузальном периоде | Вагинальные кремы, содержащие 0,5мг эстрогена              | 1 х в день в течение 2-х недель, затем 2 раза в неделю в течение 8 месяцев |                                                 |
| Клюквенный сок                                     |                                                            | 30мл/день                                                                  | Препятствует адгезии E.coli к эпителию          |
| Иммунобиотерапия                                   | Уро-Ваксом                                                 | 1 капс/день                                                                | От 10 дней до 3-х мес. Стимулирует Т-лимфоциты. |
| L-Метионин                                         |                                                            | 500мг х3/день                                                              | Для подкисления мочи                            |

### **Острый неосложненный пиелонефрит у небеременных женщин**

Появление лихорадки, боли в поясничной области и признаков воспаления при лабораторных исследованиях указывает, что ИМС не ограничена лишь слизистой мочевых путей, а имеет инвазивный характер в паренхиматозный орган (почку).

Клиническая картина при остром пиелонефрите может варьировать от циститоподобных проявлений с незначительными болями в поясничной области до грам-отрицательной септицемии. Наряду с повышением температуры, болями в поясничной области и дизурическими проявлениями у пациентов отмечается тяжелое общее состояние. Бактериемия может встретиться в 10% случаев и сопровождаться ознобом и склонностью к гипотонии.

Частым возбудителем является уropатогенная E.coli с Р-фимбриями, которая имеет восходящий путь проникновения и оседает в паренхиме почки. Фокальное, реже диффузное поражение, чаще одной почки, представляет собой острый гранулоцитарный интерстициальный нефрит.

При подозрении на пиелонефрит должен быть выполнен посев мочи на культуру. Классическими лабораторными критериями пиелонефрита являются лейкоцитурия и бактериурия  $\geq 10^5$  микробных тел в 1 мл мочи. Как правило, обнаруживаются и признаки системного воспаления: лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение С-реактивного белка. При септическом осложнении повышается уровень прокальцитонина сыворотки крови.

Из методов визуализирующей диагностики в некоторых случаях потребуется выполнение УЗИ почек и отводящих мочевых путей для поиска или исключения застоя мочи (расширение лоханки более 1,5см), пери- или интратрениального абсцесса, анатомических аномалий.

*Амбулаторное лечение.*

Пациенты с неосложненным пиелонефритом без сопутствующей патологии с невыраженной общей симптоматикой и отсутствием рвоты могут получать лечение в домашних условиях путем приема антибиотиков внутрь длительностью 10-14 дней. В качестве антибактериальной терапии в связи с ростом резистентности на котримоксазол, предпочтение отдается фторхинолонам (таблица 14.6).

При высеве грам-положительных кокков (чаще всего энтерококки) терапия должна быть продолжена назначением амоксициллина с клавулановой кислотой.

Таблица 14.6. Лечение острого неосложненного пиелонефрита.

| Медикамент                          | Суточная доза     |
|-------------------------------------|-------------------|
| Котримоксазол                       | 2 х (800мг+160мг) |
| Офлоксацин                          | 2 х 200мг         |
| Ципрофлоксацин                      | 2 х 250мг         |
| Норфлоксацин                        | 2 х 400мг         |
| Амоксициллин + клавулановая кислота | 3 х 500/125мг     |

Спустя 3 дня от начала лечения должна быть проведена оценка эффективности назначенной терапии, основным критерием которой является нормализация температуры тела. В случае отсутствия успеха от проводимой терапии пациент нуждается в стационарном лечении.

Кроме того, стационарное лечение показано пациентам с тяжелой общей симптоматикой, выраженными симптомами интоксикации и наличием диспепсических проявлений в виде тошноты и рвоты. Антибактериальную терапию проводят парентеральным путем одной из следующих схем [16]:

- Цефалоспорины 3-го поколения
- Защищенные пенициллины (при грам-положительной флоре)
- Фторхинолоны

Длительность лечения составляет 10-14 дней. При прекращении лихорадки оставшийся курс лечения можно закончить приемом препаратов внутрь. При стойкой лихорадке и бактериурии в течение 3-х дней лечения следует исключить обструкцию, метастатический очаг или образование околопочечного абсцесса.

*Прогноз.* При ранней и адекватной антибиотикотерапии острого неосложненного пиелонефрита риск ухудшения функции почек в отдаленном периоде отсутствует.

## Осложненная ИМС

Спектр данной категории ИМС может варьировать от незначительного цистита до жизнеугрожающего уросепсиса. Вероятность тяжелого течения ИМС возрастает при следующих клинических ситуациях:

- ИМС у детей;
- ИМС у мужчин;
- наличие bacteriemia;
- рецидивирующие инвазивные инфекции;
- предсуществующая ХБП;
- сахарный диабет;
- иммуносупрессия.

Возможные причины, приводящие к развитию осложненной ИМС, были описаны ранее в таблице 14.1. При первом эпизоде осложненной ИМС чаще всего обнаруживается *E.coli*, тогда как другие – *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Citrobacter species*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Candida species* высеваются при рецидивирующей ИМС. Лечение проводится парентерально длительностью 14 дней (табл. 14.7). Для улучшения результатов важно устранить любой осложняющий фактор, поддающийся коррекции (препятствия к оттоку мочи, катетер и т.д) [12, 16].

Таблица 14.7. Парентеральная антибиотикотерапия для осложненной ИМС.

| Медикамент                                          | Суточная доза                     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Цефтриаксон                                         | 1 x 1-2г                          |
| Цефотаксим                                          | 2 x 1-2г                          |
| Цефтазидим                                          | 2-3 x 1-2г                        |
| Цефепим (при <i>Staph. aureus</i> )                 | 2 x 1-2г                          |
| Ципрофлоксацин                                      | 2 x 200-400мг                     |
| Офлоксацин                                          | 2 x 200-400мг                     |
| Левифлоксацин                                       | 1 x 250-500мг                     |
| Ампициллин                                          | 3-4 x 1г или 3 x 2г               |
| Гентамицин                                          | 1 x 3-5мг/кг или 1мг/кг каждые 8ч |
| Ампициллин-сульбактам                               | 3 x 500/200мг до 1000/500мг       |
| Пиперацillin/Тазобактам (при <i>Staph. aureus</i> ) | 3 x 2г/500мг                      |
| Имипенем/Циластин                                   | 3-4 x 250/250 до 500/500          |
| Ванкомицин (только при подозрении на MRSA)          | 2 x 1г или 4 x 500мг              |

## ИМС у мужчин

Факторами риска развития ИМС у мужчин являются гипертрофия или малигномы простаты и другие редкие урогенитальные нарушения.

Обструктивные нарушения, обусловленные изменениями простаты, ведут к образованию остаточной мочи или переполнению мочевого пузыря. Кроме того, с возрастом снижается антибактериальная активность секрета простаты. В дальнейшем бактерии могут обосноваться в ткани простаты и поддерживать рецидивирующую инфекцию.

К редким нарушениям относятся нейрогенный или гипотоничный мочевой пузырь, инородные тела, состояния после операции, повреждений и лучевой терапии мочевых путей.

Клинические симптомы бывают ирритативными (дизурия, поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание) или обструктивными (задержка начала микции, никтурия, слабая струя при микции).

В диагностическом плане необходимо провести поиск в отношении урогенитальных нарушений: определение методом УЗИ остаточной мочи мочевого пузыря, пальпация простаты, определение уровня простата-специфического антигена, при необходимости – трансректальная сонография простаты и биопсия. При подозрении на уролитиаз мочевыводящих путей необходимо выполнить экскреторную урографию. Забор материала на бактериологическое исследование должен быть выполнен до начала терапии.

Лечение простатита описано в учебных пособиях по урологии.

## **ИМС у детей**

Частота ИМС в первый год жизни у детей обоих полов выше, чем в более старшей возрастной группе, в особенности у мальчиков характеризуется тяжелым течением. Напротив острый цистит и рецидивы ИМС чаще встречаются у девочек в возрасте от 2 до 6 лет. Рецидивы у мальчиков встречаются в 15% в течение первого года жизни, у более старших детей они редки, если исключить случаи аномалий мочевых путей. В зависимости от возраста первые проявления ИМС различаются по ассоциированности с анатомическими или функциональными нарушениями. От 25% до 40% всех девочек с ИМС в первые два года жизни проявляют пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Эти проявления у мальчиков несколько ниже, чем у девочек. Напротив, обструкции мочевых путей у мальчиков встречаются чаще (около 10% против 2% у девочек).

*Escherichia coli* является наиболее частым возбудителем, далее следуют: *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Proteus*. На фоне аномалий мочевых путей дополнительными возбудителями являются: *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* и другие. ИМС у детей может принимать различные проявления от асимптоматической бактериурии, цистита, пиелонефрита до уросепсиса и редких форм – абсцесса почек, диффузного двухстороннего пиелонефрита и ксантогрануломатозного пиелонефрита. ИМС во многих случаях проявляется не изолированно, а в форме множества осложнений дисфункции и аномалий

мочевых путей. Особенной группой риска являются дети, перенесшие трансплантацию почек, дети с мочевыми катетерами.

Клиника зависит от варианта ИМС. У детей необходимо выделять следующие формы ИМС:

1. Уросепсис отмечается у новорожденных и детей раннего возраста. Преобладают неспецифические, но тревожные симптомы: лихорадка или гипотермия, гипотензия, рвота, дегидратация, нарушение сознания.
2. Острый пиелонефрит или фебрильная ИМС протекает всегда с высокой лихорадкой ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), тяжелой интоксикацией (табл. 14.2). На боли в пояснице могут жаловаться дети старшего возраста. Исследование крови выявляет лейкоцитоз, высокие СОЭ и СРБ, в моче – лейкоцитурию.
3. Цистит или инфекция нижних мочевых путей проявляется выраженным дискомфортом из-за дизурических проявлений. Моча мутная, имеет неприятный запах. Показателей воспаления в крови нет.
4. Асимптоматическая бактериурия без клинических симптомов и без лейкоцитурии. Имеет значение только у новорожденных и пациентов после трансплантации почки.

Необходимо выделять детей с высоким риском развития осложненных форм ИМС. К ним относятся: 1) недоношенные и младенцы, 2) дети с анатомическими и функциональными аномалиями мочевой системы, 3) дети, перенесшие трансплантацию почек. Наряду с исследованием мочи у младенцев и детей диагностика ИМС должна быть сопровождается визуальными исследованиями. Как правило, новорожденный должен пройти обследование не в первый день, но в конце первой недели жизни, когда он получит достаточное количество жидкости и заново достигнет того веса, который у него был при рождении. На первом месте этой диагностики стоит внешний осмотр и УЗИ мочевых путей. В случае лихорадки при ИМС проводится анализ крови для контроля С-реактивного белка, а также определяется уровень концентрации сывороточного креатинина. При нарушениях мочевыведения проводится микционная цистоуретрография (МЦУГ), но после излечения от инфекции мочевых путей. Внутривенная экскреторная урография потеряла свое диагностическое значение и проводится по необходимости детскими хирургами и детскими урологами перед хирургическим вмешательством, если анатомические особенности не полностью прояснены. Больше должны использоваться нефросцинтиграфические методы (табл. 14.2).

*Исход различных форм ИМС у детей.* Рецидивирующие пиелонефриты с высокой частотой выявляемости, различные обструктивные нефропатии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), гипоплазии и дисплазии почек составляют треть всех случаев терминальной почечной недостаточности у детей младше 15 лет. В то же время EDTA-регистр (Европейская ассоциация диализа и трансплантации) не идентифицировал пациентов, у которых изолированный пиелонефрит без обнаруженной аномалии мочевых путей явился бы причиной терминальной почечной недостаточности. Этот вывод

указывает на ключевую роль ассоциированных с инфекциями мочевых путей аномалий мочевых путей и почек в развитии хронической почечной недостаточности у детей. К основным врожденным заболеваниям мочевой системы, приводящим к тХПН у детей относятся гипо-, дисплазии почек, аномалии мочевых путей (ПМР, обструкции) кистозные болезни почек. Все они могут сопровождаться ИМС. В случае гипоплазии и дисплазии почек тХПН наступает раньше, в то время как в случае обструктивной нефропатии прогрессирование почечной недостаточности идет медленнее. Тяжелый исход может быть в случаях развития сепсиса, почечной недостаточности и злокачественной гипертензии. Смертность на 100 тысяч детей «в до-диализную эру» составляла 0,3 для инфекций мочевых путей, 1,8 – для группы с врожденными аномалиями почек и ИМС. Сегодня смертность в случае инфекции мочевых путей ничтожно мала (И.Эрих, 2006).

### **Лечение ИМС у детей**

Любая симптоматическая (фебрильная) ИМС требует немедленного антибактериального лечения для эрадикации микроорганизмов и предотвращения осложнений. Выбор терапии зависит от формы ИМС, возраста, пациента, тяжести клинических симптомов, характера микрофлоры и наличия предрасполагающих факторов [6].

*Уросепсис и острый пиелонефрит.* Дети должны быть госпитализированы. До начала лечения необходим забор мочи и крови на бактериологическое исследование. У новорожденных и детей раннего возраста с тяжелой инфекцией целесообразно внутривенное введение антибактериальных препаратов, по меньшей мере, в течение первых двух суток. Выбор антибиотика эмпирический, далее терапия может быть адаптирована по состоянию пациента (исчезновение лихорадки, прекращение рвоты) и данным бакпосева мочи. Ребенок должен быть достаточно гидратирован.

Препаратами выбора считаются цефалоспорины III-поколения (табл. 14.8). Длительность терапии не менее 10 дней, при остром пиелонефрите у детей до 1 года обычно составляет 14 дней. Рекомендуются так называемая ступенчатая терапия – 7 дней лекарство вводится парэнтерально и 7 дней – перорально. Обычно для внутривенного введения используют цефотаксим + ампициллин. Пероральные препараты – цефиксим, котримоксазол, цефаклор, нитрофураны. Современные препараты (цефиксим, цефуроксим) не менее эффективны, чем внутривенные, если пациент способен принимать препарат. В случаях менее тяжелых инфекций используют цефалоспорины II поколения, амоксициллин-клавуланат. Не рекомендуется использовать цефалоспорины первого поколения. У детей после трансплантации почек или при повышенном уровне креатинина выбор препарата и дозы зависят от функции почек.

*Бактериальный цистит* лечится 5-7 дней. Рекомендуются полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II поколения, нитрофураны и котримоксазол. У детей фторхинолоны не применяются. При наличии

подтвержденного ПМР и при рецидивирующих ИМС после основного лечебного курса проводят длительную (месяцы, годы, до исчезновения ПМР) антимикробную химиопрофилактику нитрофуранами или триметоприм сульфаметаксазолом в 1/3-1/4 дозе от терапевтической. Хотя не все исследования подтвердили ее эффективность, большинство ученых считают целесообразным ее проведение для урежения рецидивов ИМС и улучшения отдаленного прогноза. Обычно профилактика проводится приемом низких доз препаратов на ночь в течение 3 месяцев, в последующем – в зависимости от состояния ребенка и результатов исследований [6,7]. Для антибиотикопрофилактики используются различные препараты. В возрасте 1-6 недель жизни: первый выбор – цефиксим 1-2 мг/кг в сутки 1 раз, второй – триметоприм 0,5-1 мг/кг в сутки 1 раз. В возрасте более 6 недель жизни первым является – нитрофуран 0,5-1 мг/кг в сутки 1 раз, вторым – цефиксим 1-2 мг/кг/сут 1 раз, третий выбор – котримоксазол 0,5-1 мг/кг/сут 1 раз (И.Эрих, 2006).

Таблица 14.8. Антибактериальная терапия ИМС у детей

| Показания          | Препараты                                              | Доза, число введений в сутки |
|--------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|
| Уросепсис          | Цефотаксим или другие цефалоспорины III-поколения      | 100 мг/кг:3                  |
|                    | Защищенные пенициллины (амоксциллин+клавулановая к-та) | 150 мг/кг:3                  |
|                    | Амикацин                                               | 20 мг/кг:1                   |
| Острый пиелонефрит | Цефтриаксон                                            | 75-100 мг/кг:1               |
|                    | Цефотаксим                                             | 100-150 мг/кг:3              |
|                    | Цефиксим                                               | 8 мг/кг 1-2 раза в сутки     |
|                    | Амоксициллин+клавулановая к-та                         | 150 мг/кг:3                  |
| Цистит             | Нитрофурантоин                                         | 5 мг/кг:2                    |
|                    | Котримоксазол                                          | 4 мг/кг:2 (по триметоприму)  |

В последние годы не рекомендуются инвазивные внутрипузырные манипуляции, чтобы предупредить инокуляцию нозокомиальной флоры. В странах Европы и Северной Америки инстилляции мочевого пузыря различными лекарствами не применяются [6].

#### 14.4. ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) характеризуется обратным забросом мочи из мочевого пузыря в верхнюю часть мочевой системы в связи с аномальным строением пузырно-мочеточникового соустья.

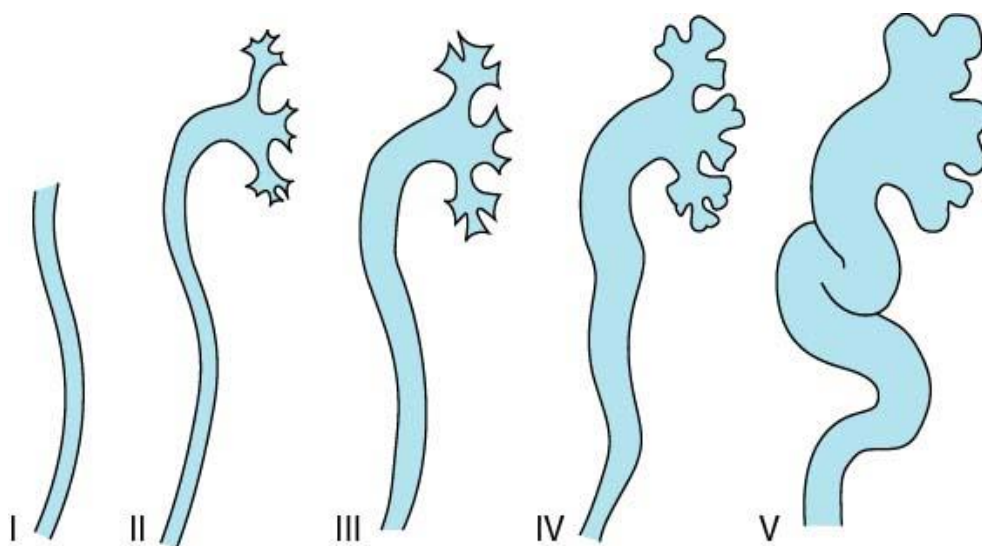
*Патогенез.* В норме обратному току мочи препятствует то, что мочеточниковый тоннель проходит под косым углом через мышечный слой стенки мочевого пузыря. Примерно у 0,1-1% новорожденных этот механизм

развит недостаточно: мочеточниковый тоннель проходит под слишком большим углом, и моча забрасывается в мочеточник или в момент заполнения пузыря контрастом (пассивный рефлюкс), или при мочеиспускании (активный рефлюкс). У большинства детей по мере взросления, интрамуральная часть мочеточников удлиняется и рефлюкс исчезает, что вероятно происходит при небольших степенях ПМР.

ПМР является наиболее частой аномалией мочевой системы у детей и часто ассоциируется с риском развития пиелонефрита. Чаще как диагностика, так и лечение пиелонефрита запаздывают, поэтому очень важно удостовериться, что дети с повторными эпизодами ИМС находятся под пристальным медицинским наблюдением. Родители должны быть информированы о том, что острый пиелонефрит является неотложным состоянием, требующим немедленного исследования мочи и терапии. Далее при рецидивах острого пиелонефрита необходимо исключить ПМР, определить его степень, особенно в случаях обнаружения изменений на УЗИ. Общепринятым является то, что ПМР малых степеней (I и II), при которых УЗИ часто не обнаруживает патологии, сами по себе не опасны.

«Золотым стандартом» в выявлении ПМР является микционная цистоуретрография (МЦУГ) (раздел 14.2, рис. 14.1).

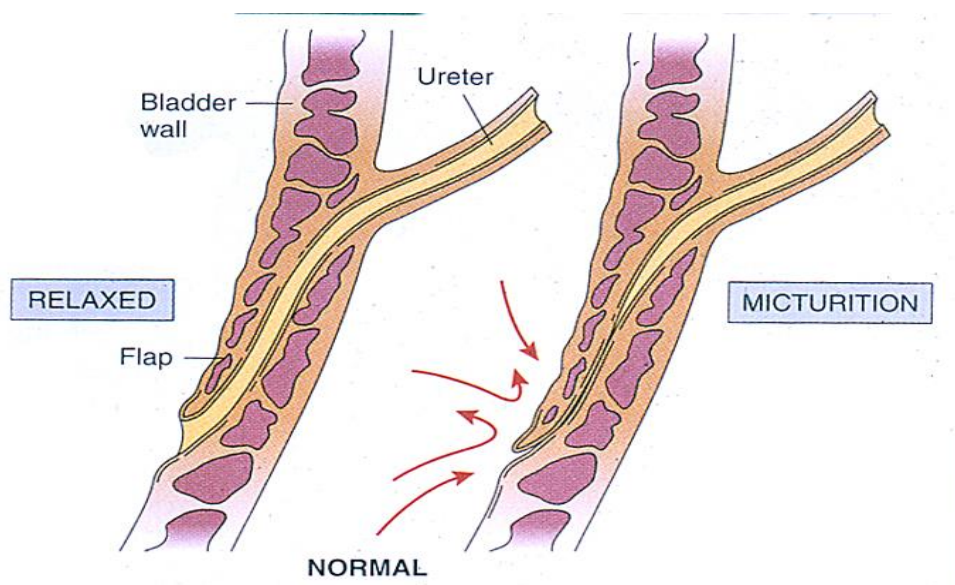
Различают 5 степеней ПМР: при I степени моча забрасывается до средней трети мочеточника, при II и III – до лоханки, при II степени ПМР – без расширения, а при III – с расширением мочеточника. При IV степени в дополнение имеется расширение чашечек, при V – гидронефроз с сильным расширением чашечек (рис.14.3).



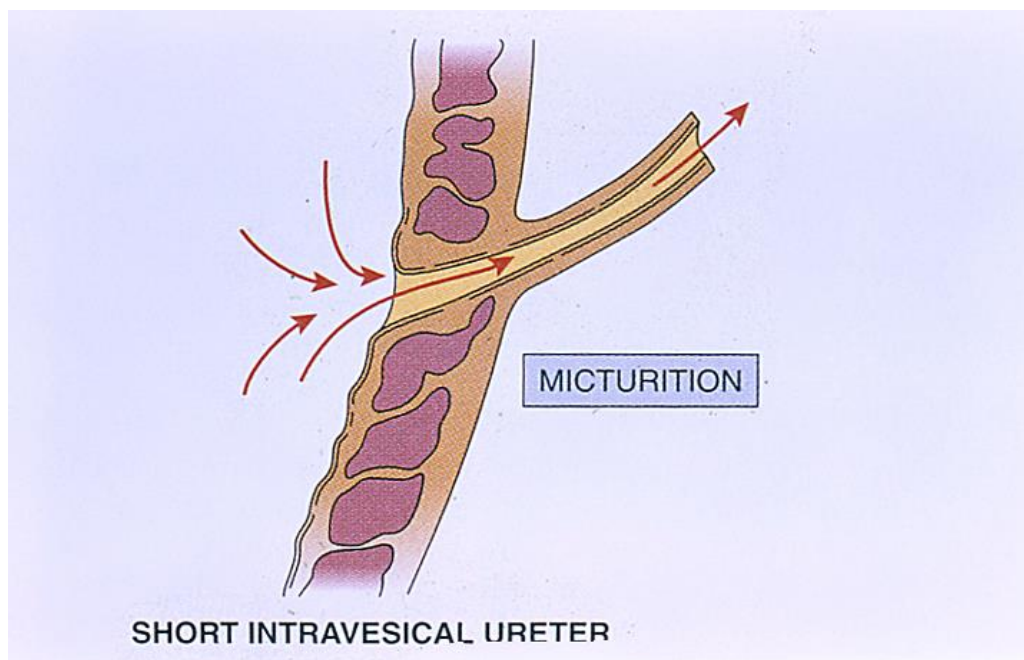
**Рисунок 14.3.** Степени пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Природа ПМР неоднородна. Различают первичный и вторичный ПМР; ПМР может быть врожденным или приобретенным. Также различают генетически детерминированный и спорадический ПМР. При сборе анамнеза

необходимо уточнить наличие ПМР в семье. Врожденная недостаточность пузырно-мочеточникового соустья из-за укорочения интрамуральной части мочеточника (в пределах стенки мочевого пузыря) приводит к первичному рефлюксу (рис.14.4 и 14.5). Вторичный ПМР обусловлен повышением внутрипузырного давления при дисфункции мочевого пузыря. Также наблюдается вследствие инфравезикальной обструкции, обычно при клапане задней уретры у мальчиков. Во многих случаях ликвидация обструкции приводит к исчезновению ПМР, особенно при его невысоких степенях.



**Рисунок 14.4.** Интрамуральный отдел мочеточника в норме.



**Рисунок 14.5.** Короткий внутрипузырный отдел мочеточника

Чем выше степень ПМР, тем меньше шансов спонтанной ликвидации и больше опасности сморщивания почек (развития т.н. рефлюкс-нефропатии). В настоящее время при выраженной степени (IV-V) ПМР всегда показаны как хирургическое вмешательство, так и длительная противомикробная профилактика. Как правило, IV и V степени ПМР в основном являются врожденными и ассоциируются с аномалиями развития почечной паренхимы (гипо-, дисплазией). Большинство пациентов – мальчики. Эти дети составляют группу риска в плане прогрессирования до тХПН, особенно в случае наложения ИМС. При этом сама хирургическая коррекция не предупреждает развитие ХБП, но в случае прекращения ПМР урежаются эпизоды ИМС. Во всех случаях необходима противомикробная профилактика, часто показано оперативное вмешательство.

Умеренный ПМР (II и III степени) часто является приобретенным, вторичным по отношению к дисфункции мочевого пузыря и сфинктера. В основном отмечается у девочек раннего возраста. Поэтому особое внимание уделяется лечению дисфункции мочевого пузыря; в последующем у большинства пациентов он исчезает. ПМР нередко сопровождается ИМС, которая, в свою очередь, может усугубить дисфункцию мочевого пузыря. В связи с этим является обоснованной длительная антибактериальная терапия. Более того, повышенное давление в мочевом пузыре вследствие его дисфункции может явиться одной из важных причин почечного сморщивания. Рекомендуются проявлять сдержанность в отношении хирургического лечения при ПМР низких степеней. Только у отдельных пациентов с ПМР III степени по показаниям (отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, двусторонний ПМР и др.) проводится антирефлюксная операция. Целью хирургического лечения является ликвидация ПМР путем реконструкции пузырно-мочеточникового клапанного механизма. В последние годы в связи с широким внедрением эндоскопических видов операции показания к оперативному вмешательству изменились. При невысоких степенях ПМР используется альтернативный метод – введение путем цистоскопии под мочеточник различного материала-наполнителя, который укрепляет интрамуральный тоннель и позволяет устранить рефлюкс. Однако выбор хирургического метода лечения проводится индивидуально, может включать от лапароскопического, эндоскопического методов до открытого хирургического.

### **Рефлюкс-нефропатия**

*Рефлюкс-нефропатия (РН)* – истончение коркового слоя почки, прилегающего к чашечкам, развивающееся в присутствии ПМР.

*Патогенез.* Обычно рубцовые изменения паренхимы почек выявляют в области полюсов почек. Поражение определенного участка почки связывают с внутрипочечным рефлюксом, когда моча забрасывается через расширенные устья сосочковых протоков на особых плоских (сложных) сосочках, во внутрипочечные структуры, там же в последующем появляются рубцы. При

другой (простой) структуре сосочков этого не происходит. Признается пропорциональный вклад и рефлюкса, и мочевого инфекции в развитии РН. Большинство авторов считают инициирующим событием, ведущим к рубцеванию ткани почки, осложнение мочевого инфекцией. Рефлюкс способствует внедрению в паренхиму микроорганизмов, вследствие чего возникают очаги острой бактериальной инфекции в почках. Вместе с тем, в эксперименте показано, что ПМР без инфекции также может вызвать поражение почек. По мнению ряда авторов (В. Прусманс, 2010) [6] необходимо различать два состояния, сопряженного с ПМР:

1) Поражение почек со сморщиванием вследствие врожденной гиподисплазии, сочетающееся с выраженным рефлюксом (IV и V степеней).

Гистологическая картина в основном характеризуется кортикальной гипоплазией и медуллярной дисплазией, которые являются результатом внутриутробного повышения давления в мочевой системе. Аналогичная картина отмечается при различных формах обструктивной уropатии (пиелoureтеральная обструкция, клапан задней уретры и др.). Этот вариант нефропатии является врожденной структурной аномалией развития почки.

2) Приобретенная нефропатия, ассоциированная с ПМР, когда на фоне повторных эпизодов острого пиелонефрита у больного развивается вторичное сморщивание заведомо нормальной почки.

Они отличаются по исходам. Случаи ПМР в сочетании с врожденной патологией почек, как правило, приводят к тХПН. Приобретенная форма почечного сморщивания в большинстве случаев предотвратима в случае ранней диагностики и безотлагательного лечения острого пиелонефрита. Однако при отсутствии методов ранней диагностики, включая пренатальное УЗИ почек плода, трудно дифференцировать и предсказать исход нефропатий в сочетании с ПМР. Надо помнить, что ликвидация ПМР не означает остановку прогрессирования РН.

Клиническими проявлениями рефлюкс-нефропатии являются признаки прогрессирующего хронического заболевания почек – появление альбуминурии/протеинурии, развитие АГ и постепенное снижение СКФ. Рефлюкс-нефропатия является ведущей причиной развития тХПН, сопровождающейся АГ у детей.

Необходимо диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими хирургическую операцию по поводу ПМР, не только на предмет ликвидации ПМР или исчезновения рецидивов ИМС, но и для своевременного выявления признаков ХБП (АГ, белок в моче или снижение СКФ).

*Гистология.* При РН выявляются типичные признаки хронического тубуло-интерстициального фиброза с расширением и атрофией канальцев. Вследствие развития гиперфльтрации в сохранившихся клубочках появляется картина вторичного ФСГС.

*Лечение рефлюкс-нефропатии.* Первой линией терапевтического вмешательства является назначение иАПФ или БРА и при необходимости

комбинированное лечение АГ. Целевое АД <130/80 мм рт.ст. Также следует лечить новые эпизоды ИМС в случаях возникновения. Может потребоваться реимплантация мочеточников при сохранении ПМР. Односторонняя рефлюкс-нефропатия может длительно не приводить к тХПН, если хорошо контролировать АД. У беременных с рефлюкс-нефропатией необходимо лечение и предупреждение ИМС, коррекция АГ, которые могут протекать с развитием преэклампсии или без нее.

## 14.5. ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

У детей часто наблюдаются функциональные расстройства мочеиспускания. Они по частоте превосходят органические дефекты со стороны мочевыводящих путей. Причинами могут быть задержка созревания мочевого пузыря, возрастные особенности сфинктера и другие, этиология которых не всегда ясна. В таких случаях применяется термин «дисфункция мочевого пузыря» или «мочепузырно-сфинктерная дисфункция» (МСД) [6]. Хотя в практике часто используется термин «нейрогенная дисфункция мочевого пузыря», она предполагает сочетание с неврологической патологией, в частности с менингомиелоцеле (незаращение дужек позвонков) [6].

Наблюдается несколько видов мочепузырно-сфинктерной дисфункции:

- Гиперактивный мочевой пузырь – термин используется при частых неотложных позывах к мочеиспусканию. Связана с неингибированными сокращениями детрузора в фазе заполнения мочевого пузыря. В отличие от цистита нет болезненности при мочеиспускании и нет лейкоцитурии. Однако может осложниться присоединением инфекции.
- Гипоактивный мочевой пузырь – противоположное состояние, наблюдаемое у детей с редкими мочеиспусканиями и недостаточным опорожнением мочевого пузыря.

Жалобы могут быть многообразными, требуют сбора анамнеза, уточнений, надо помнить о возможности семейных случаев, сохранение нарушений мочеиспускания у взрослых.

Различают дневное и ночное недержание мочи. Встречаются:

- Интермиттирующие или непрерывные сокращения уретрального сфинктера, обозначаемые как «дисфункциональное мочеиспускание».
- Энурез ночной – непроизвольное мочеиспускание во время сна у ребенка старше 5 лет. До 80% случаев энурез имеет первичный характер, когда выясняется семейная предрасположенность. С возрастом он проходит, но 1% взрослых продолжают испытывать эту проблему. Вторичный энурез или немоносимптомный энурез сочетается с другими симптомами со стороны мочевыводящих путей: дневным недержанием, неотложными позывами, сдерживающими маневрами. У детей с МСД могут часто выявляться запоры и энкопрез.

Сдерживающие маневры встречаются отдельно или сопровождаются неотложными позывами, учащенное мочеиспускание. Сдерживающие маневры (скрещивание бедер, сидение на пятках, на коленях) направлены на поддержку тазового дна, позволяющую сдержать истечение мочи.

Выявление жалоб на нарушение мочеиспускания в первую очередь требует исключения анатомических аномалий со стороны почки и мочевых путей, в том числе ПМР. Нередко дисфункция мочевого пузыря является причиной рецидивирующих ИМС. Она чаще наблюдается у девочек, локализуется в нижних мочевых путях, хотя возможно развитие и пиелонефрита у детей раннего возраста. Причиной развития ИМС чаще всего является неполное опорожнение мочевого пузыря. Дисфункциональное мочеиспускание с гиперактивным детрузором может привести к развитию ПМР вследствие создания высокого давления в мочевом пузыре. Учащается заболеваемость острым пиелонефритом у девочек в возрасте от 2 до 7 лет, вероятно, за счет высокой частоты МСД в этом возрасте. МСД в сочетании с рецидивами пиелонефрита может привести к сморщиванию почки.

*Диагностика.* Необходим тщательный и целенаправленный сбор анамнеза. Выясняются особенности раннего развития ребенка, перинатальные проблемы, перенесенные ИМС, становление навыков удержания мочи (также кала). Частота мочеиспускания и объем мочи устанавливается исследованием ритма спонтанных мочеиспусканий. Все данные, включая дневное и ночное недержание, потребление жидкости, регулярность стула и другие заносятся родителями и ребенком в дневник.

Физикальное обследование включает осмотр живота, гениталий и пояснично-крестцовой области с целью обнаружения предположительных или убедительных симптомов анатомических аномалий: 1) пальпируемого мочевого пузыря; 2) синехий половых губ; 3) анальных аномалий; 4) кожных дефектов пояснично-крестцовой области, предполагающих скрытые нейропатические дефекты.

УЗИ позволяет выявить ряд важных признаков МСД: 1) остаточную мочу; 2) увеличение толщины стенок мочевого пузыря; 3) большой тонкостенный мочевой пузырь при гипотоническом мочевом пузыре. Метод урофлоуметрии, когда в момент мочеиспускания записываются кривые, отражающие состояние детрузора, может помочь в диагностике. Но нормальные кривые не отрицают наличие МСД.

*Принципы лечения.* Первый шаг в ведении таких больных – объяснить сущность дисфункциональных мочеиспусканий. Родители и медработник должны обеспечить поддержку ребенку. Лечение должно включать следующие элементы: 1) осуществляется коррекция питания и питья; 2) необходимо установить нормальную для возраста частоту мочеиспускания (5-7 раз в сутки); 3) научить ребенка ведению дневника; 4) привить релаксированную сидячую позу для мочеиспускания, с опорой на ступни.

*Медикаментозное лечение.* При неотложных частых позывах назначают антихолинергические препараты. Часто используются оксибутинин (Дриптан<sup>▲</sup>, Дитропан<sup>▲</sup>) и толтеродин (Детрузитол<sup>▲</sup>). Эти препараты снижают нестабильность детрузора, повышая функциональную емкость мочевого пузыря и уменьшая частоту неотложных позывов и недержания.

Оксибутинин – короткодействующий препарат, назначается в два приема. Обычная стартовая доза составляет 0,125 мг/кг в день во время завтрака и в конце дневного времени. Побочными эффектами являются сухость во рту, гиперемия и запоры. У небольшой части пациентов наблюдается расплывчатость зрения.

Толтеродин— препарат длительного действия, по некоторым данным более избирательного в отношении мочевого пузыря. Дозировка у детей не установлена. Для пациентов старше 7 лет рекомендуется прием 1-2 мг один раз в день, во время завтрака.

Альфа-адреноблокаторы иногда применяются у резистентных к лечению больных с гиперактивностью тазового дна. Теразозин (Hytrin<sup>▲</sup>) относится к этой группе лекарств. Коммерчески доступен в таблетках по 1 и 2 мг.

*Физиотерапия* представляет собой тренировку мочевого пузыря и мышц тазового дна главным образом у больных с гиперактивностью последнего. Основной целью является обучить детей сокращать и расслаблять мышцы тазового дна, особенно полностью расслаблять их во время мочеиспускания. Это оказывает существенную помощь больным с неполным опорожнением мочевого пузыря. Успех в немалой степени зависит от квалификации физиотерапевта (уротерапевта). Для достижения результатов этого ценного метода требуется по меньшей мере несколько месяцев.

*Лечение методом биологической обратной связи* (биофидбэк-терапия) с использованием уродинамического оборудования. Мочевой пузырь ребенка заполняется несколько раз через катетер, на экране отображается кривая давление/время мочеиспускания и пациент тренируется нормализовать ее. Метод весьма популярен в Скандинавии, несмотря на свою инвазивность [6].

Таким образом, мочепузырно-сфинктерная дисфункция представляет собой распространенную проблему. Диагноз ставится на основании целенаправленного анамнеза в сочетании с анализом дневника мочеиспусканий. У большинства пациентов эффект достигается с помощью разъяснения, тренировки и простых мероприятий, направленных на коррекцию режима мочеиспускания и дефекации.

У всех дошкольников с острым пиелонефритом следует обратить внимание на возможность МСД и ее правильное ведение. Надо помнить, что рецидивы пиелонефрита на фоне МСД могут вызвать повреждение почечной ткани с формированием ХБП. У детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом необходимо предусмотреть исключение и лечение МСД. Во всех случаях надо помнить о важности диагностики и лечения ИМС. При необходимости необходимо проведение низкодозной профилактической антибиотикотерапии.

## Контрольные задачи по главе 14

1. На амбулаторном приеме была девочка 14 лет. Вес несколько превышает норму. Самочувствие хорошее. Из благополучной семьи. Температура нормальная. Жалобы на выявленные изменения в моче: белка нет, удельный вес – 1022, реакция – кислая, лейкоциты – 7-8 в п/зр. в одном, 10-12 в п/зр. в другом. В некоторых анализах мочи – эритроциты 3-5 в п/зр. Есть аллергическая реакция на сладкое и др. При осмотре – вульва гиперемирована. Склонность к опрелости. Назначена гигиеническая ванна, воздушные ванны. ОАМ нормализовался. Но в повторном ОАМ – лейкоциты – 8-10 в п/зр. Бак.посев мочи – *E.coli*  $10^4$ . УЗИ почек: Изменений нет.

### ВОПРОСЫ:

- 1) Ваш диагноз?
- 2) Какие дополнительные исследования назначите данной пациентке?
- 3) Какое лечение целесообразно на данном этапе?
- 4) Каков прогноз заболевания?

2. В амбулатории осмотрена женщина 65 лет. Анамнез – кардиалгии, аритмии. Болезнью почек не страдала, кроме циститов, которые были в молодые годы, АД 150/80 мм рт.ст. Пульс – 82 в мин. Не наблюдалась и регулярно не лечилась. Настоящая болезнь началась с температуры до 38°C. Слабость, головокружение. Боли в пояснице. Несколько снижен аппетит, самочувствие нарушено. Никтурия. Моча мутная. Днем частоты мочеиспускания нет. УЗИ почек: справа увеличение размеров почки и расширение ЧЛС.

ОАК: лейкоциты –  $8 \times 10^9$ /л, п/я – 3, с/я – 63, лимф. – 30, СОЭ – 25 мм/час.

ОАМ: мутная, реакция – щелочная, белок – 0,066%, лейкоциты – 50-60 в п/зр.

### ВОПРОСЫ:

- 1) Поставьте диагноз, обоснуйте
- 2) Какие дополнительные исследования показаны, обоснуйте
- 3) Назначьте лечение. Препараты, дозы, длительность
- 4) Прогноз и дальнейшее наблюдение.

3. В урологической клинике находилась на лечении женщина, 52 лет, с диагнозом: «Хронический пиелонефрит, цистит».

Анамнез: в молодости перенесла полиомиелит. Остаточные явления – хромота с одной стороны. Работает. Установлено, что женщина стала замечать редкие мочеиспускания (1-2 раза) с большими порциями мутной мочи с неприятным запахом. Длительное время не лечилась. АД – 180/110 мм рт.ст. В моче лейкоциты в большом количестве.

УЗИ почки: неровные контуры, повышение эхогенности. Расширение ЧЛС, мочеточников. Мочевой пузырь – остаточная моча. ОАК: Эр –  $3,2 \times 10^{12}$ , Нв – 118 г/л, СОЭ – 20 мм/час. Креатинин – 89 мкмоль/л. Вес – 58 кг.

**ВОПРОСЫ:**

- 1) Клинический диагноз, обоснование
- 2) Дополнительные исследования, обоснование
- 3) Какой особый патогенетический фактор развития болезни?
- 4) Принципы лечения болезни у данного пациента?
- 5) Каков прогноз заболевания?

## ГЛАВА 15. КИСТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Кистозные заболевания почек составляют неоднородную группу и могут быть наследственными, врожденными и приобретенными. Кисты могут располагаться в корковом, мозговом слое почек, в окололоханочной области. Размеры и формы кист могут быть разнообразными. Встречаются солитарные или множественные кисты в одной или обеих почках. Могут сочетаться с кистами в других органах.

*Классификация кистозных заболеваний почек*

Наследственная кистозная болезнь почек:

- Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП)
- Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП)

Кистозные болезни мозгового вещества:

- Нефронофтиз
- Медуллярная кистозная болезнь
- Губчатая медуллярная болезнь

Простые кисты

Кисты почек могут быть в составе ряда аутосомно-рецессивных или доминантных синдромов (синдром Жубера, Меккеля-Грубера, синдром почечных кист и диабета, бронхо-ото-ренальный синдром и др.), сочетаясь с экстраренальными проявлениями.

*Этиология и патогенез.* Большинство кист возникают как расширенные сегменты канальцев. За последние годы достигнуты большие успехи в изучении механизмов развития кистозных болезней почек [6]. Несмотря на различные генетические особенности, процесс образования кист оказался сходным при разных заболеваниях. Мутация гена, кодирующего белки эпителия канальцев (цистопротеины) приводит к дефектному синтезу их. Нарушаются сигнальные механизмы, чувствительные к току жидкости в почечных канальцах и собирательных трубках. Нарушается отток жидкости по канальцам, происходит расширение их и обструкция. Нарушение регуляции роста эпителиальных клеток сопровождается их пролиферацией, ростом митогенных профибротических цитокинов и факторов роста. Развивается ишемия, склероз ткани почек, что ведет к прогрессированию почечной недостаточности [6, 8].

### 15.1. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек является наиболее частым наследственным заболеванием почек и одним из часто встречающихся заболеваний человека, передающихся законом Менделя (около 12,5млн больных в мире). Среди взрослых, нуждающихся в ЗПТ, АДПП составляет 5-10% [8]. АДПП характеризуется формированием почечных кист, образующихся из дистальных и собирательных трубок. Кисты выстланы изнутри эпителием и заполнены жидкостью. По мере роста кисты могут

отделяться от канальцев в отличие от АРПП, где кисты всегда сообщены с просветом канальцев.

*Генетика.* Установлены 2 вида мутаций [6]. Большинство больных (85%) являются носителями мутаций гена *PKD1* на хромосоме 16, имеет более агрессивное течение. У остальных определяется мутация *PKD2* на хромосоме 4. Соответственно изменения касаются двух мембранных белков-полицистин-1 и полицистин-2, экспрессирующихся в эпителиальных клетках канальцев и собирательных трубок. Они широко представлены и в других тканях помимо почек. Полицистин-2 функционирует как канал для двухвалентных катионов, особенно для  $\text{Ca}^{2+}$  [6].

*Клиника.* АДПП сопровождается симптомами поражения почек и других органов. Выявляют кисты в печени и некистозные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, нервной системы, желудочно-кишечного тракта.

Большинство больных имеют семейный анамнез. Клинические симптомы появляются в основном во взрослой жизни. Однако вследствие влияния генетических, этиологических внешних факторов иногда возможно проявление болезни до 15 лет. Описаны отдельные случаи проявления со смертельным исходом в перинатальный период и период новорожденности, что делает неотличимым от АРПП. Поскольку простые кисты у детей встречаются крайне редко, даже одна выявленная киста должна насторожить педиатра, особенно если почечные кисты обнаруживаются у родителя.

*Спектр клинических симптомов широк и включают:*

- массивные почки на УЗИ в пренатальном периоде;
- болевой симптом из-за сдавления большими кистами;
- никтурия или полиурия, снижение концентрационной функции почек;
- эпизоды гематурии, протеинурии, обычно  $<1$  г/сут;
- АГ;
- симптомы, связанные с поздними стадиями ХБП (за исключением анемии);
- случайно обнаруженные кисты на УЗИ.

*Диагностика.* Наиболее информативно УЗИ почек. Обнаруживаются увеличение почек, 2-х сторонние кисты. Возможно неравномерное увеличение почек, иногда с одной стороны, характеризуется наличием больших кист, даже у маленьких детей. При обнаружении кист все члены семьи- дети, родители, бабушки-дедушки должны быть обследованы. Риск развития заболевания в последующих поколениях составляет 50%. Симптомы могут отсутствовать. Для диагностики можно пользоваться критериями Ravine (табл.15.1)

Таблица 15.1. Диагностические критерии АДПП (Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension Ed. S. Steddon e.a., 2014) [13].

| Возраст | + семейный анамнез | – семейный анамнез |
|---------|--------------------|--------------------|
|---------|--------------------|--------------------|

|           |                         |                        |
|-----------|-------------------------|------------------------|
| <30 лет   | 2 кисты с любой стороны | 5 кист с любой стороны |
| 30-60 лет | 4 кисты с любой стороны | 5 кист с любой стороны |
| >60 лет   | 8 кист с любой стороны  | 8 кист с любой стороны |

Эти критерии полезны для диагностики при наличии мутации *PKD1*, при *PKD2* критерии могут привести к ложным результатам. Диагнозу АДПП помогают:

- Увеличенные размеры почек (часто до 20см в длину)
- Кисты в других органах – печени, поджелудочной железе, селезенке
- Генетический тест.

### *Осложнения АДПП*

- АГ- частый признак, появляется, когда еще почечные функции нормальные. Связывают с повышенным синтезом ренина из-за ишемии тканей вследствие сдавления кистами.
- Почечная недостаточность – у большинства больных развивается терминальная стадия ХБП.
- Выживаемость больных с АДПП на диализе и результаты трансплантации лучше, чем в остальной популяции тХПН.
- Кровотечение в кисты проявляется лихорадкой, болевым синдромом. Проведение КТ исследования может уточнить диагноз.
- Нефролитиаз. У 20% больных АДПП выявляются камни (обычно уратные или оксалатно – кальциевые)

*Экстраренальные кисты.* У 10-40% больных наблюдают кисты в печени. Кисты в поджелудочной железе и селезенке обычно бессимптомны.

*Аневризмы сосудов головного мозга.* Встречаются у больных АДПП в 4-10% случаев. Разрыв аневризмы с развитием субарахноидальных кровоизлияний может быть причиной смерти у больных с плохим контролем АГ в возрасте <50лет. К группам риска относятся больные, имеющие семейный анамнез, отягощенные внутричерепными кровоизлияниями, с аневризмами размером более 10мм, также лица, чья трудовая деятельность подвержена высокому риску разрыва сосудов, им рекомендуется провести КТ или МРТ (ангиография) для исключения аневризм. Симптоматические аневризмы или если диаметр их превышает 10 мм, подлежат хирургическому лечению.

*Сердечно-сосудистые проявления.* Находят пролапс митрального клапана, реже - изменения аортального и трикуспидального клапанов. Возможны аневризмы аорты. Вследствие АГ и прогрессирования почечного поражения развиваются гипертрофия левого желудочка и другие сердечно-сосудистые проявления. В сравнении с общей популяцией чаще встречаются дивертикулы кишечника, грыжи и другие желудочно-кишечные поражения.

*Лечение АДПП.* Проводится симптоматическое лечение, нефропротективная терапия. Одна из основных задач - достижение целевого уровня АД. Препараты первого выбора - ингибиторы АПФ и блокаторы

рецептора АII. Дополнительная гипотензивная терапия – назначение  $\beta$  адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов.

Проводится лечение осложнений (инфицированных кист, нефролитиаза, купирование болевого синдрома). В связи с тем, что процесс формирования кист начинается внутриутробно, разрабатываются методы ранней диагностики и лечения в детском возрасте. К методам лечения, разрабатываемым, только в последние годы, относятся:

- антагонисты рецепторов вазопрессина, ингибирующие формирование кист путем снижения цАМФ;
- рапамицин или паклитаксел, блокирующие клеточную пролиферацию;
- препараты, действующие на эпидермальный фактор роста.

## **15.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК**

АРПП – наследственное заболевание новорожденных и детей раннего возраста, известное как «ювенильная поликистозная болезнь почек». Это – весьма редкое заболевание.

*Генетика.* Происходит мутация гена *PKHD1*, локализованного в хромосоме 6. Кодирован трансмембранный белок полидуктин /фиброцистин [6].

*Клиника и диагностика.* В большинстве случаев выявляется пренатально в поздние сроки беременности или сразу после рождения, в тяжелых случаях с летальным исходом вскоре после рождения. У плода наблюдается синдром Поттера (легочная гипоплазия, характерный вид лица). С внутриутробного периода развивается почечная недостаточность. АГ развивается уже в первые месяцы жизни.

Наблюдаются случаи развития клинических проявлений АРПП позже – в раннем детском возрасте (до 6 мес) и ювенильная форма болезни – в возрасте от 6 мес до 5 лет. Почки при АРПП всегда симметрично увеличенные. Расширенные части дистальных канальцев и собирательных трубок представляют собой кисты и имеют связь с мочевой системой. Прогрессирование заболевания сопровождается фиброзом интерстиция. При развитии кист в постнатальном периоде количество их в почках меньше, чем в случаях пренатального АРПП, в патологический процесс больше вовлекается печень. У детей старшего возраста могут превалировать гепатобилиарные осложнения – портальная гипертензия, кровотечения из вен пищевода и/или гиперсплинизм с панцитопенией.

Основной метод диагностики АРПП после рождения – УЗИ, когда выявляют характерные двусторонние увеличенные почки с повышенной эхогенностью и нарушением дифференциации коркового и мозгового слоя почек. Большие кисты нехарактерны маленьким детям, они появляются в старшем возрасте [6].

Пренатальная диагностика УЗИ в большинстве случаев затруднена. Наиболее надежной является молекулярно–генетический анализ. Учитывается семейный анамнез для выбора группы риска для обследования на АРПП.

*Прогноз* у больных раннего и ювенильного возраста лучше, чем у детей перинатального и неонатального возраста. Раннее лечение может продлить жизнь детей. Исход зависит от терминальной ПН и осложнений печеночной недостаточности.

*Лечение* симптоматическое. Контроль АГ может потребовать применения комбинированной терапии с обязательным включением в лечение АПФ и других препаратов, ингибирующих РААС. При осложнениях, связанных с поражением печени, проводятся эндоскопическая склеротерапия или перевязка вен пищевода при кровотечениях или устанавливают шунт.

Показана комбинированная трансплантация почек и печени.

### 15.3. КИСТЫ МОЗГОВОГО СЛОЯ ПОЧЕК

**Нефронофтиз** - аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся у детей. Существует ранний (инфантильный), ювенильный и подростковый нефронофтиз соответственно возрасту проявления болезни. Заболевание протекает как изолированная почечная патология или сопровождается экстраренальными симптомами [6].

Характеризуется формированием кист преимущественно в области кортико-медуллярного сочленения. Есть изолированная форма поражения почки и нефронофтиз с экстраренальными синдромами с поражением глаз, неврологической симптоматикой, поражением печени и других органов.

Молекулярно-генетический анализ показал существование различных разновидностей с мутацией многих белков.

*Морфология* - развивается тубуло-интерстициальный фиброз с атрофией канальцев.

*Клиника* - характерно нарушение функций почек по осмотическому концентрированию, раннее развитие полидипсии и полиурии.

Уже на ранних стадиях развивается тяжелая почечная анемия. Появляются костные изменения – искривления нижних конечностей и другие проявления остеодистрофии, позже появляется отставание в росте.

Анализ мочи не выявляет изменений, кроме гипо-изостенурии. Уровень креатинина в ранние периоды остается нормальным. На этой стадии болезнь часто не диагностируется, пациенты наблюдаются с ошибочным диагнозом у гематолога с диагнозом “неясная анемия”, у эндокринолога “несахарным диабетом”. Заболевание постепенно прогрессирует после 5-7 лет и выявляются азотемия и другие симптомы почечной недостаточности. Артериальное давление остается нормальным.

*Диагноз.* УЗИ часто выявляет уменьшение почек в размерах, повышение эхогенности. Кисты небольшие, образуются в поздние стадии болезни и часто

не определяются. Анализ ранних проявлений болезни с клиникой хронического тубулоинтерстициального нефрита, затем развитие и прогрессирование ХБП, также характерная наследственность позволяют думать о нефронофтизе. Генетический анализ не всегда доступен. Необходимо обследование сибсов для выявления семейных случаев. При ассоциированных вариантах выявляют патологию глаз, ЦНС, печени (синдромы Жубера, Меккеля-Грубера и др.)

*Лечение* симптоматическое. В связи с полиурией важно обеспечение приема достаточного объема жидкости. Терапия препаратами эритропоэтина, лечение костно-минеральных нарушений проводится согласно принципам лечения различных ХБП. Нефропротективная эффективность иАПФ не доказана.

**Медуллярная кистозная болезнь (МКБ)** имеет большое сходство по гистопатологическим изменениям с нефронофтизом. Отличительной чертой является аутосомно-доминантный тип наследования и поэтому в основном болеют взрослые.

МКБ связана с мутацией генов *МСКД-1* и *2*.

*Клиника* – полидипсия, никтурия и полиурия.

При УЗИ находят уменьшение почек, КТ почек может выявить кисты. Функции почек снижаются до тХПН после 60 лет. Есть форма болезни, протекающая с гиперурикемией и подагрой. АД нормальное или снижено (сольтеряющий синдром). Однако у некоторых больных может развиться АГ.

Специфическое лечение отсутствует.

Используется принцип посиндромной терапии ХБП.

**Простые кисты.** Одиночные или несколько кист обычно нередко обнаруживаются у пожилых.

В 50% они встречаются у лиц старше 50 лет. Простые кисты как правило асимптоматичны и обнаруживаются случайно при проведении УЗИ почек. *Лечение* не показано. Но рекомендуется наблюдение за общим состоянием и контроль за размерами кист по УЗИ. При быстром увеличении необходимо провести КТ и исключить новообразования почек.

Для дифференциальной диагностики кистозных заболеваний почек необходимо сопоставить следующие признаки (табл 15.2) [13].

Таблица 15.2. Характеристика кистозных заболеваний почек

| Кистозные заболевания | Возраст | Семейный анамнез | Повышение креатинина | АГ | Расположение кист в почках |
|-----------------------|---------|------------------|----------------------|----|----------------------------|
| АДПП                  | Любой   | ++               | +                    | +  | Кора                       |
| Ювенильный АРПП       | <10 лет | ±                | +                    | +  | Кора                       |
| Простые кисты         | >65 лет | -                | -                    | ±  | Кора                       |

|                               |            |    |    |   |                   |
|-------------------------------|------------|----|----|---|-------------------|
| Медуллярная кистозная болезнь | >20-30 лет | ++ | ++ | - | Мозговое вещество |
| Нефронофтиз                   | <15 лет    | +  | ++ | - | Мозговое вещество |
| Медуллярная губчатая почка    | Любой      | -  | -  | - | Мозговое вещество |

**Медуллярная губчатая почка** характеризуется формированием мелких кист в мозговом слое почек. Клинически семейный анамнез отсутствует. Диагностируется образование кальциевых камней в собирательных трубках. Может осложниться гематурией и инфекцией мочевой системы. Диагноз лучше всего ставится с помощью экскреторной урографии. Почечная недостаточность развивается редко.

*Лечение.* Показано лечение ИМС и профилактика камнеобразования.

### Контрольные тесты по главе 15

1. При каком из ниже перечисленных заболеваний в терминальной стадии ХБП размеры почек могут не уменьшаться?

- 1) поликистозная болезнь почек
- 2) гипертоническая нефропатия
- 3) мембранозная нефропатия
- 4) рефлюкс-нефропатия
- 5) IgA нефропатия

2. Мультикистозная дисплазия почек, это:

- 1) наследственная кистозная болезнь
- 2) односторонняя кистозная аномалия почки
- 3) двусторонняя кистозная болезнь почки
- 4) контрлатеральная почка всегда без патологии
- 5) X-сцепленная аутосомно-доминантная болезнь почек

3. Для поликистозной болезни почек (АДПП) взрослых не характерно:

- 1) всегда двусторонний процесс
- 2) сочетание с другими пороками мочевой системы
- 3) сочетание с кистами в печени
- 4) наследуется аутосомно-доминантным путем
- 5) нарушается концентрационная функция почек

4. При какой кистозной болезни почек рано развивается почечная недостаточность?

- 1) АДПП
- 2) АРПП

- 3) мультикистоз
- 4) простые кисты
- 5) кисты у пожилых

## ГЛАВА 16. ТУБУЛОПАТИИ

### 16.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Тубулопатии – группа заболеваний, развивающихся вследствие нарушения транспорта веществ в канальцах. Большинство тубулопатий имеют наследственный характер и встречаются у детей. Некоторые заболевания могут диагностироваться у взрослых. Наряду с первичными дефектами, часть тубулопатий являются вторичными. Они могут быть обусловлены основными заболеваниями. Например, синдром Фанкони является проявлением различных генетических (цистиноз, болезнь Дента, синдром Лоу и др.) и приобретенных заболеваний (отторжение почечного трансплантата, интоксикация тяжелыми металлами и некоторыми лекарственными препаратами). При некоторых аутоиммунных заболеваниях (СКВ, болезнь Шегрена и др.), диспротеинемиях (плазматические дискразии, амилоидозы) одним из характерных проявлений является развитие дистального ренального тубулярного ацидоза (ДРТА).

Тубулопатии классифицируют по основному клиническому синдрому (полиурия, остеопатия, нефрокальциноз), по локализации дефекта в нефроне, и веществам, транспорт которых нарушен (вода, глюкоза, электролиты, минералы, аминокислоты, водород) [6].

Некоторые тубулопатии из-за потерь электролитов, воды, нарушения кислотно-щелочного баланса приводят к тяжелым расстройствам. Для диагностики этих состояний врачу нужны хорошие знания по патофизиологии канальцевых нарушений почек.

Основные клинические симптомы, по которым можно заподозрить тубулопатию [3]:

- Нарушение электролитного и кислотно-щелочного равновесия
- Нефрокальциноз
- Мочекаменная болезнь
- Отставание в росте и развитии
- Полиурия, полидипсия с развитием дегидратации
- Рахитические изменения скелета

Важно знать следующий минимальный объем исследований при подозрении на тубулопатию:

1. В сыворотке крови:

- натрий, калий, хлорид;
- кальций, фосфор, магний, щелочная фосфатаза;
- креатинин;
- мочевая кислота;
- глюкоза;
- рН, бикарбонат натрия;

2. В моче:

- кальций, фосфор;

- калий, натрий;
- креатинин (для расчета фракционной экскреции веществ);
- рН, бикарбонат натрия;
- глюкоза;
- белок, по возможности – аминокислоты;
- осмоляльность или относительная плотность мочи и плазмы;
- кристаллы (цистиновые);

### 3. УЗИ почек

К специальным исследованиям, проводимым при некоторых тубулопатиях, относятся:

- Паратиреоидный гормон
- Метаболиты витамина Д
- Активность ренина и альдостерона
- Концентрация цистина в лимфоцитах крови
- Генетические исследования

По локализации дефекта в нефроне различают:

- Проксимальные тубулопатии:
  - Ренальная глюкозурия
  - Наследственные типы рахита (фосфат-диабет)
  - Аминоцидурии
  - Синдром Фанкони
  - Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз
- Тубулопатии петли Генле:
  - Синдром Барттера
- Дистальные тубулопатии:
  - Нефрогенный несахарный диабет
  - Дистальный ренальный тубулярный ацидоз
  - Синдром Гиттельмана
  - Псевдогипоальдостеронизм
  - Синдром Лиддла

В практике врачу потребуется дифференциальная диагностика тубулопатий по клиническим синдромам.

## 16.2. ВРОЖДЕННЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ СОЛЬТЕРЯЮЩИЕ РАССТРОЙСТВА

В педиатрии особо важна диагностика тубулярных нарушений, сопровождающихся потерей солей («сольтеряющие») [6].

К ним относятся:

- синдром Барттера (петля Генле);
- синдром Гиттельмана (дистальные каналы);

- синдром Лиддла (собираательные трубки) сопровождается, наоборот, задержкой соли и развитием АГ;
- псевдогипоальдостеронизм (собираательные трубки).

### **Синдромы Барттера/Гительмана**

Все известные варианты заболевания наследуются аутосомно-рецессивным путем и имеют общие клинические характеристики:

- Почечную потерю солей;
- Гипокалиемический метаболический алкалоз;
- Нормотензивный гиперренинемический гиперальдостеронизм.

Синдрому Барттера характерны мутации нескольких генов ко-транспортеров, обеспечивающих реабсорбцию натрия, хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле. В результате инактивации ко-транспортера Na-K-2Cl происходит потеря солей, активация РААС, что увеличивает секрецию альдостерона и увеличивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в дистальных нефронах в обмен на  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ , что приводит к гипокалиемическому алкалозу [6, 13].

*Морфология.* Выявляется гиперплазия клеток ЮГА.

*Клинические проявления* при синдроме Барттера, за исключением артериальной гипертонии, во многом сходны с низкорениновой формой гиперальдостеронизма – синдромом Конна (альдостеромой коры надпочечников): выраженная мышечная слабость, судороги, полиурия. Но при этом не возникает АГ, так как при всех вариантах **синдрома Барттера** формируется гиперпродукция почечных простагландинов. При обследовании выявляются гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, повышенная экскреция натрия, калия, хлоридов.

### **Варианты синдрома Барттера:**

**1) Антенатальный синдром Барттера (аСБ)** сопровождается развитием полигидрамниона и преждевременных родов вследствие внутриутробной избыточной продукции мочи. Наблюдается тяжелое течение заболевания с выраженной полиурией, дегидратацией, гипертермией, гиперкальциурией, развивается кальциевый нефролитиаз. Заболевание быстро прогрессирует, часто имеет летальные исходы. В связи с повышенной системной и почечной продукцией простагландинов назначается индометацин (ингибитор синтеза простагландинов), который является эффективным терапевтическим выбором. При аСБ функция фуросемидчувствительного натрий хлоридного котранспортера NKCC2 в толстом восходящем отделе петли Генле либо непосредственно, либо косвенно нарушена в результате *мутации в генах NKCC2 (SLC12A1) или ROMK1 (KCNJ1)*.

**2) Вариант аСБ, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью.** Вызван *мутацией эссенциальной субъединицы (барттин, BSND) почечного хлоридного канала (CLC-Ka и Kb)*.

*Клиника:*

- всегда есть тугоухость;
- более выраженная потеря солей и жидкости;
- гиперкальциурия и нефрокальциноз – редко;
- высокий риск развития прогрессирующей почечной недостаточности.

**Классический синдром Барттера (кСБ).** Страдают дети 1-го года жизни. Из-за дегидратации дети поступают в инфекционные или гастроэнтерологические стационары. Нередко лечатся в реанимационных отделениях.

*Клиника:*

- Выявленная гипокалиемия и потеря солей с мышечной слабостью и снижением внутрисосудистого объема и задержкой роста.
- Нефрокальциноз, полигидрамнион и преждевременные роды – редко.
- Мутация гена почечного хлоридного канала CLCNKB.

### **Синдром Гительмана**

*Синдром Гительмана* является наиболее частым наследственным сольтеряющим заболеванием. Характерно выявление гипомагниемии и гипокальциурии. Вызван мутацией гена тиазидчувствительного хлоридного ко-транспортера (SLC12A2) дистального канальца. У детей и подростков может протекать бессимптомно. Проявляется позже, может быть даже у взрослых людей.

*Клиника:*

- транзиторная мышечная слабость;
- карпопедальные спазмы, эпизоды тетанических судорог;
- боли в животе.

В большинстве случаев синдром Гительмана имеет благоприятный прогноз. Несмотря на длительную гипокалиемию, могут отсутствовать выраженные нарушения функции почек и мышечные расстройства. При значительной потере натрия на фоне его избыточной экскреции у пациентов с синдромами Барттера и Гительмана наблюдается активация РААС, что приводит к развитию вторичного альдостеронизма. Однако артериальная гипертензия не наблюдается из-за высокого уровня простагландинов.

*Дифференциальный диагноз* может проводиться с так называемым псевдо-барттеровским синдромом. Симптомы, сходные с синдромом Барттера, выявляются при муковисцидозе, длительном приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булемии, периодически возникающей рвоте, злоупотреблении слабительными. При этом канальцевой дисфункции нет. Естественно, что для лечения псевдо-барттеровского синдрома достаточно, как правило, устранения первопричины заболевания без каких-либо специальных мероприятий.

### **Лечение антенатального и классического синдрома Барттера**

Основная задача заключается в немедленном, начиная с рождения ребенка, проведении интенсивной заместительной терапии, восполняющей потери организмом жидкости и электролитов. Это требует инфузии больших объемов солевых растворов для предупреждения потери веса, дегидратации и поддержания плазменного уровня  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}$  и  $\text{Cl}^-$  в пределах физиологических значений. Вслед за инфузионной проводят энтеральную заместительную терапию физиологическим раствором  $\text{NaCl}$  и  $\text{KCl}$  3-4 раза в день. Доза в каждом случае подбирается индивидуально в зависимости от результатов коррекции. Перспективными представляются попытки скорректировать потери  $\text{K}^+$  с помощью калийсберегающих диуретиков, но следует опасаться выраженной гипотензии.

Из других средств медикаментозной терапии главную роль играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) и уменьшающие образование простагландинов. Индометацин назначается в дозе 0,5-1 мг/кг в день x 4 раза с постепенным повышением дозы до 2-3 мг/кг в день, принимать с пищей или запивать молоком. Необходимо следить за побочными эффектами (гастроинтестинальные побочные эффекты, вплоть до язвы, и доброкачественной внутричерепной гипертензии). Могут применяться другие ингибиторы синтеза простагландинов (ибупрофен, ингибиторы ЦОГ).

### **Лечение синдрома Гительмана**

Главное условие успешного лечения синдрома Гительмана – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью  $\text{MgCl}_2$  позволяет частично корригировать гипомagneмию. Это дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора. Спиронолактон или амилорид могут быть использованы для коррекции выраженной гипокалиемии, но могут вызвать тяжелую гипотензию. Рекомендуются диета с высоким содержанием соли.

**Синдром Лидлла** – редкое наследственное заболевание с клинической картиной гиперальдостеронизма, проявляющееся артериальной гипертензией, гипокалиемией, обусловленной почечными потерями калия, метаболическим алкалозом. При этом характерно снижение уровня ренина в плазме и снижение или отсутствие уровня альдостерона в плазме. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

В основе лежит повышенная реабсорбция натрия в дистальных канальцах вследствие мутации гена, кодирующего  $\beta$ - и/или  $\gamma$ -субъединицы амилоридчувствительного натриевого канала почек. Указанный генетический дефект приводит к избыточной активации этих каналов, повышению реабсорбции натрия (задержке натрия и выведению калия), что в свою очередь вызывает развитие гипертонии, увеличение артериального давления. Также приводит к угнетению секреции зоной коры надпочечников (снижена активность ренина и альдостерона в крови). Несмотря на низкие уровни

показателей РААС, выявляют АГ. Могут ложно диагностировать гипертоническую болезнь.

### **Псевдогипоальдостеронизм (ПГА)**

Первичный ПГА – наследственное заболевание, имеющее различные типы. Вследствие мутации генов нарушается функция альдостерона по обеспечению экскреции калия и водорода. Характерна потеря соли.

*Клиника:*

- Гиперкалиемия
- Метаболический ацидоз
- Гипонатриемия
- Повышенный уровень альдостерона
- Нормальное и сниженное АД

Только при одном типе (синдром Гордона) выявляется АГ.

*Лечение:* показано пожизненное назначение соли. При синдроме Гордона назначают тиазидные диуретики.

## **16.3. РЕНАЛЬНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ (РТА)**

Различают несколько типов РТА: проксимальный, дистальный, гиперкалиемический дистальный.

*Клиника* РТА – ацидоз приводит к задержке роста. Частые признаки – анорексия, рвота, мышечная слабость [6].

### **РТА I ТИПА (классический дистальный РТА, дРТА)**

дРТА характеризуется гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, сопровождающимся снижением экскреции кислых валентностей ( $H^+$ ) в дистальных канальцах. При дРТА почка не способна подкислять мочу при любом уровне ацидоза. Поэтому у этих больных может развиваться тяжелый метаболический ацидоз, угрожающий жизни.

Различают первичные (наследственные) и вторичные формы дРТА. Вторичный дРТА может развиваться на фоне таких болезней почек, как нефрокальциноз, аутоиммунные болезни или при воздействии токсинов или препаратов, поражающих дистальный каналец или собирательные канальцы.

*Клиника:* манифестация в возрасте 3 мес – 2 лет.

- *Костные изменения:* деформация костей нижних конечностей, патологические переломы, боли в костях.
- *Нефрокальциноз*
- *Полиурия*
- *Иногда тугоухость*

• *Лабораторно:* в анализах мочи – щелочная реакция (рН не ниже 6,0), гиперкальциурия. В анализе крови – гипокалиемия, гипонатриемия, гиперхлоремия, декомпенсированный метаболический ацидоз.

*Лечение.* Основной терапевтической целью является коррекция ацидоза. Она может быть достигнута назначением ощелачивающих препаратов в дозе, эквивалентной ежедневной продукции кислотных субстанций. Обычно это приводит к полной коррекции ацидоза и ликвидации ренальной остеопатии и гиперкальциурии.

- Для коррекции ацидоза используют бикарбонат натрия в дозе 1-3 ммоль/кг и выше, в зависимости от  $\text{HCO}_3^-$  (целевой уровень более 22 ммоль/л).
- Коррекция гипокалиемии - хлорид калия 1-3 ммоль/кг/сут.
- Также используются цитраты в виде смесей: уралита, блемарена, смеси Олбрайта.
- Лечение остеопатии активными метаболитами витамина  $\text{D}_3$ : (альфакальцидол 0,5-1 мкг/сут) при отсутствии нефрокальциноза, под контролем УЗИ, кальция в моче и крови.

### **РТА II типа (проксимальный РТА, пРТА)**

Характеризуется гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с нормальной или немного сниженной сывороточной концентрацией калия и сохраненной способностью снижать рН мочи ниже 5,5. При пРТА нарушается реабсорбция  $\text{HCO}_3^-$  в проксимальном канальце. У больных из-за потери натрия с мочой развивается вторичный гиперальдостеронизм. Почечная потеря калия возникает за счет повышения альдостерона в ответ на повышение доставки Na в дистальный каналец. пРТА может наблюдаться как изолированный дефект или, почти всегда у детей, как часть генерализованного проксимального канальцевого нарушения - синдрома Фанкони.

Первичный пРТА встречается редко, возможно начало как у детей, так и у взрослых.

Вторичный пРТА: наследственный синдром Фанкони, гиперпаратиреоз, витамин D-зависимость и дефицит, синдром Lowe, митохондриальные цитопатии. У взрослых пРТА может развиваться у больных с миеломой и амилоидозом, болезни Вильсона, при воздействии лекарств, тяжелых металлов.

*Клиника пРТА II типа* - первые симптомы заболевания появляются в возрасте 3-18 мес.

В отличие от дРТА нефрокальциноз, гиперкальциурия не наблюдаются. Выраженные костные изменения также мало характерны.

*Лабораторно:*

- в анализах мочи: щелочная реакция, повышенное содержание бикарбонатов;

- в анализе крови: гипокалиемия, гиперхлоремия, метаболический ацидоз.

#### Лечение

- Коррекция ацидоза (бикарбонат натрия в дозе 1-3 ммоль/кг у детей старше 5 лет, 4-20 ммоль/л – у детей младшего возраста).
- Также возможно применение цитратов.
- Коррекция гипокалиемии хлоридом калия.

#### РТА IV типа

Редкий вариант дистального РТА с гиперкалиемией характеризуется нарушением секреции  $H^+$  и  $K^+$  в собирательных канальцах за счет *гипоренинемического гипоальдостеронизма*. Имеется комбинированный секреторный дефект за счет отсутствия прямой стимуляции  $H^+$ АТФазы альдостероном, а также вольтажзависимый дефект дистальной реабсорбции натрия. Отмечается нарушенное выделение аммония, вторичное к гиперкалиемии. При IV типе РТА способность снижать рН мочи ниже 5,5 сохранена.

Болезнь может сочетаться с:

- гипоальдостеронизмом, резистентностью к альдостерону;
- хроническими тубулоинтерстициальными болезнями, обструктивными уropатиями;
- применением иапф, циклоспорина, спиронолактона, гепарина, нспвп.

При вторичных формах лечение зависит от причины (минералокортикоиды, отмена лекарств). Сочетают с фуросемидом.

Характерные для разных типов РТА признаки представлены в таблице 16.1:

Таблица 16.1 Различные типы РТА (Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension Ed. S. Steadon e.a., 2014) [13]

| Признаки       | дРТА (I)                  | пРТА (II)                       | Гиперкалиемический(IV) |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Дефект         | Нарушение экскреции $H^+$ | Нарушение реабсорбции $HCO_3^-$ | Снижение альдостерона  |
| $K^+$          | ↓                         | ↓                               | ↑                      |
| $HCO_3^-$      | <10                       | 12-20                           | 15-18                  |
| рН мочи        | >5,5                      | <5,5 (если $HCO_3^-$ очень↓)    | <5,5                   |
| Цитраты мочи   | ↓                         | ↑ или N                         | ↑ или N                |
| Нефрокальциноз | Да                        | Нет                             | Нет                    |

## 16.4. РАХИТЫ

Термин «рахит» характеризует нарушенную минерализацию эпифизарных зон роста с развитием костных деформаций и нарушением линейного роста.

Рахитические синдромы развиваются в основном вследствие следующих врожденных и приобретенных заболеваний. Их можно разделить на 3 группы:

- связанные с витамином D. Это – различные генетические дефекты генов  $1\alpha$ -гидроксилазы или рецептора витамина D;
- гипофосфатемические состояния;
- почечная недостаточность.

### **Витамин D зависимые рахиты.**

Различают 2 типа среди рахитов, связанных с витамином D.

*1 тип* характеризуется мутацией гена  $1\alpha$  гидроксилазы. В некоторых случаях относят и мутацию генов 25 гидроксид D3.

*Лабораторные показатели* – уровни кальция и фосфата снижены, ЩФ повышена, ПТГ повышен,  $25(\text{OH})\text{D}$  нормальный,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  снижен. Выявляются тяжелые костные изменения.

*При 2 типе* выявляется мутация гена (VDR) рецептора  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Поэтому характерна резистентность клеток к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Этому типу болезни свойственны легкие, умеренные рахитические изменения костей. Этот тип называют гипокальциемическим витамин D резистентным рахитом.

*Лабораторные показатели* – кальций и фосфор низкие, ЩФ повышена, ПТГ высокий,  $25(\text{OH})\text{D}$  нормальный,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  высокий.

Впервые клинические симптомы рахитов, связанных с витамином D, появляются к 3-5 месяцам жизни (редко в 3-5 лет). Вначале преобладают симптомы функциональных нарушений со стороны ЦНС и вегетативной нервной системы (потливость, нарушение сна, пугливость и др.). затем появляются рахитические костные нарушения, несмотря на профилактику.

Для лечения 1 типа используется кальцитриол или альфакальцидол. При 2 типе витамин D-зависимого рахита эффективного лечения нет. Изучается эффект интермиттирующего (ночного) введения кальция (инфузионно).

### **Гипофосфатемические типы рахита**

Наиболее частый дефект канальцевого транспорта – это **X-сцепленный гипофосфатемический рахит**. Это заболевание сопровождается низким уровнем  $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D, который означает беспорядочный ответ почечной  $1$ -альфагидроксилазы на сигнал низкого содержания фосфата. При лечении необходимы как витамин D, так и фосфатные добавки. Дефект не присущ собственно почкам, а зависит от циркулирующих гуморальных факторов (которые не относятся к ПТГ). Ген, ответственный за это заболевание (PHEX) был выделен позиционным клонированием Xp22.1 (hup locus). Было установлено, что этот гормональный фактор может быть тем же, который ответственен за онкогенную гипофосфатемическую остеомалицию –

приобретенное расстройство, которое характеризуется почечной потерей фосфатов и мышечной слабостью, и наблюдается при опухолях мезенхимального происхождения.

У мальчиков протекает тяжелее, чем у девочек. Заболевание проявляется у детей в 1-2 года, но может начаться в более старшем возрасте. *Основными проявлениями болезни* служат задержка роста и выраженные прогрессирующие деформации скелета, особенно нижних конечностей (по варусному типу, О-образные искривления), что сопровождается нарушением походки ребенка («утиная походка»); значительная болезненность костей и мышц. Мышечная гипотония нехарактерна. Легкая форма заболевания у девочек проявляется только задержкой роста и гипофосфатемией. Иногда заболевание у ребенка проходит без лечения, но возобновляется во взрослом возрасте, например во время беременности и лактации. *Биохимические признаки:* гипофосфатемия, нормокальциемия, 25(OH)D и ПТГ нормальные. Уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в сыворотке нормальный или понижен.

*Лечение.* Применяют пероральные препараты фосфатов: нейтральный фосфат 1-4 г/день, разделенный на 4-6 доз (раствор Joulies). Альфакальцидол 25-50 нг/кг в день (максимальная доза 2 мкг в день) 1 раз в день до улучшения. Клинико-лабораторные проявления и принципы лечения гипофосфатемического рахита в составе синдрома Фанкони идентичны изолированной форме X-сцепленного рахита.

**Аутосомно-доминантный вариант гипофосфатемического рахита** – очень редкое заболевание. Причина – мутация гена FGF-23.

*Лабораторные показатели:* кальций нормальный, фосфат низкий, ПТГ нормальный, 25(OH)D нормальный, 1,25(OH)<sub>2</sub>D непропорционально нормальный. По лечению опыта нет.

**Аутосомно-рецессивный гиперкальциурический и гипофосфатемический рахит** связан с мутацией Na-фосфатного транспортера (SLC34A3).

*Лабораторные показатели:* кальций нормальный, фосфат низкий, ПТГ низкий, 25(OH)D нормальный, 1,25(OH)<sub>2</sub>D высокий (в отличие от X-сцепленного рахита).

*Лечение.* Используют только препараты фосфора перорально.

## 16.5. ДРУГИЕ КАНАЛЬЦЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ

### Ренальная глюкозурия.

*1. Тип А* – аутосомно – доминантное наследование. Характерно снижение почечного порога для реабсорбции глюкозы. Отмечается потеря глюкозы с мочой до 2-30 г/сут. В крови сахар в нормальных пределах.

*2. Тип В* – аутосомно – рецессивное наследование. Глюкозурия умеренная. В крови сахар в норме. Наблюдается при синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Клиника* – слабость, может быть некоторое увеличение диуреза. Жажда наблюдается редко. Чаще глюкозурию выявляют случайно.

*Диагноз* основан на выявлении глюкозы в моче при нормальном ее уровне в крови. Необходимы повторные исследования, необходимо исключение влияния лекарств и некоторых состояний (беременность). Есть наблюдения, когда в части случаев у больных в последующем диагностируют сахарный диабет, поэтому важно проведение повторных исследований в моче и крови.

*Лечение* не требуется. Необходимо потреблять достаточное количество жидкости, глюкозы для восполнения их потерь.

### **Аминоацидурии.**

Различают три формы наследственных аминоацидурий (табл. 16.2).

Таблица 16.2 . Классификация наследственных аминоацидурий

| <b>Основные категории</b>      | <b>Формы</b>                                                                                       | <b>Связанные аминокислоты</b>                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кислые аминокислоты            | Кислотная аминоацидурия                                                                            | Глутамат, аспартат                                                                                                                                                                        |
| Основные аминокислоты и цистин | Цистинурия<br>Непереносимость лизинурического белка<br>Изолированная цистинурия<br>Лизинурия       | Цистин, лизин, аргинин, орнитин<br>Лизин, аргинин, орнитин<br><br>Цистин<br><br>Лизин                                                                                                     |
| Нейтральные аминокислоты       | Болезнь Хартнупа<br><br>«Синдром голубых пеленок»<br>Иминоглицинурия<br>Глицинурия<br>Метионинурия | Аланин, аспарагин, глутамин, гистидин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, серин, треонин, триптофан, тирозин, валин<br>Триптофан<br><br>Глицин, пролин, гидроксипролин<br>Глицин<br>Метионин |

Практическое значение имеют первичные тубулопатии с основной аминоацидурией и ведущим синдромом нефролитиаза. Среди них наиболее частым по встречаемости является цистинурия.

**Цистинурия.** Заболевание генетически детерминировано, передается по аутосомно-рецессивному типу. Частота 1:7000 новорожденных. Цистиновые камни в почках обнаруживаются примерно у 2% взрослых и у 10% детей, больных мочекаменной болезнью. Чаще страдают лица мужского пола.

*Патогенез.* При цистинурии имеет место дефект апикального транспорта как основных аминокислот (лизина, аргинина, орнитина), так и цистина, не только в почках, но и в кишечнике.

*Клиника.* Клиническая симптоматика у гомозигот и гетерозигот различна. У гомозигот заболевание может проявляться уже на первом году жизни в виде отставания в физическом развитии, связанного с постоянной потерей таких незаменимых аминокислот, как аргинин и лизин, и признаками инфекции мочевой системы. У детей наблюдаются нарушение мочеиспускания, интоксикация, повышение температуры. В моче часто определяются гематурия, лейкоцитурия и протеинурия. Уролитиаз, нередко с характерными приступами почечной колики, обычно формируется к 3-5 годам, но может выявляться и раньше. У гетерозигот, особенно у девочек, заболевание в начале протекает бессимптомно. Его можно заподозрить при обнаружении кристаллов цистина в моче, нередко выявляется микрогематурия.

При всех формах цистинурии наблюдается *повышенное выделение цистина с мочой*. Выведение цистина с мочой у больных цистинурией в 2-4 раза больше, чем в норме, и составляет 250 мг на 1 г креатинина. Цистин является малорастворимой аминокислотой и поэтому при высокой концентрации цистина в моче, особенно в условиях кислой реакции мочи, легко образуются кристаллы, формирующие в последующем цистиновые камни. Для цистинурии характерно наличие повторных, множественных камней, с формированием «коралловидных» камней, иногда выделение камней и его фрагментов с мочой.

*Диагноз* основывается на исследовании состава камней, выявлении цистиновых кристаллов в моче и клинике уролитиаза.

*Лечение* должно быть направлено на снижение количества нерастворимого цистина в организме.

Важным является *ощелачивание мочи* и увеличение приема жидкости с целью предупреждения кристаллизации цистина, для чего используются щелочные минеральные воды (до  $\text{pH} > 7,5$ ), натрия гидрокарбонат, блемарен, уралит, цитратные смеси. Необходимо учесть, что очень трудно достичь  $\text{pH} > 7,5$ . В последние годы у детей все чаще стали применять локальную литотрипсию. Необходимо отметить, что при всех видах терапии, у больных с цистинурией возможно рецидивирование цистиновых камней. При выявлении у детей признаков инфекции мочевой системы назначается соответствующая терапия.

*Прогноз.* У детей с цистинурией, особенно осложненной уролитиазом, может развиваться ХБП.

## **Синдром Фанкони**

Синдром Фанкони — тяжелая генерализованная тубулопатия проксимального типа, проявляющаяся картиной почечного канальцевого ацидоза (проксимального типа), остеодистрофией, почечной глюкозурией, гиперфосфатурией и гипофосфатемией, полиурией, аминоацидурией, протеинурией тубулярного типа, повышением клиренса мочевой кислоты с

уменьшением ее содержания в крови: отмечают также снижение в крови содержания натрия, калия, кальция.

Различают *первичный синдром, или болезнь Фанкони* (болезнь де Тони – Дебре - Фанкони), - наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, что встречается крайне редко, и *вторичный синдром Фанкони*, к развитию которого могут привести цистиноз, галактоземия, гепатоцеребральная дистрофия, отравление солями тяжелых металлов, тетрациклинами с истекшим сроком реализации, а также миелома, лимфогранулематоз, злокачественные новообразования яичников, печени, легких.

*Патогенез первичного синдрома Фанкони:* Основное звено патогенеза: митохондриальный ферментативный дефект в цикле Кребса, ферментная тубулопатия, характеризующаяся нарушением реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов в канальцах почек. Потеря фосфора ведет к развитию рахита, а у детей старшего возраста и взрослых к остеомалации.

*Клинические проявления* обусловлены сочетанным нарушением функций проксимальных канальцев (РТА, гипофосфатемический рахит, глюкозурия, аминоацидурия) и их последствий.

Вследствие снижения тубулярных функций почек развиваются полиурия, полидипсия, нарастающая дегидратация, склонность к гипертермии, признаки гипокалиемии (мышечная гипотония, адинамия, артериальная гипотензия, изменения на ЭКГ), деформация костей, переломы.

*Синдром рахитоподобных костных изменений* развивается у детей старше 1 года – искривление длинных трубчатых костей, спонтанные переломы, кифоз, кифосколиоз, остеопороз различной степени выраженности.

*Лабораторные изменения:*

- анализ мочи – глюкозурия, генерализованная аминоацидурия, фосфатурия, повышенная экскреция бикарбонатов;

- биохимическое исследование крови – гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, нормальный уровень кальция, либо умеренная гипокальциемия, повышенный уровень щелочной фосфатазы, гипогликемия, гиперхлоремический ацидоз, повышение ПТГ;

Диагноз основан на выявлении клинических и лабораторных признаков тубулопатии. Необходимо исключить причины вторичных форм синдрома Фанкони, что встречается значительно чаще.

## **Цистиноз**

*Цистиноз* – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого является *мутация в гене CTNS* (17p13), кодирующем лизосомальный переносчик цистина – цистинозин. В результате имеет место дефект лизосомального транспорта цистина. При этом заболевании в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и

отложение его кристаллов, но цистинурия нехарактерна. При цистинозе гистопатологически выявляется атрофия клеток проксимальных канальцев с их деформацией по типу «лебединой» шеи. Весьма характерно повреждение подоцитов, приобретающих вид многоядерных гигантских клеток. В подоцитах и интерстициальных клетках отмечается отложение кристаллов цистина [6].

*Клинические проявления.* Симптомы цистиноза развиваются постепенно. Как правило, в первые 3-6 месяцев жизни клинические проявления болезни отсутствуют. К 6-12 месяцам появляются такие неспецифические симптомы, как анорексия, рвота, полиурия и запоры. Возможно развитие эпизодов лихорадки с признаками дегидратации. Существенно уменьшается прибавка в весе и росте, прогрессирующая в дальнейшем. Поражение почек обычно манифестирует клиникой синдрома Фанкони (Де Тони-Дебре-Фанкони) к 1-му году жизни. У пациентов отмечается потеря жидкости и электролитов, аминоацидурия, низкомолекулярная протеинурия, нормогликемическая глюкозурия, фосфатурия, гиперкальциурия и гиперхлоремический ацидоз. В дальнейшем в отсутствие специфической терапии отмечается прогрессирующая потеря гломерулярной функции и развитие ХПН в 7-12 лет.

Диурез может быть столь значительным, что у некоторых больных на начальном этапе предполагается наличие несахарного диабета. У некоторых детей значительная экскреция кальция и фосфатов приводит к медуллярному нефрокальцинозу. У многих, хотя и не у всех, пациентов развивается гипофосфатемический рахит с высокой экскрецией фосфатов. При развитии гиперкальциурической гипокальциемии возможно возникновение тетании. Гипокалиемия (в ряде случаев ниже 2,0 ммоль/л) может приводить к нарушениям сердечной проводимости. Карнитин также теряется при синдроме Фанкони, что может быть причиной мышечной слабости.

Характерно развитие полиэндокринопатии с нарушением функции щитовидной, поджелудочной, половых желез. Цистиноз поражает многие железы, в связи с чем у пациентов нарушаются потоотделение, продукция слезной жидкости, саливации, что делает их склонными к развитию гипертермии, сухости глаз, рвоте. У больных при развитии почечной недостаточности может отмечаться анемия.

*Ранними и патогномоничными проявлениями болезни являются отложения кристаллов в роговице и конъюнктиве.* Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 месяцев и выявляются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых, опалесцирующих помутнений.

*Диагноз* цистиноза подтверждается определением высокого уровня цистина в гранулоцитах – отношение концентрации цистина к концентрации белка более 0,5 нмоль/мг белка. *Для верификации цистиноза считается достаточным выявление кристаллов в роговице у пациента с синдромом Фанкони.* С другой стороны, отсутствие кристаллической кератопатии не позволяет исключать цистиноз, особенно у младенцев. Ранний диагноз может быть установлен и с помощью молекулярно-генетического исследования [13].

*Лечение* цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию тубулярных потерь бикарбоната, воды, калия, натрия, фосфата под контролем их уровней в плазме. Назначаются препараты витамина D для лечения рахита, L-тироксин для коррекции гипотиреоза, L-карнитин до 50 мг/кг. При задержке роста – препараты рекомбинантного гормона роста.

**Цистеамин** (HS-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) – единственное вещество, доказавшее *in vitro* и *in vivo* свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистеамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы цистеина и затем соединяется с одной из них с помощью дисульфидной связи. Образующиеся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются в цистинозине для выхода из лизосомы. Цистеамин производится в виде битартрата (коммерческое название препарата Цистагон). Лечение должно начинаться сразу после подтверждения диагноза (А.Н. Цыгин, 2010). Своевременная терапия цистеамином доказала свою эффективность в плане замедления снижения почечных функций и улучшения роста у детей с цистинозом в додиализную стадию. Оральная терапия цистеамином не приводит к растворению кристаллов в роговице. Этого эффекта можно достичь применением содержащих цистеамин глазных капель.

Цистиноз в стадии терминальной уремии не представляет какой-либо специальной проблемы в плане выбора способа замещения функции почек. В этих обстоятельствах применяются и гемодиализ, и перитонеальный диализ, но методом выбора, как и при других вариантах конечной стадии болезни почек в детском возрасте, является трансплантация почки. В трансплантате никогда не рецидивирует синдром Фанкони. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, т. к. это заболевание у них никогда не развивается. Лечение цистеамином после трансплантации почки продолжается для воздействия на экстраренальные проявления цистиноза.

Ниже приведены другие генетические заболевания, сопровождающиеся синдромом Фанкони

**Болезнь Дента** (врожденный синдром Фанкони с нефрокальцинозом и уролитиазом). *Мутация гена* почечного вольтаж-зависимого хлоридного канала **CLCN5 на хромосоме Xp11.22**. Экспрессия гена - проксимальные каналцы, толстая восходящая часть петли, клетки собирательных каналцев.

*Клинические проявления разнообразные:* гиперкальциурия, медуллярный нефрокальциноз/нефролитиаз, низкомолекулярная протеинурия, рахит и прогрессирующее снижение почечных функций

*Лечение:* Цитрат калия, гипотиазид.

### ***Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу у детей***

Синдром Лоу – редкое заболевание, болеют только мальчики, наследуется Х-сцепленным рецессивным путем. Ген синдрома Лоу (OCRL 1) картирован на

длинном плече X-хромосомы (Xq25-q26). Возраст диагностирования от 1 месяца до 19-22 лет.

*Патогенез.* Установлено, что заболевание связано с врожденным нарушением метаболизма инозитного фосфата. Выявлено 11 различных мутаций.

*При патологоанатомическом исследовании обнаруживают:* демиелинизацию нервных волокон, глиоз, нарушение слоистости коры и кистозное поражение мозга (на МРТ).

*Клиника.* Клинические симптомы полиморфны и связаны с почечными, неврологическими, глазными нарушениями. Во внешнем виде больных чаще всего можно отметить светлую кожу, синий цвет глаз, голубые склеры. Обращают на себя внимание большие уши, седловидный нос. Характерны генерализованная гипотония мышц, рахитические изменения костей скелета, резкое отставание в физическом развитии, приступы гипертермии.

Характерный симптом заболевания - умственная отсталость различной степени выраженности, иногда нормальный интеллект, но с неумением правильно вести себя, упрямством, вспышками гнева.

*Изменения со стороны глаз.* Синдром Лоу следует заподозрить у всех мальчиков с врожденной катарактой. В 90-100% случаев болезни диагностируют двустороннюю или одностороннюю врожденную катаракту, на втором месте по частоте выявления стоит глаукома. Нередко можно встретить их сочетание, косоглазие, нистагм.

*Почечные проявления:* генерализованная гипераминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, кальциурия, гипофосфатемический рахит, гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией обусловлены проксимальной тубулопатией по типу синдрома Фанкони. Почечная недостаточность развивается во взрослом возрасте.

## **Нефрогенный сахарный диабет**

**Нефрогенный несахарный диабет (ННД)** – заболевание, обусловленное снижением или отсутствием чувствительности к АДГ дистальных почечных канальцев. Выделяют врожденную и приобретенную формы. При врожденной ННД происходит мутации некоторых генов (V2R, AQP2, транспортера мочевины UT-B) и, как следствие, дефект V2-рецепторов собирательных трубочек почек или нарушение активации аденилатциклазы и образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках дистальных почечных канальцев. В связи с этим сигнал АДГ не транслируется на органеллы клеток.

Чаще встречается врожденный нефрогенный несахарный диабет типа I, который наследуется *X-сцепленно*, поэтому пенетрантность дефектного гена у мальчиков полная. Женщины являются носителями. В основе заболевания -

нечувствительность рецепторов дистальных канальцев и собирательных трубочек к вазопрессину.

*Ген, ответственный за болезнь, идентифицирован в сегменте Xq28 – в том же локусе, где расположен ген рецептора АДГ типа V2R.* Этиологическую роль этого гена подтверждают его мутации, выявленные у больных с врожденным ННД типа I. Реже встречается **нефрогенный несахарный диабет типа II**, наследуемый аутосомно-рецессивным путем. При этом обнаруживают мутации гена, кодирующего аквапорин-2 – белок водных каналов собирательных трубочек [6].

*Клинические проявления.* У новорожденных и грудных детей в клинической картине отмечаются беспокойство, повышение температуры тела, проходящие после приема жидкости. Возможно развитие сильного обезвоживания водodefицитного типа, гипернатриемией, лихорадкой, которые при отсутствии лечения могут привести к летальному исходу. Пациенты выделяют большой объем разовой и суточной гипоосмотической мочи с низкой относительной плотностью. Количество выпиваемой и выделяемой жидкости, в зависимости от возраста детей, достигает 3–17 литров. К частым проявлениям заболевания относятся ночное и дневное недержание мочи, запор, снижение пото- и слюноотделения. Эти дети эмоционально лабильны, раздражительны, у них отмечается снижение памяти и внимания, рассеянность, неугомонность или заторможенность, астеноневротический синдром, задержка физического и нередко умственного развития. Больные заинтересованы только в питье, но не в еде. Постоянная жажда и полиурия определяют поведенческий стереотип – у детей с ННД доминирует стремление к утолению жажды и мочеиспусканию.

У детей постарше, несмотря на полиурию и полидипсию, состояние сохраняется стабильным, так как они способны самостоятельно регулировать прием жидкости. СКФ не снижена. При экскреторной урографии выявляют расширение мочеточников и мочевого пузыря из-за постоянного переполнения мочой. У девочек-гетерозигот по мутантному гену врожденного ННД типа I отмечается только небольшое снижение концентрационной способности почек, но при аномальной инактивации второй X-хромосомы имеются все проявления заболевания.

*Диагностика.* Диагноз несахарного диабета устанавливается на основании наличия:

- выраженной полиурии, полидипсии;
- постоянно низкого удельного веса (1000–1005);
- низкой осмоляльности мочи – менее 200 мОсмоль/кг при повышенной осмоляльности плазмы;
- нормального или незначительного повышенного содержания АДГ в плазме;
- повышенного гематокрита, как следствие внутрисосудистой нехватки воды;
- гипернатриемии при обезвоживании.

Для подтверждения диагноза несахарного диабета, а также определения его формы используются специфические пробы.

- Проба с сухоядением (концентрационный тест) - при исключении жидкости из пищи и увеличении осмолярности плазмы удельный вес мочи при несахарном диабете остается низким. Этот тест следует проводить в условиях стационара и его продолжительность не должна превышать 6 ч. Никогда не следует проводить тест с ограничением жидкости в присутствии гипернатриемии. У детей раннего возраста в связи с плохой переносимостью пробу проводить нельзя.
- В настоящее время эта проба заменяется тестом с ДДАВП (деамино-D-аргинин вазопрессин, десмопрессин). Десмопрессин назначается в дозе 20 мкг интраназально и в течение следующих 6 часов собирается моча. Должны регистрировать время и объем каждой порции мочи. После его введения у больных с гипоталамическим несахарным диабетом повышается удельный вес мочи и наблюдается уменьшение ее объема, а при нефрогенной форме параметры мочи практически не меняются.

При выявлении центральной или идиопатической формы несахарного диабета необходимо провести ряд дополнительных исследований, в первую очередь для исключения опухолевого процесса: рентгенографию черепа и турецкого седла, компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, эхоэнцефалографию, консультацию окулиста, невропатолога, нейрохирурга.

*Дифференциальный диагноз.* Следует дифференцировать несахарный диабет и заболевания, сопровождающиеся полидипсией и полиурией (психогенная полидипсия, сахарный диабет, почечная недостаточность, нефронофтиз Фанкони, почечный канальцевый ацидоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм).

*При психогенной (первичной) полидипсии* клиника и лабораторные данные совпадают с таковыми несахарного диабета. Проба с сухоядением позволяет дифференцировать эти заболевания: при психогенной полидипсии диурез уменьшается, удельный вес мочи повышается, общее состояние больных не страдает. *При несахарном диабете* диурез и удельный вес мочи существенно не меняются, нарастают симптомы дегидратации [6, 13].

*Для сахарного диабета* характерны менее выраженные полиурия и полидипсия, чаще не превышающие 3-4 л в сутки, высокий удельный вес мочи, глюкозурия, повышение сахара в крови.

*Лечение.* Цель лечения – восполнение потерь жидкости и калорий. Снизить осмотическую нагрузку. У грудных детей, как правило, достаточно вскармливания грудным молоком или гипоосмолярными смесями и обильного питья. Жидкость давать каждые 1-2 часа днем, иногда чаще по требованию ребенка и 3 раза ночью до тех пор, пока ребенок сможет сам удовлетворять потребность в воде.

Лекарственная терапия. Лечение нефрогенного несахарного диабета заключается в назначении *тиазидных диуретиков*, которые при несахарном диабете обладают парадоксальным эффектом – усиливают реабсорбцию воды в проксимальной части нефрона и угнетают активность центра жажды. Тиазиды препятствуют максимальному разведению мочи. Кроме того, уменьшая содержание натрия в организме, они снижают объем внеклеточной жидкости, увеличивая реабсорбцию соли и воды в проксимальных канальцах. В результате у больных несахарным диабетом повышается осмолярность мочи и пропорционально снижается ее объем. Тиазидные диуретики при нефрогенном несахарном диабете можно сочетать с калийсберегающими диуретиками (амилорид), которые, действуя на дистальную часть почечных канальцев, усиливают выведение ионов натрия и уменьшают выведение ионов калия.

У больных, не ответивших на низконатриевую диету и тиазиды можно назначить *нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин)*, ингибируя синтез простагландинов, которые уменьшают объем и увеличивают осмотическое давление мочи. Необходимо помнить о побочных эффектах препарата.

Препараты *вазопрессина* при почечном несахарном диабете не используются! Во время интеркуррентных заболеваний или операций для внутривенных вливаний используется 5% глюкоза без физиологического раствора.

## Контрольные тесты по главе 16

1. У 4 летнего ребенка жалобы на боли в конечностях. При обследовании выявлена гипокалиемия и рН крови был 7,27. УЗИ почек – нефрокальциноз. Кровь и моча без воспалительных изменений. При повторных анализах мочи рН мочи 7-7,5. Какой наиболее вероятный диагноз у этого ребенка?

- 1) диабетический кетоацидоз
- 2) инфекция мочевой системы
- 3) мочекаменная болезнь
- 4) дистальный тубулярный ацидоз
- 5) тубуло-интерстициальный нефрит

2. Мальчик 4 лет. Жалобы на прием жидкости в большом количестве и частое обильное мочеиспускание, иногда с повышением температуры, рвотой. При осмотре – резкое отставание в физическом развитии, гипотрофия, признаки обезвоживания: кожа сухая, тургор тканей снижен. Жажда, полиурия(суточный диурез до 5 л). Кровь: Hb – 115 г/л, Ht 50. Биохимия: натрий 148 ммоль/л, К 4,9 ммоль/л, Ca<sup>2+</sup> 1,2 ммоль/л, Р 1,5 ммоль/л. ОАМ: относительная плотность 1002, сахара и других изменений нет. УЗИ почек – двусторонний гидронефроз. Какой наиболее вероятный диагноз?

- 1) сахарный диабет
- 2) фосфат-диабет

- 3) синдром Фанкони
- 4) синдром Барттера
- 5) нефрогенный несахарный диабет

3. В детское реанимационное отделение поступил 10-месячный ребенок с предварительным диагнозом «острая кишечная инфекция?» или «ферментопатия?». Показан нефрологу. При осмотре выявлена гипотрофия, сухость кожи, полидипсия, полиурия, рвота. ОАК и ОАМ без изменений. АД в норме, отеков нет. В крови: Na-121ммоль/л, K-2,2, Cl-81ммоль/л, Mg-в норме. При исследовании КЩС выявлен алкалоз (рН 7,42, HCO<sub>3</sub>-36 ммоль/л ). Какой диагноз наиболее вероятен?
- 1) острая кишечная инфекция, эксикоз
  - 2) синдром Гительмана
  - 3) несахарный диабет
  - 4) синдром Барттера
  - 5) целиакия
4. Ребенок 1,5 года, отстает в физическом развитии. Х-образное искривление нижних конечностей. Другие изменения не выявлены. ОАК и ОАМ в норме. Для дифференциальной диагностики различных типов рахита какие исследования являются первоочередными?
- 1) натрий, калий,
  - 2) фосфор, витамин Д
  - 3) глюкоза, аминокислоты
  - 4) белок, креатинин
  - 5) кислотно-щелочное равновесие

## ГЛАВА 17. ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП) - синдром, который развивается вследствие быстрого (часы-дни) снижения скорости клубочковой фильтрации, приводящего к накоплению азотистых (мочевины, креатинина) и неазотистых продуктов метаболизма (с нарушением электролитов, кислотно-щелочного равновесия, объема жидкости), экскретируемых почками.

ОПП – мультидисциплинарная проблема, так как причины ее разнообразны и встречается в практике любого врача. Оно весьма часто развивается при критических состояниях в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и является независимым фактором смерти. Особую озабоченность вызывает растущая летальность от ОПП, несмотря на значительный прогресс медицинской науки и практики, которая на протяжении последних трех десятилетий практически не изменилась. Особенно высокие показатели смертности (до 50-70%) наблюдаются среди больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Поэтому возникла необходимость разработки объективных методов определения стадий развития ОПП для ранней оценки факторов риска. Предложению нового термина ОПП вместо известного термина «острая почечная недостаточность (ОПН)» предшествовала работа специальных групп ADQI (Acute Dialysis Qualite Initiative – Инициатива по улучшению качества острого диализа) и затем AKIN (Acute Kidney Injury Network – Группа по изучению острого почечного повреждения). Исследования были инициированы в 2000-году Американским обществом нефрологов и Обществом специалистов интенсивной терапии. Новая концепция ОПП рассматривает проблему ОПН шире, начиная со стадии рисков, начала повреждения почек, когда возможность обратимости процесса гораздо выше, чем при развитии стадии недостаточности, часто требующей перевода на ЗПТ.

### 17.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

В 2004 г. ADQI предложена концепция «острого почечного повреждения» (ОПП), заменившая термин «острая почечная недостаточность» и классификация, получившая название RIFLE по первым буквам каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная хроническая почечная недостаточность (End stage renal disease) (табл. 17.1). Доказано, что критериями диагностики ОПП являются два простых критерия – креатинин и диурез.

Таблица 17.1.Классификация ОПП по классам RIFLE (ADQI, 2004)

| Классы | Критерии по клубочковой фильтрации | Критерии по диурезу |
|--------|------------------------------------|---------------------|
|--------|------------------------------------|---------------------|

|                                       |                                                                                                   |                                               |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Риск                                  | ↑ Кр.сыв.* в 1,5 раза или ↓ КФ** на 25%                                                           | <0,5 мл/кг/час ≥6 часов                       |
| Повреждение                           | ↑ Кр.сыв. в 2 раза или ↓ КФ на 50%                                                                | <0,5 мл/кг/час ≥12 часов                      |
| Недостаточность                       | ↑ Кр.сыв. в 3 раза или ↓ КФ на 75% или Кр.сыв. ≥354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л | <0,3 мл/кг/час ≥24 часов или анурия ≥12 часов |
| Потеря почечной функции               | Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель                                             |                                               |
| Терминальная почечная недостаточность | тХПН >3 мес                                                                                       |                                               |

Кр.сыв.\*- креатинин сыворотки крови, КФ\*\*- клубочковая фильтрация

Новое определение ОПН предложено не только для нефролога и intensivиста, но и для врачей, встречающихся с ОПН не ежедневно. От того, насколько будут знакомы эти врачи с критериями ОПН, будут зависеть положительные стороны новой классификации. Критерии ОПН настораживает врача на предмет возможного ОПН, помогают вовремя его диагностировать, включая его неолигурический вариант. Развитие ОПН может произойти за 1-7 суток и уровень креатинина повыситься в 1,5 раза и выше. Из классификации следует, что почечная дисфункция, существующая даже более месяца, может рассматриваться как «острая». Шкала RIFLE позволяет определить временную грань между ОПН и ХБП. ОПН присутствует менее 3 месяцев. Исследования, проведенные у детей чуть позже, показали почти одинаковое значение выбранных критериев для ОПН в детском возрасте [17].

Исследовательская группа AKIN внесла дополнение, учитывая возможность быстрого (в течение менее чем 48 часов) снижения функции почек, предложила как ориентир – абсолютный прирост креатинина за это время на ≥26,5 мкмоль/л.

Таким образом, по «Практическим Клиническим рекомендациям по ОПН» KDIGO, опубликованным в марте 2012г, ОПН определяется как:

- повышение Кр.сыв. на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или
- повышение Кр.сыв. до ≥1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи <0,5 мл/кг/час за 6 часов

Следует помнить, что ОПН может развиваться на фоне ранее существовавшей ХБП. Поэтому согласно Практическим Рекомендациям KDIGO (2012), пациенты с ОПН должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПН или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП.

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими рекомендациями K/DOQI по ведению ХБП.

- Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития ХБП, и его следует вести в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI».

Пациенты с риском развития ОПП должны наблюдаться с тщательным контролем Кр.сыв. и объема мочи. Ведение их зависит от предрасполагающих факторов. В первую очередь пациенты должны обследоваться для выявления обратимых причин ОПП, что позволит незамедлительно устранить эти факторы (например, постренальные).

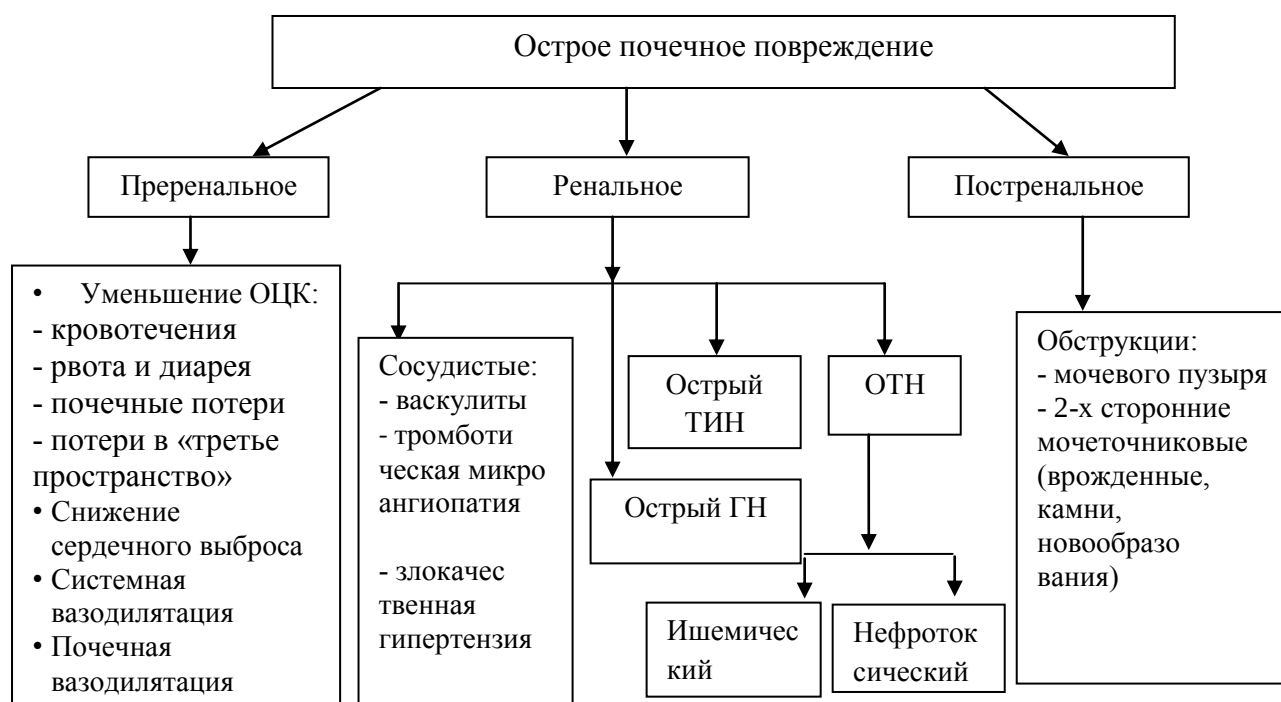
С учетом работы двух групп (ADQI и AKIN) стратификация стадий ОПП по KDIGO рекомендуется по следующим критериям:

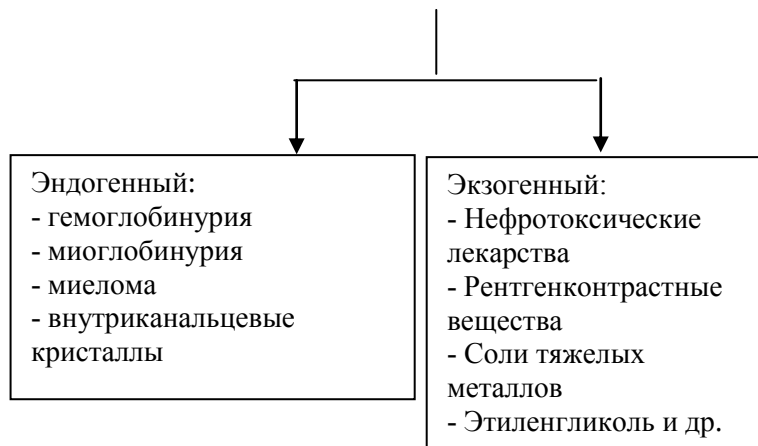
Таблица 17.2. Стадии ОПП (KDIGO, 2012)

| Стадии | Креатинин плазмы                                                                                                                                                                           | Объем выделяющейся мочи                                                 |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1      | В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на 0,3 мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л).                                                                                                          | $<0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов                                          |
| 2      | В 2,0-2,9 раза выше исходного.                                                                                                                                                             | $<0,5$ мл/кг/час за $\geq 12$ часов                                     |
| 3      | В 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало ЗПТ или у пациентов $<18$ лет, снижение расчетной СКФ до $<35$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> . | $<0,3$ мл/кг/час за $\geq 24$ часа или анурия в течение $\geq 12$ часов |

## ПРИЧИНЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

По основному механизму развития ОПП разделяется на 3 группы: преренальное, ренальное и постренальное. К их развитию могут привести множество причин (рис. 17.1).

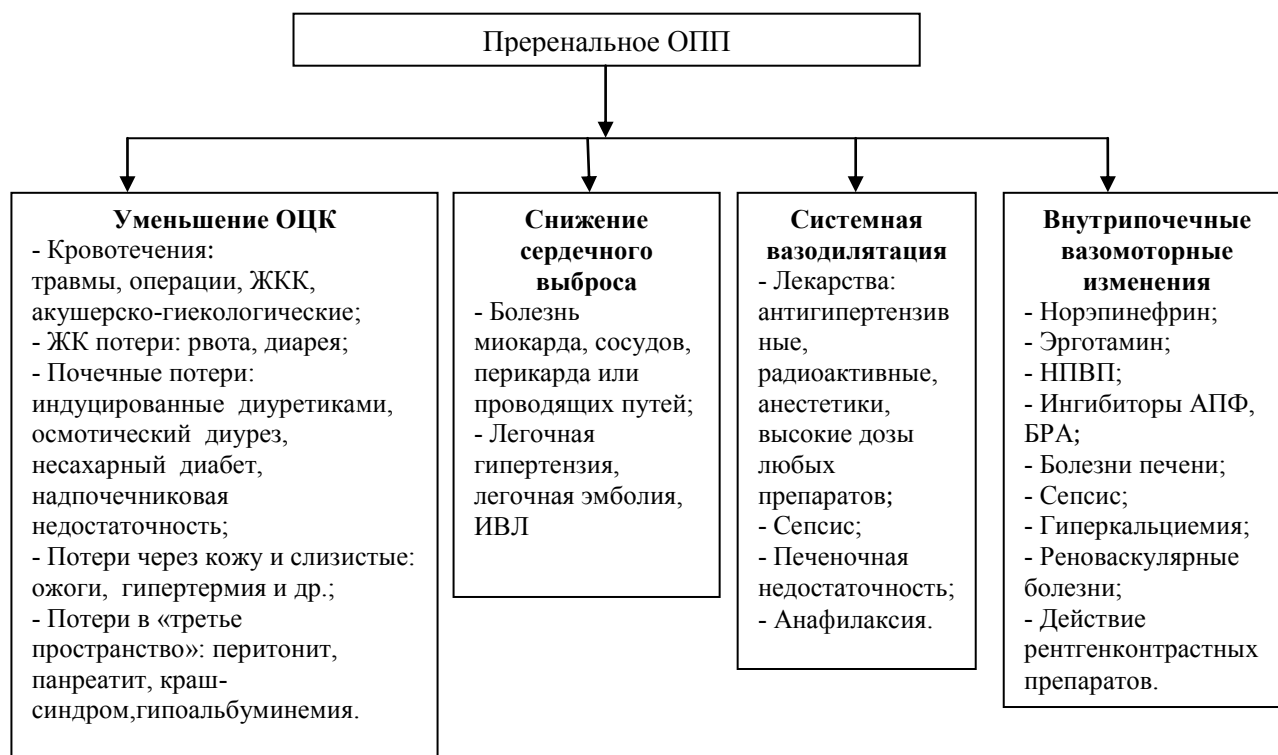




**Рисунок 17.1.** Классификация основных причин ОПП (Томилина Н.А., Подкорытова О.Л., 2009 г.).

### Преренальные причины

Преренальные причины обуславливают большинство случаев ОПП. Они составляют преобладающую часть (50-60%) ОПП. Спектр причин ОПП в развитых странах за последние десятилетия изменился в связи с внедрением новых диагностических и терапевтических мероприятий (т.н. «госпитальное» ОПП). В последние 30 лет увеличилась доля случаев тяжелого ОПП, нуждающихся в диализной терапии. Преренальное ОПП может возникать у пациентов с гиповолемией (уменьшение объема циркулирующей крови - ОЦК) или нормо-гиперволемией (недостаточное наполнение артерий) (рис. 17.2).



**Рисунок 17.2.** Причины преренального острого почечного повреждения (Томилина Н.А., Подкорытова О.Л., 2009 г.).

**Истинное уменьшение ОЦК или гиповолемия** развивается вследствие кровотечений, рвоты, диареи, при ожогах, усиленном диурезе после диуретиков, при осмотическом диурезе (глюкозурия), также состояниях с перераспределением объемов жидкости организма (секвестрация внеклеточной жидкости или потеря в «третье пространство»), возникающих при перитоните, панкреатите, нефротическом синдроме и других случаях, протекающих с тяжелой гипоальбуминемией, синдроме системного воспалительного ответа.

**Недостаточное наполнение артерий** – это состояние с нормальным или даже повышенным ОЦК, но когда циркуляторные факторы не в состоянии поддерживать адекватную перфузию почек. Такой вариант преренального ОПП развивается вторично у пациентов с заболеваниями сердца с уменьшением сердечного выброса.

Периферическая вазодилатация при сепсисе, печеночной недостаточности, анафилактическом шоке и вследствие действия антигипертензивных, анестетических препаратов может привести также к преренальной азотемии. Специфическая форма преренального ОПП – гепаторенальный синдром (ГРС), развивается у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Выделяют 2 типа. ГРС 1 типа наиболее тяжелый, развивается стремительно и без трансплантации печени смертность в течение 3 месяцев составляет 90% (Р. Шрайер, 2009). ГРС 2 типа развивается у пациентов с рефрактерным асцитом и прогрессирует медленно.

При внутривисцеральных гемодинамических нарушениях, развивающихся вследствие различных препаратов, преренальное ОПП возникает из-за двух воздействий: сужения афферентных артериол (преклубочковое воздействие) или расширения эфферентных артериол (постклубочковое воздействие).

При преренальном ОПП снижение клубочковой фильтрации не сопровождается структурными или клеточными повреждениями почек. Преренальное ОПП обратимо при разрешении состояний, которые привели к гипоперфузии почек.

## **Ренальное острое почечное повреждение**

Ренальное острое почечное повреждение развивается на фоне нарушений внутри самой почки. Причинами ренального ОПП могут быть сосудистые, клубочковые, интерстициальные или канальцевые нарушения, а также они могут быть первичными или вторичными на фоне системных заболеваний. Течение ОПП в этих случаях не зависит от внепочечных факторов (например, коррекция гиповолемии, устранение обструкции и т.д.).

### **Сосудистые причины**

**К поражениям сосудов крупного и среднего калибра относятся:**

- окклюзия почечных артерий (тромбозы, эмболии, пережатие во время операции);
- прием иАПФ при наличии 2-сторонних реноваскулярных заболеваний;
- холестериновые эмболии;

- тромбоз почечных вен;
- узелковый периартериит.

**Заболевания с вовлечением мелких сосудов:**

- тромботическая микроангиопатия (ТМА) в виде гемолитико-уремического синдрома (ГУС) или тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП);
- атероэмболическая болезнь;
- почечный криз при склеродермии;
- злокачественная гипертензия;
- ТМА у беременных (ГУС, ТТП и HELLP-синдром – гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов).

**Клубочковые причины** или гломерулярные заболевания многочисленны. Часто ОПП может развиваться в дебюте гломерулонефрита. Азотемия, наблюдающаяся в составе нефритического синдрома у пациентов с острым постинфекционным нефритом (ОПИГН) быстро проходит. Но в ряде случаев при ОПИГН, также при других первичных и вторичных ГН (волчаночный, IgA-ГН, системные васкулиты, синдром Гудпасчера и др.) развиваются быстро прогрессирующие ГН с образованием полулуний в клубочках и быстрым ростом уровня креатинина.

**Интерстициальные причины.** Острым повреждением сопровождается острый интерстициальный нефрит или острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН). ОТИН чаще развивается на фоне гиперчувствительности к лекарственным препаратам, также может быть следствием инфекционных заболеваний (глава 13).

Более 100 препаратов может вызвать ОТИН. Наиболее частые из них: антибиотики, диуретики, НПВП, противосудорожные, аллопуринол. Инфекции, вызывающие ОТИН – бактериальные (стафилококки, стрептококки), вирусные (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра), туберкулез.

**Канальцевые причины.** Внезапное снижение СКФ может быть обусловлено повреждением проксимальных канальцев вследствие 2 причин: ишемии или воздействия нефротоксинов. Долгое время этот вид ОПП обозначали «острый тубулярный некроз (ОТН)». При этом гистологические изменения в виде некроза могут быть незначительными и могут преобладать отек, вакуолизация, потеря щеточной каймы и др.

Ишемический ОТН развивается после тех же причин, как при преренальном ОПП. Особенно часто ОТН может возникать после сепсиса или геморрагического шока.

Нефротоксический ОТН чаще развивается вследствие аминогликозидных антибиотиков, амфотерицина В и рентгенконтрастных веществ. Также токсический ОТН наблюдается при применении ацикловира, противоопухолевых препаратов (цисплатин), воздействии органических красителей (тетрахлорид углерода), этиленгликоля (антифриз).

Наряду с экзотоксинами ряд эндотоксинов могут поражать каналцы. Это – миоглобин (при рабдомиолизе), гемоглобин (при переливании несовместимой крови, при острой малярии) и мочева кислота (синдром лизиса опухоли или острая уратная нефропатия).

### **Постренальное ОПП**

Постренальное острое почечное повреждение развивается при нарушении оттока мочи вследствие обструкции мочевыводящих путей, обоих мочеточников, мочевого пузыря или уретры. У детей ОПП может возникать при:

- наличии врожденных аномалий (клапан задней уретры);
- обструкции мочевых путей камнями;
- обструкции опухолевым процессом.

К группе высокого риска постренального ОПП относятся пожилые мужчины, страдающие гипертрофией или раком предстательной железы. Причинами обструкции могут быть камни, сгустки крови, отторгающиеся некротизированные сосочки, опухоли, ретроперитонеальный фиброз, случайное повреждение мочеточников во время операции, стриктуры уретры.

В настоящее время различают 2 формы ОПП: внебольничное и госпитальное. Внебольничное ОПП чаще обусловлено прerenальными (70%) и постренальными (17%) причинами и общая смертность среди них составляет 15%. При госпитальном ОПП риск смерти выше. Около 40% госпитального ОПП обусловлено ОТН, 15% – лекарственными препаратами, 10% – рентгеноконтрастными препаратами, 5% – НПВП. ОПП в реанимационных отделениях развивается часто (76%) вследствие ОТН, а прerenальные причины минимальны (18%) (Р.Шрайер, 2009). ОТН среди реанимационных больных является одним из важных и многофакторных проявлений синдрома полиорганной недостаточности.

## **17.2. ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

В ответ на гипоперфузию через барорецепторы развиваются системные и внутрпочечные изменения (рис. 17.3).

**Системный ответ** на гипоперфузию почки:

- активация симпатической нервной системы;
- активация РААС;
- повышение активности вазопрессина.

Целью этих процессов является удержание кровяного давления и кровотока в жизненно важных органах. В результате этих изменений развиваются:

- вазоконстрикция;
- увеличение сердечного выброса и учащение сердечных сокращений;
- увеличение жажды и снижение потоотделения;

- задержка натрия и воды в почках.

### **Внутрипочечный ответ на гипоперфузию (почечная ауторегуляция):**

В начале клубочковая фильтрация поддерживается, несмотря на снижение системного артериального давления, внутриклубочковым давлением, обеспечиваемым балансом между дилатацией прегломерулярной афферентной артериолы (действие простагландинов и NO) и сужением эфферентной постгломерулярной артериолы (действие ангиотензина II). Если не происходит быстрого восстановления перфузии почки, это приводит к тяжелой ишемии почечной паренхимы и переходу преренального ОПП к паренхиматозному.

Снижение систолического АД ниже 80 мм.рт.ст. чревато снижением почечного кровотока и КФ. У некоторых категорий пациентов (пожилые, больные с гипертоническим нефросклерозом, диабетической нефропатией, лица, принимающие иАПФ/БРА) опасность снижения КФ возникает и при меньшей степени гипотензии, что следует учитывать при лечении у них АГ для профилактики ОПП.



**Рисунок 17.3.** Последовательность событий при преренальном ОПП  
(адаптировано из Schrier R.W.e.a, 2004)

### **Патофизиология острого тубулярного некроза**

Различают ишемический и токсический ОТН, патогенез которых во многом сходен. В обоих случаях в основе ОТН лежит острое падение КФ,

инициируемое тяжелым повреждением канальцевого эпителия. Наиболее часто ОТН имеет ишемическую природу и развивается при неэффективности лечения причин прerenального ОПП.

Различают 4 последовательные стадии в течении ишемического ОТН: начальную, стадии распространения, стабилизации и восстановления (рис. 4).



**Рисунок 17.4.** Клинические стадии ишемического ОТН (адаптировано из Т.А. Sutton, Ch.J. Fisher, B.A. Molitoris K.I., 2002; v 62, p. 1539).

Почечный кровоток неодинаков в разных зонах. В физиологических условиях, в соответствии с функциональными и энергетическими потребностями, наибольшее количество крови протекает в наружном корковом слое. Почечный кровоток снижается в направлении к внутреннему мозговому слою, где парциальное давление кислорода в 10-20 раз ниже, чем в корковом слое (10-20 мм.рт.ст. против 50-100 мм.рт.ст). Здесь локализуется прямой сегмент проксимального канальца ( $S_3$ ) и толстое восходящее колено петли Генле, которые при продолжающемся ОПП, в силу исходных физиологических особенностей кровоснабжения и высокой энергетической потребности испытывают гипоксию. Таким образом, основная локализация гипоксического повреждения в стадии распространения — юкста-медуллярная зона почки (отсроченное гипоксическое повреждение). **Повреждение и дисфункция эндотелия с микроциркуляторным застоем в юкста-медуллярной зоне — ключевой механизм продолжающегося снижения КФ в условиях почти восстановленной перфузии кортикальной зоны почки.** При ОТН происходит гибель эпителиальных клеток почечных канальцев, которые сливаются в

просвет и способны вызвать при этом полную их обструкцию. В результате возрастает внутреннее давление в канальце, что может привести к прекращению клубочковой фильтрации. Разбухшие канальцы также сдавливают расположенные рядом vasa recta, что усугубляет ишемию почечной ткани и ухудшает ее перфузию.

В патофизиологии ишемического ОПП основную роль играют *вазоактивные медиаторы и воспалительная реакция в микроциркуляторном русле и канальцах.*

#### **Действие гипоксии на кровеносные сосуды**

- Нарушение механизма регуляции тонуса сосудов – усиление вазоконстрикции ( $\uparrow$  эндотелина, ангиотензина II, тромбоксана  $A_2$ , симпатическая стимуляция) и снижение вазодилатации ( $\downarrow$  NO, простагличина и др.).
- Отек эндотелия, активация коагуляции со стазом крови и микротромбообразованием.
- Взаимодействие эндотелия с лейкоцитами, тромбоцитами, сосудистая обструкция  $\rightarrow$  воспалительный каскад в микроциркуляторном русле и интерстиции.

#### **Клеточные механизмы повреждения канальцев**

- $\uparrow$  продукции свободных радикалов кислорода.
- Повреждение липидов клеточных и митохондриальных мембран.
- $\downarrow$  количества АТФ и угнетение энергозависимого оттока кальция из клеток.
- Нарушение целостности F-актинового цитоскелета  $\rightarrow$  отделение клетки от базальной мембраны.
- Утрата полярности мембран, что нарушает транспорт в канальцах.
- Десквамация эпителия канальцев и обструкция канальцев.
- Обратное просачивание.
- Некроз и апоптоз клеток.

В начальной стадии ОТН снижение КФ обусловлено активацией механизма канальцево-клубочковой обратной связи – физиологически важного механизма регуляции клубочковой фильтрации. Повреждение клеток влечет за собой нарушение реабсорбции натрия в проксимальном канальце и увеличение его доставки в дистальный нефрон. Повышенная концентрация натрия воспринимается «плотным пятном» (macula densa – структурно-функциональный компонент ЮГА) в дистальном канальце, сигнал с «плотного пятна» стимулирует секрецию ренина с повышением продукции АП. Происходит сужение приносящей артериолы, сокращение мезангиальных клеток клубочка, снижается приток крови по приносящей артериоле, снижается КФ, предупреждается избыточная потеря натрия и воды из организма.

В стадии обратного развития почечный кровоток повышается до нормального уровня, происходит пролиферация, дифференциация канальцевого

эпителия. Восстанавливается полярность эпителия, его нормальная функция, нормализуется клубочковая фильтрация.

### **Патогенез постренального острого почечного повреждения**

В основе постренального ОПП лежит снижение (вплоть до прекращения) КФ вследствие значительного повышения давления в мочевых путях и канальцевой системе почек. Из-за повышенного внутреннего давления почечные канальцы набухают и сдавливают кровеносные сосуды почек, что приводит к развитию ишемии почечных тканей. Однако ОПП возникает только при двухсторонней обструкции мочевыводящих путей или при обструкции единственной функционирующей почки.

## **17.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Клинические проявления начальных стадий ОПП определяются симптомами основного заболевания, явившегося его причиной. Поэтому ранняя диагностика ОПП возможна только при систематическом контроле динамики *диуреза* и уровня *креатинина* в плазме крови (критерии RIFLE). Заболевания, предшествовавшие ОПП, можно выявить путем тщательного **сбора анамнеза и обследования**.

### **Анамнез**

- Выяснить состояния, приводящие к гиповолемии (кровотечение, диарея, сердечная недостаточность, операции, травмы, гемотрансфузии). При недавно перенесенном гастроэнтерите, кровавой диарее надо помнить о ГУС, особенно у детей.
- Обращать внимание на наличие системных заболеваний, болезней сосудов (возможен стеноз почечных артерий), эпизоды лихорадки, возможность постинфекционного гломерулонефрита.
- Наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета или злокачественных новообразований (вероятность гиперкальциемии).
- Учащенные позывы, ослабление струи мочи у мужчин – признаки постренальной обструкции, вызванной заболеванием предстательной железы. Почечная колика при нефролитиазе может сопровождаться уменьшением диуреза.
- Установить, какие лекарственные средства принимал пациент, не было ли случаев непереносимости этих препаратов. Особого внимания заслуживает прием: иАПФ, БРА, НПВП, аминогликозидов, введение рентгеноконтрастных веществ. Выяснить контакт с токсическими, отравляющими веществами.

- Симптомы повреждения мышц (боль, опухание мышц, повышение креатинкиназы, миоглобинурия в прошлом), наличие метаболических заболеваний могут указывать на рабдомиолиз.
- Сведения о заболеваниях почек и артериальной гипертензии и случаях повышения креатинина и мочевины в прошлом.

Далее *обследование* пациента, включающее общее физикальное, лабораторное, визуализирующее и иногда гистологическое исследования, позволит установить причину ОПП.

**Ответ на четыре ключевых вопроса**, которые необходимо задать в неотложных состояниях с ОПП, может определить основные пути обследования:

1. Имеется ли нарушение функции почек? ОПП или ХБП?
2. Нарушен ли почечный кровоток – артериальный или венозный?
3. Есть ли нарушения оттока мочи вследствие обструкции?
4. Имеется ли заболевание почек, если да, то каков диагноз?

Путь к диагнозу – точная регистрация всех данных при первой встрече с пациентом. Масса тела, баланс поступления и выведения жидкости из организма, прошлые и текущие результаты анализов и другие сведения могут оказаться единственной возможностью понять причину ОПП и назначить соответствующее лечение. Всегда нужен анализ мочи с использованием тест-полосок, микроскопией осадка мочи. Для диагностики ОПП очень важна осмотическая концентрация мочи и уровень в ней натрия, креатинина и белка.

Основные направления при физическом осмотре следующие:

- Оценка степени гидратации организма имеет первостепенное значение для определения тактики ведения больного (жажда, сухость кожи, слизистых или наличие отеков; потеря или прибавка в весе; уровень ЦВД; одышка).
- Цвет кожи, высыпания. Термометрия.
- Оценка состояния центральной нервной системы.
- Оценка состояния легких (отек, хрипы, кровотечение и др.).
- Оценка сердечно-сосудистой системы (гемодинамика, АД, пульс. пульсация на крупных сосудах). Глазное дно.
- Наличие гепатоспленомегалии, уменьшение размеров печени.
- Пальпация может выявить увеличенные почки при поликистозах, увеличенный мочевой пузырь при опухолях, обструкции уретры.
- Оценка диуреза (олигурия, анурия, полиурия, никтурия).

## **Лабораторные исследования при остром почечном повреждении**

В таблице 17.3 нами суммирован перечень основных исследований, используемых для выявления патологии у пациентов с ОПП. Первоочередность исследований и выбор методов зависят от предполагаемой причины ОПП.

Таблица 17.3. Лабораторные исследования при ОПП

| Исследования                                | Характерные изменения                                                                                                                                                         | Причины ОПП                                                  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Моча                                        | Эритроцитарные цилиндры, дисморфные эритроциты. Протеинурия $\geq 1\text{ г/л}$                                                                                               | Гломерулярные болезни. Васкулиты. ТМА                        |
|                                             | Лейкоциты, лейкоцитарные цилиндры + Бактериурия                                                                                                                               | ОТИН. Пиелонефрит                                            |
|                                             | Протеинурия $\leq 1\text{ г/л}$<br>Низкомолекулярные белки<br>Эозинофилурия                                                                                                   | ОТИН. Атероземболическая болезнь                             |
|                                             | Макрогематурия                                                                                                                                                                | Постренальные причины. Острый ГН<br>Травма                   |
|                                             | Гемоглобинурия<br>Миоглобинурия                                                                                                                                               | Заболевания с пигментуриями                                  |
|                                             | Гранулярные или эпителиальные цилиндры                                                                                                                                        | ОТН<br>Острый ГН, васкулит                                   |
|                                             |                                                                                                                                                                               |                                                              |
| Кровь                                       | Анемия                                                                                                                                                                        | Кровотечение, гемолиз, ХБП                                   |
|                                             | Шизоциты, тромбоцитопения                                                                                                                                                     | ГУС                                                          |
|                                             | Лейкоцитоз                                                                                                                                                                    | Сепсис                                                       |
| Биохимические исследования крови            | $\uparrow$ мочевины<br>$\uparrow$ креатинина<br>Изменения $\text{K}^+$ , $\text{Na}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{HCO}_3^-$             | ОПП, ХБП                                                     |
|                                             | Гипопротеинемия, гипоальбуминемия                                                                                                                                             | Нефротический синдром, цирроз печени                         |
|                                             | Гиперпротеинемия                                                                                                                                                              | Миеломная болезнь и др. парапротеинемии                      |
|                                             | $\uparrow$ мочевой кислоты                                                                                                                                                    | Синдром лизиса опухоли                                       |
|                                             | $\uparrow$ ЛДГ                                                                                                                                                                | ГУС                                                          |
|                                             | $\uparrow$ Креатинкиназы                                                                                                                                                      | Травмы и метаболические болезни                              |
| Биохимические исследования мочи             | $\text{Na}^+$ , мочевина и креатинин для расчета экскретируемой фракции $\text{Na}$ ( $\text{FE}_{\text{Na}}$ ) и экскретируемой фракции мочевины ( $\text{FE}_{\text{Ur}}$ ) | Преренальное и ренальное ОПП                                 |
|                                             | Белки Бенс-Джонса                                                                                                                                                             | Множественная миелома                                        |
| Специфические иммунологические исследования | АНА, антитела к двухспиральной ДНК                                                                                                                                            | СКВ                                                          |
|                                             | p- и c-АНЦА                                                                                                                                                                   | Васкулит мелких сосудов                                      |
|                                             | анти-ГБМ-антитела                                                                                                                                                             | Анти-ГБМ-нефрит (синдром Гудпасчера)                         |
|                                             | $\uparrow$ титр АСЛ-О                                                                                                                                                         | Постстрептококковый ГН                                       |
|                                             | Криоглобулинемия, иногда + ревматоидный фактор                                                                                                                                | Криоглобулинемия (эссенциальная или при разных заболеваниях) |
|                                             | Антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела,                                                                                                                     | АФС-синдром                                                  |

|  |                                              |                                              |
|--|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|  | волчаночный антикоагулянт)                   |                                              |
|  | ↓ C <sub>3</sub> , ↓ C <sub>4</sub> , ↓ CH50 | СКВ, инфекционный<br>эндокардит, шунт-нефрит |
|  | ↓ C <sub>3</sub> , ↓ CH50                    | Постстрептококковый ГН                       |
|  | ↓ C <sub>4</sub> , ↓ CH50                    | Эссенциальная смешанная<br>криоглобулинемия  |
|  | ↓ C <sub>3</sub> , ↓ CH50                    | МПГН                                         |

Перспективными являются новые методы, основанные на молекулярно-биологических исследованиях.

Так, для диагностики некоторых заболеваний необходимы такие методы как определение аномалии в системе комплемента (атипичный ГУС), определение фактора ADAMTS 13 (ТПП).

Разрабатываются ранние маркеры ишемического ОПП, эквивалентные, например, такому маркеру, как определение тропонинов при ишемии сердца. Весьма информативным методом диагностики, в том числе для детской практики, признается определение желатиназо-ассоциированного липокалина нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin - NGAL) в моче через 2-4 часа после начала ОПП, еще не определяемого клинически, что на 24-46 часов быстрее позволяет выявить начальные повреждения по сравнению с выявлением уровня креатинина в крови и/или диурезом. Еще один предлагаемый метод – KIM-1 (kidney injury molecule) открывает возможности не только для раннего выявления ишемического повреждения, но и для мониторинга эффективности лечебных мероприятий при ОПП.

Биохимический анализ мочи с определением осмолярности, осмотического концентрационного индекса (отношения осмолярности мочи к осмолярности плазмы крови), концентрационного индекса креатинина (отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи, концентрации натрия в моче используется для дифференциальной диагностики преренального и ренального ОПП. Самым часто применяемым и лучшим индексом является экскретируемая фракция натрия (FE<sub>Na</sub>) (табл. 17.4).

Таблица 17.4. Дифференциальная диагностика преренального и ренального ОПП (Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Ed. S. Steddon, N. Ashman, A. Chesser, J.Cunnungham, 2014) [13]

| Показатели                                                 | ОПП          |           |
|------------------------------------------------------------|--------------|-----------|
|                                                            | Преренальное | Ренальное |
| Относительная плотность мочи                               | > 1020       | < 1010    |
| Осмолярность мочи (мосм/кг)                                | > 500        | < 350     |
| Отношение осмолярности мочи к осмолярности плазмы          | > 1,5        | < 1,1     |
| Концентрация натрия мочи (ммоль\л)                         | < 20         | > 40      |
| Экскретируемая фракция Na (FE <sub>Na</sub> ) <sup>1</sup> | < 1          | > 2       |

|                                                 |      |      |
|-------------------------------------------------|------|------|
| Экскретируемая фракция мочевины <sup>2</sup>    | < 35 | > 50 |
| Отношение мочевины/креатинин в плазме           | > 10 | < 15 |
| Отношение уровня мочевины мочи к мочеине плазмы | > 8  | < 3  |
| Отношение креатинина мочи к креатинину плазмы   | > 40 | < 20 |
| Индекс почечной недостаточности <sup>3</sup>    | < 1  | > 1  |

1\*  $(Na^+ \text{ мочи} / Na^+ \text{ плазмы}) / (\text{креатинин мочи} / \text{креатинин плазмы}) \times 100$  2\*  $(\text{мочевина мочи} / \text{мочевина плазмы}) / (\text{креатинин мочи} / \text{креатинин плазмы}) \times 100$

3\*  $(Na^+ \text{ мочи} / \text{креатинин мочи}) / (\text{креатинин плазмы}) \times 100$

## Визуализирующие методы исследования

*Ультразвуковое исследование* – один из наиболее информативных методов, позволяющий определить размеры почек, выявить обструкции мочевыводящих путей.

При выборе других инструментальных методов следует соблюдать осторожность, чтобы не причинить еще большего повреждения при уже имеющемся ОПП. Экскреторная урография, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, использующие йодсодержащие контрастные средства, могут быть причиной ОПП. При наличии ОПП спровоцировать повреждение могут как ионные, так и неионные контрастные вещества. Факторами риска, являются также возраст, дегидратация, наличие сахарного диабета и т.п.

*Магнитно-резонансная томография* может применяться как вспомогательный метод для визуализации как почечного кровотока, так и анатомических структур.

*Компьютерная томография* брюшной полости и органов таза важна в тех случаях, когда обструкция мочеточников, мочевого пузыря или тазового отдела уретры не связана с уролитиазом, а обусловлена онкологической патологией. Для исключения односторонней или двусторонней обструкции мочеточников, а также для выяснения сохранности почечной циркуляции, безопасным методом является *нефросцинтиграфия* с <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Сканирование с <sup>99m</sup>Tc-DTPA показано при подозрении на пиелонефрит и рубцевание почечной паренхимы. Возможно проведение цистоскопии и ретроградной пиелографии для уточнения проходимости мочевых путей. Для установления сосудистой природы ОПП показаны УЗИ сосудов почек, реже – мультиспиральная МРТ сосудов почек.

*Рентгенологическое обследование* грудной клетки выявляет признаки гипervолемии (отек легких, плевральный выпот, увеличение сердца). На обзорном снимке живота видны нефрокальциноз, уролитиаз, объемные и костные изменения.

*Эхокардиография и ЭКГ* позволяют установить патологию сердца, перикардальный выпот.

Электроэнцефалография и визуализация головного мозга показаны при неврологических симптомах.

*Нефробиопсия* остается диагностическим методом выбора при необъяснимых причинах ОПП, главным образом - при нефритическом синдроме и системных заболеваниях, протекающих с развитием ОПП, интерстициальном нефрите, а также при ОПП трансплантированной почки.

**При выявлении ОПП: два состояния** – острая обструкция и обратимое преренальное повреждение, должны исключаться в экстренном порядке. Своевременные меры по их устранению уменьшит риск развития более тяжелого повреждения – острого тубулярного некроза.

## **Клиника острого почечного повреждения**

Клиника ОПП неспецифична. Как уже указано, в начале имеются только признаки основного заболевания. Но ОПП первых двух стадий должно диагностироваться (R и I по RIFLE) врачами, которые ведут этих больных. В этом основная цель нового термина и новых подходов к диагностике. На стадии почечной недостаточности (F-RIFLE) могут возникать клинические симптомы, связанные с выключением функции почек. Появляются признаки азотемии – тошнота, рвота, признаки гипергидратации – общие отеки, отек легких, застойная сердечная недостаточность. Необходимы незамедлительная диагностика и принятие мер по устранению симптомов недостаточности.

На любом этапе у пациента следует срочно выяснить:

- имеется ли гиперкалиемия?
- каково состояние внутрисосудистого объема?

**Гиперкалиемия** является следствием нарушения адекватной экскреции калия, перемещения калия между внутри- и внеклеточным пространствами из-за наличия ацидоза, высвобождения калия из тканей при травмах, сепсисе. Гиперкалиемия даже высокой степени обычно асимптоматична, требует исключительного внимания при мониторинге уровня калия в плазме. Она может быть заподозрена при появлении брадикардии, а иногда тахикардии и/или нарушений сердечного ритма. При отсутствии коррекции гиперкалиемия может быть причиной внезапной остановки сердца, опасность которой резко возрастает при сочетании ее с ацидозом. При гиперкалиемии могут появляться парестезии, мышечная слабость, транзиторные параличи. Для своевременного выявления необходим динамический контроль уровня калия в плазме крови и продолженный ЭКГ-мониторинг. Первым признаком гиперкалиемии является появление на ЭКГ остроконечных высоких зубцов Т. При уровне калия плазмы выше 7,0 ммоль/л расширяются зубец Р и комплекс QRS. При дальнейшем повышении калия зубец Р трудно дифференцируется, выявляются комплекс QRS и зубец Т. Далее ЭКГ приобретает вид волнообразной синусоидальной кривой и наступает остановка сердца. Надо помнить, что изменения на ЭКГ не

всегда коррелируют с фактическим уровнем калия в сыворотке крови и последнее является основным показателем для принятия тактических решений.

**Гиперволемиа** с возможным развитием периферических отеков, гидроторакса и гипертензии является частым осложнением при олигурическом почечном повреждении.

**Гипонатриемия** является другим серьезным проявлением ОПП. Чаще всего она является следствием «разведения» крови в послеоперационном периоде в случаях, когда потери жидкости компенсируются, в основном, изотоничными растворами глюкозы (которые метаболизируются до воды). Другой причиной гипонатриемии является неадекватная (усиленная) секреция антидиуретического гормона (вазопрессина), что возможно при поражениях легких, опухолях (лимфомы, рак желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, мочевой системы и предстательной железы), а также при поражениях ЦНС.

Существует несколько клинических классификаций гипонатриемии.

*Виды гипонатриемии по клиническому течению:*

- бессимптомная;
- клинически манифестная.

*Виды гипонатриемии по скорости возникновения:*

- острая гипонатриемия (продолжительность менее 48 ч);
- хроническая гипонатриемия (продолжительность более 48 ч).

*Клинические проявления гипонатриемии:*

- поражение ЦНС;
- желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота);
- нейромышечные повреждения (судороги, снижение глубины сухожильных рефлексов).

Умеренная гипонатриемия ( $\text{Na}$  плазмы ниже 135 ммоль/л) чаще всего протекает бессимптомно, но иногда может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами. Нарушения со стороны ЦНС выявляют при снижении концентрации натрия в плазме крови ниже 125 ммоль/л. Преимущественно они обусловлены отеком головного мозга. При этом возникают головная боль, обратимая атаксия, спутанность сознания, психозы, судороги. Прогрессирование отека головного мозга приводит к развитию комы, угнетению дыхательного центра, что, в конечном счете, приводит к смерти. Такое течение свойственно быстро развивающейся (острой) гипонатриемии.

**Ацидоз**, сопровождающийся снижением уровня бикарбонатов плазмы, обусловлен недостаточностью экскреции нелетучих кислот. Респираторная компенсация приводит к дальнейшему истощению запасов бикарбонатов. Измерение газов крови и pH имеет определяющее значение при снижении уровня бикарбонатов <15 ммоль/л. Могут быть сложные типы нарушений кислотно-щелочного равновесия (КЩР). Некоторые состояния неясной этиологии требуют, наряду с основными показателями КЩР, определения

анионной разницы ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ ) – ( $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ ) для обнаружения неизвестных анионов (лактат, кетоислоты).

**Гипокальциемия** редко проявляется клинически, поскольку ацидоз и гипермагниемия, развивающиеся при ОПП, увеличивают ионизированную фракцию кальция. Причин гипокальциемии при ОПП несколько: это – гиперфосфатемия, резистентность органов-мишеней к действию ПТГ, низкий уровень 25- и 1,25-витамина  $\text{D}_3$ . У больных рабдомиолизом в фазе восстановления может развиваться гиперкальциемия.

**Анемия** может развиваться вследствие геморрагических осложнений или из-за подавления эритропоэза при длительном сохранении ОПП.

## 17.4. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения и его этиологией (KDIGO, 2012) [17].

Таблица 17.5. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения (KDIGO, 2012)

| Повышение риска                                                                             | 1                                                  | 2                                         | 3                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов                                |                                                    |                                           |                                                  |
| Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления                                      |                                                    |                                           |                                                  |
| Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга                                   |                                                    |                                           |                                                  |
| Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи                                              |                                                    |                                           |                                                  |
| Избегать гипергликемии                                                                      |                                                    |                                           |                                                  |
| Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастным) методов диагностики |                                                    |                                           |                                                  |
|                                                                                             | Неинвазивные методы обследования                   |                                           |                                                  |
|                                                                                             | Решение вопроса об инвазивных методах обследования |                                           |                                                  |
|                                                                                             |                                                    | Изменение дозы лекарственных препаратов   |                                                  |
|                                                                                             |                                                    | Решение вопроса о начале ЗПГ              |                                                  |
|                                                                                             |                                                    | Решение вопроса о переводе больного в ОНТ |                                                  |
|                                                                                             |                                                    |                                           | Избегать подключичных катетеров (по возможности) |

**Пояснения к таблице 17.5.** Штриховкой обозначен приоритет действия - интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета.

### Преренальное острое почечное повреждение

Терапия направлена на устранение причины гипоперфузии почки.

**1. Истинное уменьшение ОЦК или гиповолемия.** Лечение в этом случае направлено на коррекцию дефицита ОЦК. Если уменьшение ОЦК вызвано кровотечением, показано переливание эритроцитарной массы, во всех остальных случаях дефицит восполняют 0,9% раствором хлорида натрия. *Результаты недавних исследований не подтвердили теоретических преимуществ применения коллоидных растворов в выживаемости и выздоровлении пациентов.* Объем внутривенной инфузии и скорость введения жидкости зависит от клинической ситуации. Алгоритмы ведения пациентов с острой гиповолемией рекомендуют выяснить степень дегидратации (тургор кожи, глазные яблоки; измерение времени восполнения капиллярного кровотока, ЦВД; инвазивный мониторинг АД, пульса и пульсации яремной вены (ПЯВ)). ПЯВ не видна у пациентов со снижением ОЦК и ее появление на фоне инфузионной терапии говорит о нормализации ЦВД. *После болюсного введения физиологического раствора натрия хлорида в дозе 20 мл/кг массы пациента вновь оценивают степень дегидратации и продолжают до наступления нормоволемии.* Восполнение ОЦК физиологическим раствором в данном объеме не приводит к симптомам жидкостной перегрузки даже у пациентов с сердечной патологией средней степени выраженности. *При переливании 1 л изотонического раствора только около 250 мл остается в плазме, тогда как 700 мл поступает в интерстиций.* Молодым пациентам внутривенную инфузию проводят болюсно (500-1000 мл/ч); **0,9% раствор никогда не следует вводить струйно.** Пожилым пациентам с неизвестным сердечно-сосудистым статусом жидкость следует вводить медленнее (250 мл/ч). После инфузии необходимо обследовать пациента на наличие признаков гиповолемии или перегрузки объемом. При сердечной недостаточности может потребоваться введение инотропных и антиаритмических препаратов. В дальнейшем, объем проводимой инфузии определяется скоростью диуреза. В случаях, когда пациент нуждается в неотложной помощи, и толерантность сердечно-сосудистой системы к инфузионной терапии вызывает сомнения, желательно использовать системы внутреннего мониторинга. Для мониторинга гемодинамики можно использовать центральный венозный катетер, катетер Сван-Ганса.

**Центральный венозный катетер.** Если пациенту необходимо быстрое введение жидкости и у него нет тяжелых заболеваний легких или сердца, рациональным считают размещение катетера в центральной венозной области правого сердца. ЦВД, как правило, варьирует от 2 до 12 см вод.ст. При уменьшении ОЦК, ЦВД может снижаться до нуля и даже ниже. До начала массивной инфузионной терапии следует ввести 200-300 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10-20 мин. В любом случае у пациента с уменьшением ОЦК без осложнений введение такого количества изотонического раствора не вызовет изменений уровня ЦВД. Увеличение ЦВД более чем на 5 мм вод.ст. говорит о наличии у пациента сердечной недостаточности, следовательно, инфузию необходимо срочно остановить.

**Катетер Сван-Ганса.** Уровень ЦВД - ненадежный показатель работы левого желудочка, если восполнение дефицита ОЦК необходимо проводить в условиях трикуспидального стеноза, острых или хронических заболеваний легких или нестабильной гемодинамики. В такой ситуации можно ввести в легочную артерию катетер **Сван-Ганса** с баллоном на конце. Катетер дает возможность проводить прямое измерение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и не прямое измерение конечно-диастолического давления в левом желудочке. ДЗЛА - показатель адекватности и скорости восполнения дефицита жидкости. Учитывая высокий риск инфекционных осложнений, инфаркта легкого, гемопневмоторакса, введение этого катетера, и как можно более раннее его удаление должен осуществлять только опытный специалист. У пациентов с печеночной энцефалопатией и ОПП клиническая оценка водного баланса значительно затруднена из-за отеков и асцита. Измерение ДЗЛА дает необходимую информацию о водном балансе: при низком уровне ДЗЛА ОПП может реагировать на введение жидкости.

**2. Недостаточное наполнение артерий при избытке внеклеточной жидкости.** ОПП в таких условиях - вторичная проблема на фоне заболеваний сердца или печени. Следовательно, лечение следует направлять на основное заболевание. Эффект лечения преренального ОПП зависит от излечимости этих состояний. Если первичное заболевание неизлечимо, показано консервативное симптоматическое лечение.

**Сердечная недостаточность.** Существует огромное количество препаратов, увеличивающих сердечный выброс при заболеваниях сердца. В амбулаторных условиях пациентам с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) в целях увеличения сердечного выброса, улучшения перфузии почек и уменьшения азотемии назначают диуретики в сочетании с препаратами наперстянки. Улучшать функцию сердца путем снижения нагрузки на него могут также иАПФ, БРА, нитраты и гидралазин. Однако если сердечная недостаточность оказывается рефрактерной или частично рефрактерной к действию указанных препаратов, врачу остается только принять незначительную или умеренную азотемию как должное. Эта азотемия редко приводит к симптоматической уремии [12].

В стационарных условиях пациентам с ЗСН, резистентной к назначению диуретиков, можно удалить часть жидкости с помощью вено-венозной гемофильтрации или интермиттирующей ультрафильтрации без диализа.

**Заболевания печени.** Преренальное ОПП, обусловленное циррозом печени и ГРС II типа, часто рефрактерно к попыткам восполнения внутрисосудистого объема. Целью терапии является уменьшение симптомов, лечение отеков и асцита диетой с ограничением соли (1-2 г соли в сутки), антагонистами альдостерона (например, 200-400 мг спиронолактона в день) и петлевыми диуретиками (например, фуросемидом), тогда как незначительные преренальные нарушения лечения не требуют. При лечении пациентов, резистентных к диуретикам, можно применять периодическое удаление

большого объема жидкости во время парацентеза, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование со стентированием (TIPS) или трансплантацию печени. Стационарное лечение пациентов с ГРС I типа состоит в назначении аналогов вазопрессина или соматостатина для улучшения почечного кровотока. Доказано снижение смертности от ГРС I типа (которая составляет 90%) на фоне такого лечения [12]. Другие авторы рекомендуют назначать аналоги антидиуретического гормона (орнипрессин, терлипрессин) в сочетании с введением альбумина. Однако эти препараты могут вызывать значительные побочные эффекты ишемического характера. Поэтому их назначают только тогда, когда польза превышает риск. В настоящее время единственный признанный метод лечения – пересадка печени.

### **Ренальное острое почечное повреждение**

Лечение в значительной мере зависит от характера вызвавшего ОПП заболевания, поэтому терапия ОПП включает мероприятия, направленные на его лечение.

**Гломерулонефрит и васкулит.** ОПП, развивающееся на фоне системных заболеваний или патологии сосудов и клубочков, требует дифференциальной диагностики причин поражения. При первичном и вторичном ГН специфическое лечение проводится только после получения результатов биопсии почек и ряда лабораторных тестов. Лечение включает использование глюкокортикоидов и/или циклофосфамида, также других иммуносупрессивных препаратов (микофенолаты, ритуксимаб и др.), в некоторых случаях – плазмафереза (изложено в главах 4 и 6).

Клинически сходные с гломерулонефритом, но не являющиеся типичными воспалительными заболеваниями, болезни такие как ТМА (ТТП, ГУС, см. главу 8), сочетание их с АФС, злокачественная АГ требуют проведения других неотложных методов лечения (антигипертензивная терапия, антикоагулянты, обменное переливание свежезамороженной плазмы и др.).

**Острый интерстициальный нефрит.** Если выявлен препарат, который стал причиной ОИН, отмена его - первый обязательный этап лечения. Бактериальные этиологические факторы следует устранять соответствующими антибиотиками. В других терапевтических мерах нет необходимости, если нарушение функций почек незначительное. Но если нарушение функций сохраняется в течение недель или оно тяжелое, ускорить процесс восстановления функций может кратковременное назначение высоких доз преднизолона (60 мг/сут в течение 3-4 нед). Перед назначением преднизолона крайне важно подтвердить диагноз с помощью биопсии почки (глава 13).

**Острый тубулярный некроз.** Ишемический или токсический ОТН развивается при неэффективности лечения по устранению прerenальных причин ОПП. Хотя в последние годы проведены ряд исследований по изучению патогенеза ОТН, до сих пор нет специфического лечения этого состояния. **При ОТН следует избегать назначения ряда препаратов, на которые ранее**

**возлагалась надежда.** Фуросемид и другие петлевые диуретики часто назначают при олигурическом ОПП в целях перевода последнего в неолигурическое. Такой перевод может облегчить назначение инфузионной терапии, проведение адекватного энтерального питания. Однако на практике мочегонные средства не улучшают исход развившегося ОТН и не снижают потребность в ЗПТ (ГД, ГДФ, ПВВГФ и др.). Наоборот, высокие дозы мочегонных препаратов при ОТН могут оказать отрицательное действие. Диуретики не рекомендуются для предупреждения и лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом. Также при ОТН следует избегать **почечных доз допамина**. Допамин - это селективный почечный вазодилататор. Он усиливает образование мочи и натрийурез. Почечная селективная доза составляет 1-3 мг/кг в минуту. Данных, подтверждающих эффективность назначения почечных доз допамина при ОТН, нет. Кроме того, в нескольких исследованиях были получены данные о его вредном воздействии. Допамин может вызывать ишемию чашечек и аритмии. Поэтому не следует назначать допамин при ОПП, пока он не потребуется для поддержания кровообращения.

При ОТН следует избегать **потенциально нефротоксичных препаратов**, так как они могут приводить к стойкому повреждению почек.

**KDIGO (2012)** [17] не рекомендует использовать аминогликозиды за исключением ситуаций, когда недоступны менее нефротоксичные препараты. *Аминогликозиды используются у пациентов даже с нормальной функцией почек в однократной суточной дозе, а не в режиме введения несколько раз в день, а при необходимости нескольких доз - под контролем концентрации лекарства в плазме.* Также особое внимание следует уделить назначению амфотерицина. При лечении системных микозов рекомендуется использовать *азольные противогрибковые препараты*, а не амфотерицин В. В случае назначения рекомендуют не стандартную форму амфотерицина В, а в виде *липидного комплекса*. Для профилактики ОПП не следует назначать N-ацетилцистеин (N-АЦ) за исключением пациентов с риском развития контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП). При ОПП также следует избегать назначения НПВП, иАПФ, ингибиторов кальцинейрина. Дозы антибиотиков рассчитываются с учетом степени снижения функции почек. При ОТН следует избегать перегрузки объемом. Неизвестно, какое количество жидкости следует вводить тяжелобольным пациентам, но введение необходимо, особенно на раннем этапе ОТН, причем вводимые растворы не должны содержать калий. Как уже указано, используются главным образом изотонические растворы кристаллоидов. У пациентов с сосудистым шоком одновременно с растворами рекомендуют использовать вазопрессоры. Поддержание параметров оксигенации и гемодинамики проводится согласно протоколам. У пациентов в критическом состоянии рекомендуется поддержание целевого уровня глюкозы плазмы крови 6,1-8,3 ммоль/л с применением инсулинотерапии при превышении этих показателей.

Наконец, **обеспечение больного достаточным количеством калорий – один из важных аспектов лечения ОПП**. ОПП - гиперкатаболическое состояние, обусловленное усиленным распадом белка. Азотистый баланс резко отрицательный, особенно, если ОПП сопровождается сепсисом, развивается в послеоперационном периоде или на фоне синдрома полиорганной недостаточности. Почечные факторы, влияющие на отрицательный азотистый баланс, включают уремию, ацидоз, аномалии ПТГ, неадекватное поступление белка с пищей и потери белка. У тяжелобольных пациентов поддерживающее энтеральное питание сопровождается улучшением нутритивного статуса, уменьшением частоты развития инфекций, сепсиса и более высокой выживаемостью. Таким образом, *энтеральное питание предпочтительнее, хотя оно и не всегда возможно*. Парентеральное питание остается спорным вопросом. Однако в рандомизированных исследованиях показано, что в случае поступления белка не превышающего 1,5 г на килограмм массы тела, раннее назначение парентерального питания не имеет смысла, но после 2-3 недель голодания его следует назначать. *По рекомендациям KDIGO (2012)*, следует избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ. Предлагается 0,8-1,0 г/кг/сут белка пациентам, не нуждающимся в ЗПТ и без признаков гиперкатаболизма, 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам, получающим ЗПТ и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально пациентам на продленной ЗПТ. Высокое потребление белка (до 3,0 кг/сут) рекомендуется у больных с гиперкатаболизмом, даже если это ускорит начало диализной терапии (Р.Шрайер, 2009) [12].

При любой стадии ОПП необходимо обеспечить общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут.

Доказана неэффективность как в предотвращении, так и в лечении ОПП, ряда препаратов (фенолдопам, предсердный натрийуретический пептид, рекомбинантный человеческий пептид, рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1) *KDIGO (2012)*. Исключение составляет теofilлин (неселективный антагонист аденозиновых рецепторов) у новорожденных: его предлагают ввести однократно в состоянии тяжелой перинатальной асфиксии и высоким риском ОПП [17].

### **Коррекция метаболического ацидоза**

Показатели кислотно-щелочного равновесия должны контролироваться, и лечение их зависит от типов ацидемии и алкалемии. Возможны различные варианты в зависимости от причин и стадий ОПП. Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если рН крови равен 7,2 и выше, концентрация стандартного бикарбоната составляет более 15 ммоль/л, а дефицит оснований не превышает минус 12 ммоль/л. Тяжелые случаи, как правило, корректируются диализной терапией.

### **Коррекция гиперкалиемии**

Гиперкалиемия обычно протекает бессимптомно. Для ее выявления необходимы динамический контроль уровня калия в плазме и продолженный ЭКГ-мониторинг.

Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора глюкозы с инсулином, которую следует начинать после введения глюконата кальция. Обычно с этой целью используется 40% раствор глюкозы в количестве до 300 мл, с добавлением 8-12 ЕД инсулина на каждые 100 мл 40% раствора глюкозы (рекомендация Американского комитета по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов (FDA): 1 ЕД инсулина на 4 гр. глюкозы).

Действие глюконата кальция начинается через 1-2 мин после введения и продолжается в течение 30-60 мин. Введение глюкозы с инсулином обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект начинается через 5-10 мин после начала инфузии и продолжается до 4-6 часов.

Также в борьбе с гиперкалиемией эффективным может быть назначение длительных ингаляций бета-адреномиметиков (30 минут). Механизм действия заключается в стимуляции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, которая и способствует переходу калия внутрь клетки. Стимуляция же альфа-адренорецепторов, наоборот, способствует выходу калия из клетки. Повышение осмоляльности плазмы (например, введение маннитола) так же повышает концентрацию калия в крови (примерно на 0,6 ммоль/л на каждые 10 мосм/л).

**Коррекция гипонатриемии** всегда являлась сложной проблемой. Она должна проводиться очень осторожно с тщательным мониторингом неврологической симптоматики.

При лечении гипонатриемии следует руководствоваться рекомендациями KDIGO, 2012 [17] и ERBP, 2014 (рекомендации группы ERA-EDTA) [18].

Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. При появлении клинической симптоматики рекомендуется немедленно начать коррекцию гипонатриемии независимо от ее вида – острой (менее 48ч) или хронической (продолжающейся более 48ч). Коррекция гипонатриемии должна проводиться в течение первого часа путем в/в вливания 150 мл 3% гипертонического раствора NaCl в течение 20 минут с последующей проверкой уровня натрия в плазме. Далее введение гипертонического раствора NaCl таким же способом повторяют, но только до повышения уровня натрия на 5 ммоль/л от исходного уровня. Далее переводят на введение минимального объема 0,9% физиологического раствора, пока не начнется специфическое лечение причины гипонатриемии. В течение первых 24ч рекомендуется повышение Na в крови только на 10 ммоль/л. В дальнейшем осторожно повышают до достижения уровня 130 ммоль/л. Основным ориентиром остается уменьшение клинических симптомов [18].

## **Контраст-индуцированная нефропатия**

Риск поражения почек рентгеноконтрастными веществами возрастает у лиц старше 55 лет, а также на фоне предшествующего нарушения функции почек, диабетической нефропатии с нейроваскулярными осложнениями (диабетическая ангиопатия), печеночной недостаточности.

Также следует избегать использования рентгеноконтрастных веществ у детей раннего возраста при наличии альтернативных методов обследования. У всех больных, которым планируется внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценить риск развития КИ-ОПП. Можно использовать **шкалу риска** контрастной нефропатии по Mehran (JACC, 2004).

Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. При высоком риске КИ-ОПП рекомендуется использовать минимально возможные дозы препаратов и предпочтение отдавать изосмолярным, низко-осмолярным йодсодержащим контрастным веществам. У пациентов с риском КИ-ОПП рекомендуется внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната [17]. Обычно вводят физиологический раствор до и после нагрузки контрастом (3-4 мл/кг/ч за один час до процедуры и 3 мл/кг/ч в течение 6 часов после процедуры, 10-20 мл/кг массы тела за 12 часов до и после исследования). Профилактике и лечению контраст-индуцированной нефропатии *может способствовать также антиоксидант ацетилцистеин*, назначаемый в дозе 15 мг/кг с целью профилактики, 30 мг/кг - лечения контрастной нефропатии. N-АЦ вводят перорально в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. При ОПП следует также выявлять и корректировать электролитные и кислотно-щелочные нарушения.

### **Постренальное острое почечное повреждение**

Лечение постренального ОПП обычно требует обязательного участия уролога. Основная задача терапии – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи, чтобы избежать необратимого повреждения почки. Например, при обструкции вследствие гипертрофии предстательной железы эффективно введение катетера Фолея. Возможно, понадобится терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами или хирургическое удаление предстательной железы. Если обструкция мочевой системы находится на уровне уретры либо шейки мочевого пузыря, обычно достаточно установки трансуретрального катетера. При более высоком уровне обструкции мочевыводительных путей требуется наложение чрескожной нефростомы. Эти меры обычно приводят к полному восстановлению диуреза, снижению внутриканальцевого давления и восстановлению клубочковой фильтрации.

При обструкции мочеточников можно попытаться устранить ее причину во время цистоскопии, а также с помощью мочеточниковых катетеров или стентов

обеспечить пассаж камней, сгустков или гноя. Если все попытки окажутся неудачными, необходимо оперативное вмешательство.

## **Заместительная почечная терапия при ОПП**

### **Острый диализ**

При необходимости проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациент с ОПП диализируется путем гемо- или перитонеального диализа от 2 до 6 недель, до восстановления функции почек.

При лечении пациентов с ОПП, которые требуют заместительную почечную терапию, следует ответить на следующие вопросы:

- Когда лучше начать лечение ЗПТ?
- Какой вид ЗПТ следует использовать?

Показания к назначению диализа при ОПП – неспецифические, и определяются нефрологом индивидуально. Хотя нет доказанного единого мнения о том, когда следует начинать диализ, большинство клиницистов стараются назначать его как можно раньше, чтобы избежать возможных последствий уремии. Своевременный диализ у больных в ОРИТ может улучшить выживаемость этой категории пациентов. ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия.

*Абсолютными показаниями к проведению сеансов ЗПТ при ОПП являются:*

- такие клинические проявления уремической интоксикации, как перикардальный выпот или энцефалопатия;
- некорригируемый метаболический ацидоз ( $\text{pH} < 7,1$  дефицит оснований 20 и более ммоль/л,  $\text{HCO}_3^- < 10$  ммоль/л);
- гиперкалиемия  $> 6,5$  ммоль/л и/или выраженные изменения на ЭКГ (брадиаритмия, диссоциация ритма, замедление электрической проводимости тяжелой степени);
- гипергидратация, резистентная к медикаментозной терапии (диуретикам).

*К относительным показаниям для проведения сеансов ЗПТ относятся* резкое и прогрессирующее увеличение уровня мочевины и креатинина крови без очевидных признаков реконвалесценции, когда есть реальная угроза развития клинических проявлений уремической интоксикации.

«Почечная поддержка» методами ЗПТ позволяет: обеспечить полноценное питание, удалить жидкости при застойной сердечной недостаточности и поддерживать адекватный гидробаланс у пациента с полиорганной недостаточностью.

Основные принципы диализной терапии более подробно изложены в главе 19. На современном этапе развития реанимационные отделения должны быть обеспечены аппаратурой для лечения ОПП, а врачи обучены методам проведения.

Существует два вида диализа: **интермиттирующий** (прерывистый ГД, ИГД) и **продолженные методы ЗПТ** (ПЗПТ). При прерывистом методе ЗПТ *удаление уремических токсинов основано на диффузии*. Токсины из крови переходят в ультрачистый диализат, капилляры диализатора выступают в качестве полупроницаемой мембраны. *Удаление жидкости базируется на ультрафильтрации*, что также обуславливает и частичную конвекцию. При продолженных методах ЗПТ (гемофильтрация, гемодиофильтрация), напротив, основой диализа является конвекция.

**Интермиттирующий ГД (ИГД)** - это та же форма диализа, которая используется при терминальной стадии заболеваний почек. ИГД проводят пациентам с ОПП со стабильной гемодинамикой, по 4 часа каждый день или через день. ИГД - метод выбора для лечения амбулаторных и гемодинамически стабильных пациентов.

Пациентам с ОПП в ОРИТ проводят стандартный конвекционный гемодиализ 3-4 р/нед с целью достижения клиренса веществ как у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ( $Kt/V-1,4$ ). Однако последние исследования доказывают, что ежедневные сеансы гемодиализа улучшают выживаемость больных и сокращают время реконвалесценции почек.

Гипотензия может стать большой проблемой у крайне тяжелых пациентов с сопутствующим сепсисом, гипоальбуминемией, белково-энергетической недостаточностью или большими потерями жидкости в третье пространство. При ведении синдиализной гипотензии требуется тщательный контроль ОЦК (при необходимости, инвазивный мониторинг АД и ЦВД), назначение реально достижимых объемов ультрафильтрации и непрерывный мониторинг АД и ЧСС во время диализа. При развитии гипотензии следует немедленно прекратить процедуру фильтрации, перевести пациента в позу Тренделенбурга и болюсно ввести 250-500 мл 0,9% NaCl.

**Медленный низкопоточный гемодиализ (МНГД)** (slow low effective dialysis - SLED) был разработан как гибрид между продолженными и интермиттирующими процедурами. Скорость кровотока 100-200 мл/мин, поток диализата – 200-300 мл/мин, длительность 8-12 ч. Такой более медленный гемодиализ теоретически более стабильно поддерживает гемодинамику и улучшает клиренс растворимых веществ, по сравнению с интермиттирующим гемодиализом. МНГД позволяет добиться такого же контроля гидробаланса пациента без колебаний гемодинамики за более короткий промежуток времени (6-8 ч - в отличие от ПЗПТ 16-24 ч). Так же МНГД позволяет сделать перерыв между сеансами, который необходим для проведения диагностических и иных мероприятий пациенту.

Продолжительность и частота процедуры при ОПП должны значительно превышать таковые при хронических заболеваниях (при терминальной стадии ХПН обычно по 4 часа 3 раза в неделю), так как ОПП сопровождается гиперкатаболическим состоянием, а все временные катетеры имеют высокую скорость рециркуляции. По рекомендациям KDIGO (2012), следует

использовать интермиттирующую и продленную ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП [17].

### **Продолженные методы заместительной почечной терапии**

Продолженные методы заместительной почечной терапии имеют преимущества в лучшем контроле гидробаланса и электролитного статуса пациентов, но ПЗПТ обходится дороже, чем ИГД. В настоящее время показания к ПЗПТ при ОПП включают нестабильность гемодинамики, отек мозга, гиперкатаболическое состояние и тяжелую перегрузку жидкостью.

В настоящее время используют 4 типа ПЗПТ: медленная непрерывная ультрафильтрация (МНУФ), продолженная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ), продолженный вено-венозный ГД (ПВВГД) и продолженная вено-венозная гемодиалфильтрация (ПВВГДФ).

Благодаря современным возможностям безопасной установки двухпросветных катетеров, ПЗПТ превратились в продолженные вено-венозные процедуры без вовлечения артериального доступа. Насос аппарата искусственной почки обеспечивает постоянный кровоток, а зажим на линии возврата создает гидростатическое давление для обеспечения ультрафильтрации.

**Продолженная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ)** – также состоит из компонентов МНУФ, однако дополнительно идет подача замещающей жидкости непосредственно в экстракорпоральный контур крови пациента. Как и при МНУФ, при конвекции образуется ультрафильтрат, но за счет большого объема замещающей жидкости уровень ультрафильтрации значительно больше. Улучшение жидкостного статуса и обмена веществ достигается за счет добавления замещающей жидкости в экстракорпоральный контур. Замещающую жидкость можно добавлять в контур магистралей до и после диализатора. При подключении замещающей жидкости до диализатора гемодилюция позволяет снизить риск тромбоза внутри диализатора, но при этом эффективность клиренса снижается на 15%.

### **Перитонеальный диализ.**

В развивающихся странах, у взрослых и, в особенности, у детей часто используемым методом лечения пациентов с ОПП является перитонеальный диализ, который относится к продолженному интракорпоральному методу замещения функции почек.

Принцип проведения перитонеального диализа основан на диффузии, конвекции и ультрафильтрации. Ведущими механизмами являются конвекция и ультрафильтрация, как и при продолженных методах заместительной почечной терапии. Роль полупроницаемой мембраны в данном случае выполняет стенка капилляров париетальной брюшины. Ультрафильтрация происходит благодаря

гипертоническому раствору (глюкоза), который вводят в брюшную полость через специальный катетер (глава 19.2).

### **Преимущества ПД**

- нет необходимости в присутствии профильного специалиста-нефролога или врача диализа (больные с ОПП находятся в ОРИТ, обмены могут проводить медсестры под контролем обученного реаниматолога);
- технически установка перитонеального катетера проще (у взрослых), чем установка сосудистого катетера, к тому же нет необходимости в системной антикоагуляции;
- отсутствие резких изменений гемодинамики;
- более физиологичное удаление жидкости и азотистых шлаков (24 ч/сут по сравнению с интермиттирующим ГД 3-4 ч);
- глюкоза в составе диализата обеспечивает дополнительными калориями для обеспечения потребности в энергии;
- практически единственный доступный метод ЗПТ для детей весом менее 10 кг в условиях РК (отсутствуют специфичные магистрали и диализаторы сверх малых размеров).

К недостаткам ПД относятся опасность развития инфекции, относительно медленная коррекция уремии и гиперкалиемии, катетер-ассоциированные трудности и другие.

## **Контрольные задачи по главе 17**

1. На прием обратилась женщина 36 лет с жалобами на влажный кашель, сопровождающийся выделением зеленой мокроты. Назначен курс лечения защищенным пенициллином (амоксиклав). Однако через 3 суток она вновь обратилась к врачу с жалобами на кожную сыпь, распространившуюся на руки и верхнюю часть тела. Сыпь была красного цвета и выступала над поверхностью кожи. В местах высыпаний – кожный зуд. В то же время кашель прошел и обследование грудной клетки не выявило патологии. В моче больной при микроскопическом исследовании выявлено наличие лейкоцитов (18-20 в п/зр), при окраске оказавшихся в основном эозинофилами. В крови – эозинофилия 16%. Содержание креатинина 340 мкмоль/л.

**Вопрос:** Ваш диагноз, лечение и прогноз.

2. Мужчина, 45 лет, оказался под завалами строящегося жилого дома при обрушении стены здания. Из-под завалов извлечен только через 12 часов. Видимых переломов конечностей и кровопотери не было. Жаловался на периодическое замирание сердца, которое связывал с чувством страха. При аускультации сердца ЧСС 48 в мин, АД 120/85 мм.рт.ст., что расценили как шоковое состояние, введен атропин 0,5 п/к и преднизолон 60 мг в/в, повторно

ЧСС не считали. Кроме того, пациент отмечал жалобы на боли в левой ноге, которая была зажата обломком стены. Однако визуально определялись лишь множественные мелкие ссадины, которые не могли быть причиной боли, пациент мог двигаться самостоятельно. При пальпации боль в левой ноге усиливалась. Диурез при поступлении в стационар только через уретральный катетер, 20 мл, моча темно-красного цвета. ОАК: без особенностей, геморрагического, анемического синдрома нет. Биохимический анализ крови: креатинин 490 мкмоль/л, мочевины 32 ммоль/л, калий 7,4 ммоль/л. ОАМ: тест-полоска на гематурию ++++. УЗИ брюшной полости: характерных признаков внутреннего кровотечения нет. Вызван нефролог: определен уровень креатинфосфокиназы: 12 000 МЕ (норма до 200).

**Вопрос:** Ваш диагноз, причины и лечение.

3. Мужчина, 72 г., жалобы на отсутствие мочеиспускания в течение 2 дней. До этого момента были жалобы на частое ночное мочеиспускание (до 8 раз за ночь), а также нарушение самого акта мочеиспускания в виде длительного прерывистого характера выделения мочи, ощущение полноты мочевого пузыря по окончании мочеиспускания. Данные жалобы появились около трех лет назад с постепенной прогрессией. Общее состояние ближе к удовлетворительному. Тургор кожи в норме. Гемодинамика без особенностей, АД 125/80 мм.рт.ст. При пальпации симфиза над лоном определяется мягкое безболезненное образование. ОАК без особенностей, в биохимическом анализе крови: креатинин 320 мкмоль/л, мочевины 14 ммоль/л, в ОАМ: лейкоциты 12-16 в п/зр, эритроциты 4-6 в п/зр.

**Вопрос:** Диагноз и лечение.

## ГЛАВА 18. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности. Традиционное представление о редкости хронических заболеваний почек сегодня полностью пересмотрено. Широкие популяционные исследования выявляют частые случаи их бессимптомного течения с клинической манифестацией только в стадии терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). По данным эпидемиологических исследований тХПН представляет собой «верхушку айсберга» при ХБП и предположительно количество пациентов с более ранними стадиями болезни, вероятно, превышает количество тех, кто достигает терминальную стадию ХБП, более чем 30 раз (NHANES).

Социальная значимость ХБП заключается в продолжающемся росте ее распространенности, ранней инвалидизации больных. Многие годы серьезность проблемы хронической болезни почек недооценивалась, она оставалась в «тени» других социально значимых заболеваний. Всплеск интереса к проблеме хронической болезни почек возник в начале XXI века, когда появились данные крупных эпидемиологических исследований (NHANES), показывающие высокую частоту нарушений функции почек в популяции, а также, когда стало очевидно, что диализные службы во всем мире, несмотря на открытие новых центров диализа, не справляются с притоком пациентов с тХПН. Так, в США на лечение больных с тХПН в 2005 г было израсходовано 21,3 млрд. долларов, что составило 6,4% бюджета Medicare. Ежегодно эти расходы увеличиваются на 7,7%. В странах ЕС на обеспечение только диализа ежегодно расходуется 2% бюджета здравоохранения.

В настоящее время установлено, что развитие ЗПТ – открытие новых диализных центров и увеличение числа трансплантаций почки, имеет огромное значение, однако решает проблему тХПН лишь отчасти. Большее значение имеет предупреждение тХПН, внедрение классификации ХБП для ранней диагностики и профилактики прогрессирования ее. Стало известно, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) резко возрастает по сравнению с общепопуляционным уровнем уже на стадии умеренного снижения функции почек. В результате **большинство пациентов с хронической болезнью почек не доживает до диализа**, погибая на более ранних стадиях. В настоящее время доказано что смертность больных, получающих регулярную диализную терапию, зависит от состояния здоровья на момент начала ЗПТ.

Однако до настоящего времени сохраняется парадоксальная и печальная ситуация: с одной стороны, существуют простые и доступные методы раннего выявления признаков поражения почек и нарушения их функции, разработаны принципы нефропротективного лечения, позволяющего замедлить течение ХБП и снизить риск тХПН; с другой стороны, значительное число больных по-прежнему попадает к нефрологу лишь на стадии, когда надо экстренно

начинать диализ для спасения жизни, а возможности нефропротекции уже упущены.

Концепция «хронической болезни почек» была разработана и представлена в 2002 году Национальным почечным фондом США (NKF) и принята в настоящее время во всем мире [5]. Была принята классификация ХБП. Эксперты рабочей группы NKF преследовали ряд целей по созданию концепции ХБП: определение понятия ХБП и ее стадий; выбор лабораторных показателей, адекватно характеризующих течение ХБП; изучение связи между степенью нарушения функции почек и осложнениями ХБП; стратификация факторов риска прогрессирования ХБП и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В 2005 г. организация – KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) – подтвердила инициативу K/DOQI – широкого использования термина ХБП. Критерии определения ХБП у взрослых и детей идентичны [5, 19].

### 18.1. ПАТОГЕНЕЗ ХБП

Большинство ХБП имеют единый механизм прогрессирования. В результате гибели части нефронов, обусловленной основным заболеванием (гломерулонефрит, сахарный диабет, сосудистый гломерулосклероз и др.), в оставшихся нефронах развиваются компенсаторные структурные и функциональные изменения. По мере утраты почками функционально активной ткани в сохранившихся клубочках повышается фильтрация. Гиперфильтрация является следствием роста внутриклубочкового давления (ВКД) вследствие активации РААС. Хотя вначале это является адаптивной реакцией для поддержания СКФ, но увеличенное давление рано или поздно приводит к прогрессирующему повреждению клубочков почек (гипотеза Бреннера).

#### *Механизмы повреждения*

##### **Повышение ВКД**

Гемодинамические изменения обусловлены активацией РААС. Ренальная вазодилатация может возникнуть в начале заболевания, способствуя повышенному капиллярному давлению в клубочках.

Расширение прегломерулярных почечных сосудов (от почечных артерий до приносящих артериол) под действием вазодилататоров (простагландины, кинины, эндотелиальный релаксирующий фактор – NO) приводит к *гиперперфузии* клубочков, и в связи с нарушением ауторегуляции ВКД происходит передача системной артериальной гипертензии на клубочки с повышением в них гидростатического давления (*клубочковая гипертензия*). Гиперперфузия клубочков сопровождается увеличением их объема, что вызывает механическое повреждение мезангия за счет его перерастяжения. Наблюдается пролиферация мезангиальных клеток и повышенная выработка ими коллагеновых волокон, ведущая к гломерулосклерозу.

Другим, еще более мощным механизмом повышения давления в клубочках является *сужение выносящей артериолы под действием ангиотензина II*.

При активации этого механизма клубочковая гипертензия может развиваться даже на фоне нормального системного артериального давления (АД) [8, 13].

### **Клубочковое повреждение**

Повышение внутриклубочкового давления ведет к повышенному повреждению капиллярной стенки. Происходят повреждения эндотелиальных, мезангиальных клеток с расширением матрикса, обусловленного ангиотензином II и освобождением цитокинов (TGF- $\beta$ , PDGF).

Протеинурия появляется вследствие повышения проницаемости клубочкового фильтра из-за клубочкового повреждения или в результате повышения интрагломерулярного давления. Протеин или факторы, связанные с фильтрацией альбумина (такие, как жирные кислоты или конечные продукты метаболизма) могут вести к следующим изменениям:

1. Прямое повреждение клеток проксимального канальца.
2. Локальный синтез цитокинов (рост воспалительных клеток в интерстиции)
3. Профибротический фактор, ведущий к интерстициальному склерозу.
4. Дифференцировка канальцевых клеток в фибробласты.

### **Тубулоинтерстициальное повреждение**

Степень тубуло-интерстициального повреждения лучше коррелирует с длительным прогнозом заболевания, чем гломерулярное повреждение. Протеинурия сама может оказывать повреждающее действие на тубулоинтерстиций. Имеются доказательства того, что протеинурия стимулирует развитие тубуло-интерстициального поражения почек. Ослабление протеинурии прямо предохраняет почки от прогрессирования ХБП. Наряду с этим, хроническое ишемическое повреждение ткани также является важным фактором прогрессирования: кислородная напряженность ткани относительно ниже в мозговом слое почек, делая канальцы чувствительными к гипоксическому повреждению. Хроническая ишемия сопровождается с:

- повреждением гломерулярных капилляров (гломерулосклероз, ведущий к изменению перитубулярной перфузии).
- активацией ренин-ангиотензиновой системы с развитием интратубулярной вазоконстрикции.
- потерей интратубулярного капилляра и повышением диффузионного пространства между капиллярами и канальцевыми клетками, что ведет к порочному кругу гипоксии.

## **18.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ ХБП**

Хроническая болезнь почек определяется как структурное или функциональное повреждение почек, продолжающееся на протяжении 3 месяцев и более, которое проявляется:

- патологическими изменениями в моче или
- анатомическими нарушениями со стороны почек и мочевых путей при визуализационных исследованиях
- или снижением СКФ менее 60 мл/мин/1.73 в течение 3 месяцев и более с наличием или без признаков повреждения почек [5].

Исходя из того, что мерилom массы действующих нефронов (МДН) является клубочковая фильтрация, она взята как основной показатель ХБП. Ранее использовавшийся показатель для «классификации ХПН» уровень креатинина сыворотки крови не позволяет судить об МДН, так как зависит от массы тела, возраста и многих других факторов и его заметное повышение уже свидетельствует о поздних стадиях ХБП. Предложено отказаться от измерения «клиренса эндогенного креатинина» из-за неточности и громоздкости проведения пробы (глава 2) В настоящее время рекомендуется оценить СКФ различными формулами с использованием наряду с уровнем креатинина ряда переменных.

У взрослых используется формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), у детей – формула Шварца (Schwartz) (глава 2).

Для больных с выраженным снижением функции более приемлема формула MDRD:

$$\text{pСКФ} = 186 \times (S_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}),$$

где pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; S<sub>Cr</sub> - креатинин сыворотки (мг/дл). Для эпидемиологических исследований предложен расчет по СКD-EPI.

**Цистатин С.** В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, белок с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С (G.J. Schwartz, 2009).

Для расчетов можно применить медицинский калькулятор, который можно получить по адресу [www.kdoqi.com](http://www.kdoqi.com).

В зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации выделяют 5 стадий ХБП (глава 3). При невозможности точной постановки нозологического диагноза на момент обследования международными экспертами предлагается пользоваться уточненными в 2007 г рубриками МКБ-10 N18.1-9. Для 1 стадии ХБП предлагается использовать код N18.1, для второй – N18.2, для третьей – N18.3, для четвертой – N18.4, для пятой – N18.5. Кодом N18.9 предложено обозначать ХБП неуточненной стадии, вместо термина «Хроническая почечная недостаточность неуточненная», который подлежит изъятию.

- Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы.
- Критерием снижения функции почек является уровень скорости клубочковой фильтрации, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.
- СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> расценивают как начальное или незначительное ее снижение. Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения (протеинурии, структурных изменений). При их отсутствии, несмотря на уровень СКФ менее 90 мл/мин, но 60 и выше, ХБП не диагностируется. Для лиц 65 лет и старше этот уровень СКФ расценивают как вариант возрастной нормы. Лиц моложе этого возраста относят в группу высокого риска развития ХБП, рекомендуется контроль состояния почек не реже 1 раза в год с проведением профилактики ХБП (устранением факторов риска)
- При СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения.

В последующие годы классификация ХБП несколько усовершенствована с включением рекомендуемой тактики ведения в различные стадии, выделением 2 подгрупп среди больных 3-й стадии ХБП (табл. 18.1). Необходимо учесть, что с прогрессированием ХБП растет риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Таблица 18.1. Стадии хронической болезни почек (адаптировано по KDIGO и KDOQI)

| Стадии | Описание                                          | СКФ<br>(мл/мин/<br>1.73 м <sup>2</sup> ) | Рекомендуемые мероприятия и риск ССО                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ | ≥90                                      | Лечение основного заболевания, замедление темпов СКФ, снижение риска ССО (риск небольшой).                                   |
| 2      | Повреждение почек с легким снижением СКФ          | 60-89                                    | Лечение основного заболевания, замедление темпов СКФ, снижение риска ССО (риск умеренный) + оценка скорости прогрессирования |
| 3      | Умеренное снижение СКФ                            | 30-59                                    | Выявление и лечение осложнений (риск ССО высокий)                                                                            |
| 4      | Выраженное снижение СКФ                           | 15-29                                    | + подготовка к заместительной терапии (очень высокий риск ССО)                                                               |
| 5      | Терминальная почечная недостаточность             | <15                                      | Почечная заместительная терапия (очень высокий риск ССО)                                                                     |

Больных с 3 стадией ХБП больше всего в популяции, в то же время эта группа неоднородна по риску ССО, которые нарастают по мере снижения СКФ. Поэтому в 2008г 3 стадию ХБП было предложено делить на две подстадии – а и и

б. В стадии 3а (СКФ 59-45 мл/мин весьма высоки риски развития ССО, а в стадии 3б (44-30 мл/мин, заметно увеличиваются осложнения, свойственные ХБП (анемия, МКН-ХБП и др).

Система классификации направлена на уточнение и выявление ранних стадий поражения почек. Первая и вторая стадии ХБП лучше определяются при ассоциации с отклонениями (например, протеинурия, гематурия, структурные аномалии), тогда как в более прогрессивных стадиях (3-5) сам уровень СКФ уже свидетельствует о серьезных склеротических процессах в почках, при этом другие изменения (признаки активности) могут отсутствовать.

Диапазоны СКФ, которые определяют пять стадий ХБП, применяют только к детям от 2-х лет и старше [19]. Пороговая величина СКФ, где снижение начинается с хронического повреждения почек до тХПН – вопрос спорный, так как большинство регистров определили это как снижение СКФ  $<75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Несмотря на это предлагаемая классификация стадий ХБП унифицирует подход к оценке тяжести поражения почек, базируясь при этом на наиболее адекватной оценке степени сохранности массы почечной паренхимы. Такая унификация позволяет разработать далее единую, оптимальную стратегию и тактику нефропротекции.

Преимущество классификации ХБП заключается не только в том, что она шире понятия «хроническая почечная недостаточность» и включает в себя ранние стадии заболеваний с сохранной фильтрационной функцией; важно что в отличие от старых классификаций ХПН, за основу взят **только один показатель функции почек – скорость клубочковой фильтрации**, что значительно ее упрощает, делает удобной и более надежной, легко применяемой врачами, не имеющими специальной подготовки по нефрологии. Ведь один и тот же уровень креатинина крови для кого-то является нормальным (у молодого человека с большой массой тела), а для другого – показателем уже далеко зашедшей ХПН.

### 18.3 КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ХБП

Клиника ранних стадий ХБП зависит от основного заболевания. В поздних стадиях специфические симптомы первичных заболеваний почек отходят на второй план. Появляются симптомы, обусловленные потерей функционирующей паренхимы, то есть признаки почечной недостаточности (анемия, фосфорно-кальциевые изменения, ацидоз, электролитные нарушения).

Этиологическая структура ХБП зависит от региона, от уровня развития нефрологической помощи. По данным развитых стран, основными причинами ХБП у взрослых является сахарный диабет и/или артериальная гипертензия, третье место занимают гломерулярные заболевания. У определенной части взрослых пациентов причиной тХПН оказываются наследственные и врожденные заболевания, в первую очередь – поликистозная болезнь почек, так же синдром Альпорта и другие заболевания. Терминальная стадия ХБП может

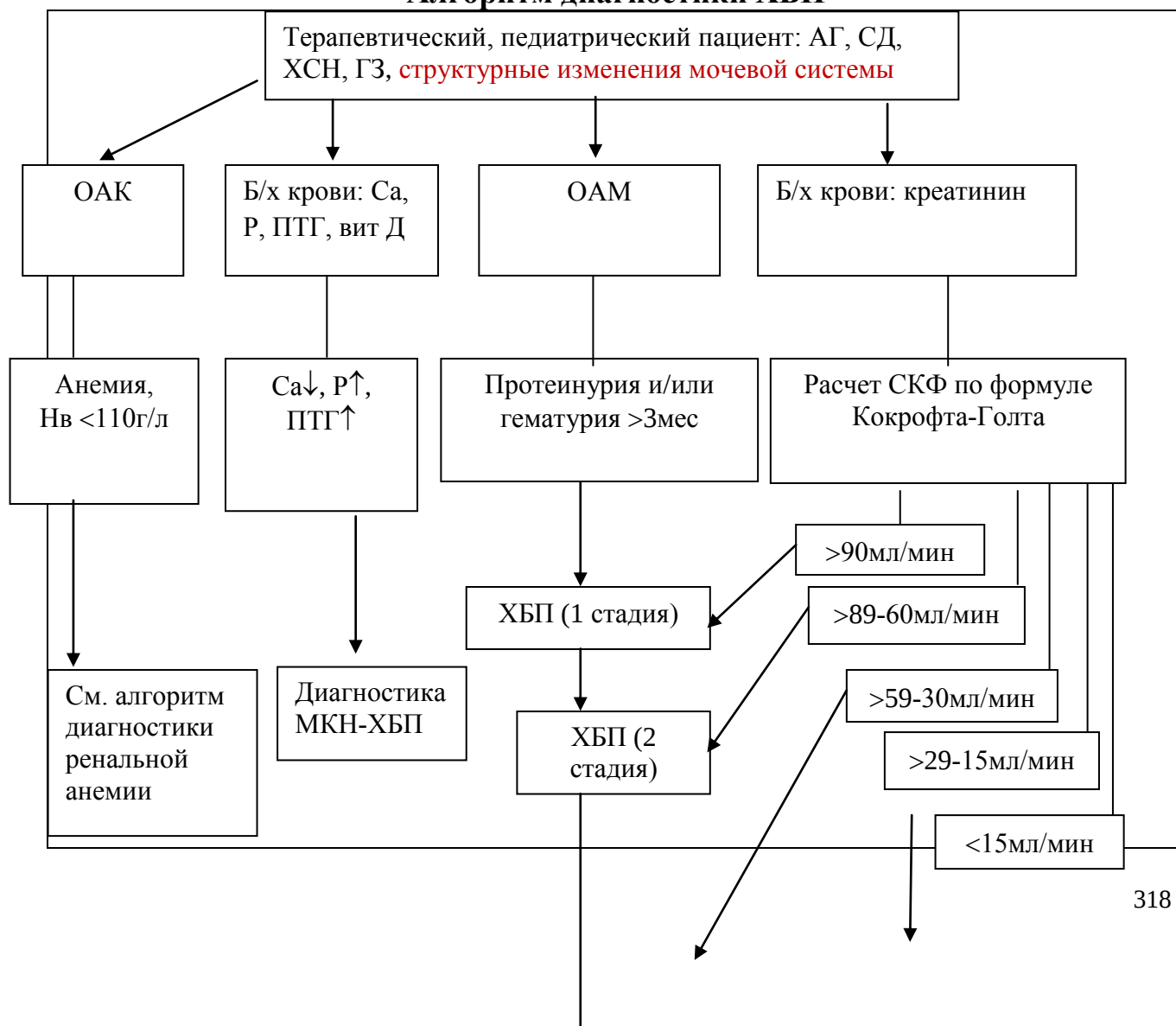
выявиться во взрослом состоянии у больных с аномалиями почек и мочевых путей (аплазия, гипоплазия, некоторые ПМР) осложненные обструкцией, инфекцией, операциями на почках. Важными факторами риска поражения почек являются злоупотребление анальгетиками, «увлечение» пищевыми добавками (средства для снижения веса у женщин, протеиновые коктейли для наращивания мышечной массы у мужчин).

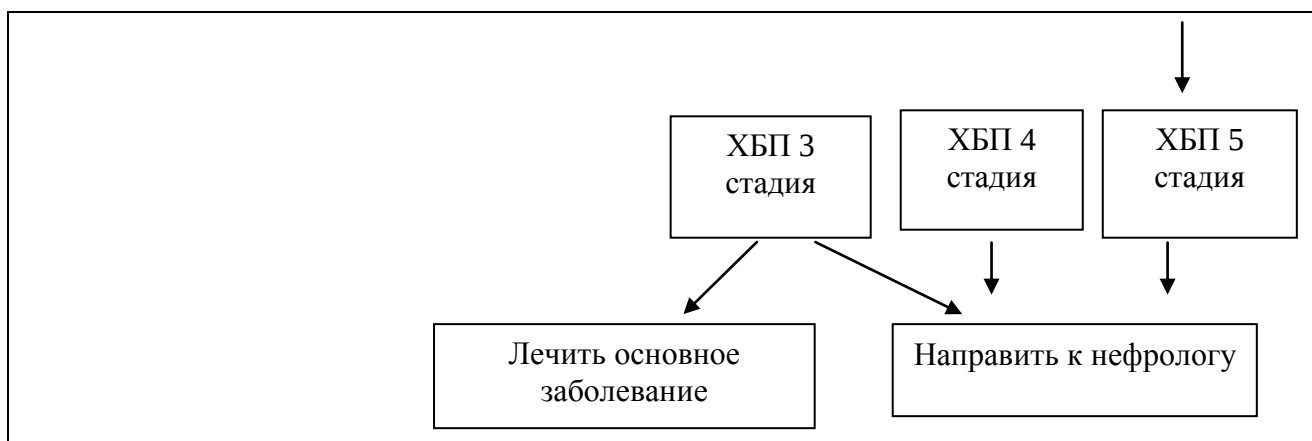
У детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек. Среди детей, получающих ЗПТ, 1/3 имеют ненаследственные врожденные заболевания (гипо-, дисплазия почек, аномалии развития мочевой системы и др.), у 1/3 – наследственные заболевания (генетические формы нефротического синдрома, синдром Альпорта, нефронофтиз) и 1/3 – приобретенные заболевания (различные формы гломерулонефрита, ГУС и др. (Э. Лойман, с соавт.2010) [6].

### Задачи ранней диагностики ХБП:

Первоочередным является внедрение в общей практике простых методов для скрининга на ХБП. В первую очередь подлежат обследованию группы риска (больные с АГ, СД). Мы предлагаем применить следующий алгоритм.

### Алгоритм диагностики ХБП





Основные патологические состояния, приводящие к ХБП, следующие:

- сахарный диабет;
- повышение АД;
- системные заболевания с вероятностью вовлечения почек (например, СКВ, миелома);
- атеросклеротические заболевания;
- застойная сердечная недостаточность;
- необъяснимые отеки;
- обструкция мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь;
- мочекаменная болезнь;
- хронические потребления лекарств (НПВП, литий, циклоспорин, иАПФ, БРА);
- перенесенные ОПП;
- любые диагностированные ранее болезни почек.

Для скрининга необходимо использовать следующие простые исследования:

1. Общий анализ мочи с определением эритроцитов и белка
2. Измерение АД
3. Расчет СКФ по формуле

Для некоторых невоспалительных заболеваний, где высок риск развития ХБП, важно определение альбуминурии, когда рутинные анализы мочи не показывают наличие протеинурии.

Альбуминурия/протеинурия в концепции ХБП-K/DOQI рассматривается как маркер ренальной дисфункции. На современном этапе альбуминурию можно считать интегральной характеристикой ХБП, а не только ее «маркером». Она имеет прогностическое значение в прогрессировании почечного поражения, также является независимым фактором развития сердечно-сосудистого риска. В настоящее время вместо традиционной терминологии «нормоальбуминурия-микроальбуминурия-макроальбуминурия/протеинурия» предложено использовать определения: альбуминурия «оптимальная», «высоконормальная», «высокая», «очень высокая» и «нефротическая». (табл. 18.2). Термин «микроальбуминурия» в настоящее время не используется (см. главы 2, 10, 11).

Таблица 18.2. Современная классификация альбуминурии/протеинурии (индексация по KDIGO, 2009)

| Индексация, описание и границы (альбумин, мг/креатинин, г)     |                   |         |               |               |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------------|---------------|
| A0                                                             | A1                | A2      | A3            | A4            |
| Оптимальная                                                    | Высоко нормальная | Высокая | Очень высокая | Нефротическая |
| Меньше 10                                                      | 10-29             | 30-299  | 300-1999*     | Более 2000**  |
| *соответствует суточной протеинурии более 0.5 г, **более 3.5 г |                   |         |               |               |

Вторым важным симптомом, за которым необходимо следить у больных ХБП, является АГ.

Важность ее определяется следующим:

1. Эссенциальная АГ обычно у большинства пациентов может не привести к значительному почечному повреждению. Однако распространение ее в общей популяции настолько велико, что гипертоническая нефропатия остается одной из частых причин ХБП, в том числе и в нашей стране. Имеется этническая предрасположенность.
2. С другой стороны, само почечное заболевание является очень сильным фактором в развитии артериальной гипертензии. Большинство пациентов с ХБП имеют повышение АД.
3. Артериальное давление – фактор прогрессирования ХБП.
4. Каждый пациент с АГ должен быть обследован на предмет наличия почечного заболевания (анализ мочи, подсчет СКФ) и необходимо проводить мониторинг артериальной гипертензии у всех пациентов с заболеванием почек.

Как только устанавливается прогрессирование ХБП, вне зависимости от ее причины, снижение СКФ имеет главную линейную тенденцию, пока не изменятся клинические обстоятельства. Прогрессирование ХБП чаще и больше происходит из-за гемодинамических и метаболических факторов, чем вследствие основного заболевания. Поэтому наряду с поиском основной причины, важно принять меры по замедлению снижения СКФ.

### **Факторы, влияющие на прогрессирование ХБП [13]**

Не модифицируемые:

- 1) Заболевания почек, лежащие в основе ХБП. При этом тубулоинтерстициальные заболевания имеют более медленную тенденцию к прогрессированию, чем гломерулярные заболевания.

- 2) Раса (прогрессирует быстрее у чернокожих)

Модифицируемые:

- 1) АД;
- 2) уровень протеинурии;

- 3) нефротоксические агенты;
- 4) активность основного заболевания (СКВ, васкулиты);
- 5) инфаркт почки (обструкция, ИМС);
- 6) гиповолемия или интеркуррентное заболевание;
- 7) дислипидемия;
- 8) гиперфосфатемия;
- 9) анемия;
- 10) курение;
- 11) контроль глюкозы в крови.

## 18.4 ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХБП

По рекомендации K/DOQI больным с впервые выявленным снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурией/протеинурией, неконтролируемой артериальной гипертензией показана консультация нефролога. Пациенты с выявленной ХБП должны подвергаться регулярному медицинскому наблюдению с участием нефролога; частота наблюдения определяется тяжестью ХБП (стадией и индексом); больные 4-5 стадиями ХБП должны находиться под наблюдением в диализном центре по месту жительства для подготовки к заместительной почечной терапии и ее планового начала.

### Основные показания к амбулаторной консультации нефролога:

Впервые выявленные и подтвержденные при повторном исследовании:

- Протеинурия или альбуминурия > 30 мг/сут.
- Снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Повышение креатинина или мочевины крови.
- Артериальная гипертензия, впервые выявленная в возрасте моложе 40 лет или старше 60 лет, резистентная к лечению.

### Коррекция артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ), как эссенциальная, так и вторичная почечная, обладает доказанным в ходе проспективных исследований неблагоприятным влиянием не только на риск ССО, но и на скорость прогрессирования ХБП. В то же время, эффективная антигипертензивная терапия достоверно отдалает время наступления тХПН, является важным средством кардиопротекции (глава 10).

У пациентов с ХБП и АГ, нуждающихся в фармакологической коррекции для достижения целевых уровней АД, в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано.

Пациентам с ХБП с индексами альбуминурии/протеинурии А2-А3 и отсутствием АГ также следует назначать иАПФ или БРА с целью достижения антипротеинурического эффекта.

Строгий контроль АД может быть опасен у пожилых пациентов при распространенном атеросклерозе. У больных пожилого и старческого возраста со склонностью к развитию эпизодов гипотонии, приводящих к ухудшению самочувствия и появлению жалоб, характерных для нарушения коронарного и церебрального кровотока, коррекцию артериальной гипертензии следует проводить с повышенной осторожностью. У этих больных приемлемым уровнем систолического АД следует считать 140-160 мм рт ст.

Для контроля АД у детей следует использовать номограммы, отражающие перцентильные параметры с учетом пола и возраста детей. Целевым уровнем снижения АД следует считать 75-й перцентиль для данного пола и возраста.

Таблица 18.3. Целевой уровень АД и препараты выбора для коррекции АГ у больных с ХБП

| Альбуминурия, мг/с                                                                                                                      | Целевое АД, мм рт ст | Препараты выбора |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|
| Менее 30                                                                                                                                | 120-139/<90          | Нет              |
| 30-300                                                                                                                                  | 120-129/<80          | иАПФ или БРА     |
| Более 300                                                                                                                               | 120-129/<80          | иАПФ или БРА*    |
| * - при протеинурии более 1 г/с, не снижающейся при монотерапии иАПФ или БРА – показано комбинированное лечение несколькими препаратами |                      |                  |

Для достижения целевого АД при ХБП дополнительно рекомендуется ограничение потребления соли, поддержание индекса массы тела в пределах 20-25 кг/м<sup>2</sup>, достаточная физическая активность и др.

Антипротеинурические и ренопротективные свойства иАПФ и БРА проявляются на разных стадиях ХБП, однако по мере снижения функции почек повышается риск их побочных действий – гиперкалиемии и снижения СКФ. Резкое падение СКФ при назначении данных средств нередко развивается у пожилых пациентов на фоне гиповолемии и может быть первым признаком скрытого гемодинамически значимого билатерального стеноза почечной артерии, который является противопоказанием для дальнейшего применения (глава 10). Большинству пациентов с ХБП требуется комбинация нескольких гипотензивных препаратов из разных групп для достижения целевого уровня АД. Ингибиторы АПФ и БРА хорошо сочетаются с мочегонными и антагонистами кальция.

На 3б-4 стадии ХБП резко снижается эффективность тиазидных мочегонных и растет риск их нежелательных действий (гиперурикемия, уратный криз). Поэтому на поздних стадиях ХБП предпочтительнее петлевые

диуретики. Некоторые антагонисты кальция (недигидропиридинового ряда) оказывают дополнительный антипротеинурический эффект, в то время как нифедипин может усиливать протеинурию. Целевых уровней АД в 80% случаев удается достигнуть при использовании сочетаний иАПФ с пролонгированными антагонистами кальция (амлодипин).

Комбинация препаратов, подавляющих РААС на разных уровнях (ингибитор ренина+БРА, ингибитор ренина+иАПФ, иАПФ+БРА) с целью достижения более полного антипротеинурического эффекта, представляется оправданной с патогенетической точки зрения. Однако по последним исследованиям: комбинированное лечение иАПФ и БРА рекомендуется только при А3-А4 степени альбуминурии в случае, если монотерапия не дала ожидаемого эффекта.

### **Коррекция метаболических и гомеостатических нарушений: дислипопроteinемии, ожирения и метаболического синдрома.**

Доказано, что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы со многими гемодинамическими и структурными изменениями почек и с риском развития ХБП и тХПН. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением чаще выявляется альбуминурия. Диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз, ФСГС – наиболее часто встречающиеся заболевания в популяции людей с ожирением.

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов (статинов) у больных с ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза.

### **Коррекция анемии**

Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП. Развивающаяся вследствие недостаточной продукции эндогенного эритропоэтина и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется порочный патогенетический круг – «кардиоренальный анемический синдром», в котором ЗСН, ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга.

Обязательными являются специальные исследования для оценки состояния обмена железа: уровень ферритина и насыщение трансферрина железом (TSAT). Сывороточный ферритин менее 30 мг/л указывает на тяжелый

дефицит железа. Но ферритин более 30 мг/л не обязательно говорит о норме. На уровень ферритина влияет воспаление, которое может присутствовать у пациентов с ХБП, особенно-диализных. Исследования показали, что нормальные запасы железа в костном мозгу можно предположить у больного с ХБП с ферритином не менее 300 мг/л.

Коррекция должна начинаться на додиализных стадиях ХБП для замедления прогрессирования как почечных, так и сердечно-сосудистых повреждений. Коррекция анемии требует осторожности, поскольку даже сравнительно невысокие уровни гемоглобина (более 120 г/л), могут сопровождаться также ухудшением почечного и сердечно-сосудистого прогноза.

В клинических рекомендациях KDIGO (2012) по анемии при ХБП [20] имеется ряд новых и пересмотренных положений - минимизация использования применяемых для лечения анемии препаратов; обязательным и первоначальным компонентом лечения анемии является диагностика запасов железа и, при необходимости, назначение железосодержащих препаратов. При должной коррекции анемии на препаратах железа следует ограничиться только ими; из-за возможных побочных реакций рекомендуется наблюдать больного в течение часа после инфузии препаратов железа.

Важными являются положения о показаниях к началу применения препаратов эритропоэз - стимулирующих препаратов (ЭСП). У пациентов с додиализной ХБП их применение не рекомендуется при уровне гемоглобина более 100 г/л, а при снижении ниже 100 г/л при принятии решения о начале применения ЭСП рекомендуется взвесить все возможные обстоятельства за и против.

У больных на диализе лечение ЭСП рекомендуется начинать только при снижении уровня гемоглобина до 90-100 г/л. Верхняя рекомендуемая граница содержания гемоглобина составляет 115 г/л, что в целом отражает пересмотр в меньшую сторону целевого уровня гемоглобина в рекомендациях KDIGO. Эти границы могут быть пересмотрены в индивидуальном порядке в зависимости от симптомов анемии у пациента. У отдельных пациентов с тенденцией к кровопотерям допускается Нв до 130. У получающих ЭСП пациентов не рекомендуется сознательно превышать уровень гемоглобина 130 г/л. При Нв >130г/л возрастает риск инсульта, АГ и тромбоза сосудистого доступа. Адобвантная терапия при лечении ЭСП не рекомендуется.

По данным KDIGO (2012) [20] анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. У детей с ХБП анемия диагностируется при концентрации гемоглобина ниже 110 г/л в возрасте от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12-15 лет.

## **Коррекция минеральных и костных нарушений**

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена классифицируются как минеральные и костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП). МКН – системное многофакторное нарушение костно-минерального метаболизма, обусловленное ХБП.

МКН-ХБП включает:

- отклонения в метаболизме кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, витамина D;
- нарушения обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
- кальцификацию сосудов и мягких тканей;

Кальцификация ССС приводит к фатальному повышению рисков кардиоваскулярной смертности.

С начала ХБП развивается гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Уменьшение МДН со снижением продукции кальцитриола, ведет к снижению абсорбции кальция в кишечнике. В ответ на это мгновенно повышается синтез ПТГ, стимулируется выход кальция из костей. Таким образом, в ранние стадии ХБП Са и Р часто остаются в пределах нормы. Но надо следить за их целевыми значениями соответственно стадиям ХБП (табл. 18.4). Ингибированию реабсорбции Р в проксимальном канальце и увеличению его экскреции способствует фосфатурический гормон (FGF 23) и ПТГ, уровень которого повышается по мере прогрессирования ХБП (табл. 18.4).

Таблица 18.4. Показатели ПТГ, Са и Р в различные стадии ХБП.

| Стадии ХБП | СКФ (мл/мин)        | ПТГ (пг/мл) | Кальций (ммоль/л) | Фосфор (ммоль/л) |
|------------|---------------------|-------------|-------------------|------------------|
| 3          | 30-59               | 35-70       | норма             | 0.87-1.48        |
| 4          | 15-29               | 70-110      | норма             | 0.87-1.48        |
| 5          | Менее 15 или диализ | 150-300     | 2.1-2.37          | 1.13-1.78        |

*Фактор роста фибробластов - 23 (FGF 23)* в настоящее время рассматривается как центральный регулятор метаболизма фосфора и витамина D.

Повышенный уровень FGF-23 у пациентов с ХБП усугубляет дефицит 1,25-D, что способствует развитию гипокальциемии и приводит к увеличению продукции ПТГ. Наличие в паращитовидных железах трансмембранного белка **Клото** свидетельствует о возможности FGF-23 регулировать секрецию ПТГ. В настоящее время изучается роль нескольких новых маркеров (в том числе костных) в патогенезе МКН.

Таким образом, FGF-23 – важный биологически активный маркер аномальной регуляции гомеостаза фосфора при ХБП, тесно вовлеченный в патофизиологию МКН. Так, у пациентов с тХПН, несмотря на очень высокий серологический уровень FGF-23, развиваются гиперфосфатемия, дефицит 1,25-

Д и повышение активности ПТГ. Эти изменения и снижение Са (каждое в отдельности или совместно) связаны с ренальной остеодистрофией (РОД), кардиоваскулярной кальцификацией, кардиоваскулярными заболеваниями и неблагоприятными исходами ХБП.

Признание сложности патофизиологических механизмов (гиперфосфатемия, ВГПТ, РОД, кальцификация сосудов и др.) способствовало разработке нескольких терапевтических подходов ее коррекции. Лечение МКН заключается в комбинированном назначении лекарственных средств, которые действуют на разные звенья патогенеза МКН при ХБП. Но, к сожалению, единого метода, который позволил бы эффективно контролировать все процессы МКН, нет. При коррекции МКН следует принимать во внимание стадию ХБП, возраст, расовые и др. особенности, наличие разных проявлений МКН (в том числе скорость костного обмена), сопутствующую терапию и профиль побочных эффектов.

Диагностика, профилактика и лечение МКН-ХБП проводится согласно рекомендациям K/DOKI, 2003 и KDIGO, 2009 (ожидаются новые разработки). Коррекцию показателей МКН-ХБП следует начинать с 3-4 стадии, руководствуясь целевыми показателями. ВГПТ требует назначения 1,25 Д. Обсуждается лечение нативным витамином Д. Но время, дозы, стадии ХБП, целевые уровни для назначения витамина 25(ОН)Д еще не установлены. Рекомендуется снижение потребления Р с пищей, что является сложной задачей. Следует ограничить потребление продуктов с высоким содержанием Р, по возможности до 800-1000 мг/сут.

*Уменьшение абсорбции фосфора* в кишечнике обеспечивается назначением **фосфатсвязывающих** препаратов (ФСП), которые не только эффективно снижают уровень FGF-23, сывороточного Р, но также ПТГ, оказывают благоприятное влияние на кости и исходы кальцификации. Их рекомендуется назначить пациентам с ХБП 3-5 стадий и 5D стадии.

ФСП делятся на 3 основных типа:

- Са-содержащие (Са-карбонат, ацетат, цитрат, кетоглутонат, глюконат);
- металлсодержащие (гидроокись алюминия, лантана карбонат, магния/кальция карбонат, магния карбонат/цитрат, железа цитрат, Са-ацетат/магния карбонат);
- не содержащие Са и металлы (севеламера гидрохлорид, севеламера карбонат).

Несмотря на схожую эффективность Са-содержащих и не содержащих его ФСП в снижении уровня Р, эти препараты оказывают разное влияние на содержание Са и риск кальцификации. Назначение Са-содержащих ФСП связано с риском увеличения частоты гиперкальциемических эпизодов, особенно на фоне применения кальцитриола и активных метаболитов витамина Д, а также метастатической кальцификации. У пациентов с ХБП 5D стадии и гиперфосфатемией, в случае персистирующей или периодической

гиперкальциемии, рекомендуется уменьшить дозы кальций-содержащих ФСП и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D. У пациентов с ХБП 3-5D необходимо избегать длительного приема алюминий содержащих ФСП для предотвращения алюминиевой интоксикации.

При наличии вторичного гиперпаратиреоза назначаются кальцитриол или аналоги витамина D, кальцимитетики (цинакальцет) или их комбинацию, при отсутствии эффекта – паратиреоидэктомия.

*Увеличение элиминации P* обеспечивается интенсификацией диализа. Дополнительно пациентам с ХБП 5D стадии рекомендуется использовать диализат с низкой концентрацией кальция 1,25-1,5 ммоль/л.

У детей и подростков с ХБП 2-5D стадий и сопутствующим отставанием в росте рекомендуется лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста, после разрешения вопросов, связанных с дефицитом питания и биохимическими нарушениями вследствие МХН. В настоящее время изучаются и другие методы коррекции гиперфосфатемии.

## **Лечение ацидоза и электролитных нарушений**

### **Ацидоз**

Системные эффекты ацидоза:

1. В костях: повышение резорбции и снижение минерализации, способствующее ренальной дистрофии.
2. Мышечная слабость, усталость.
3. Эффект на респираторную компенсацию: гипервентиляция.
4. Гиперкалиемия: происходит обмен водорода на калий под воздействием альдостерона в собирательных трубках, что ведет к повышению калия. Ацидоз также уменьшает вход калия в клетки мембран натрий\калиевого насоса.
5. Повышение ионизированного (свободного) кальция. Ацидоз снижает альбумин-костную фракцию. Коррекция ацидоза может снизить уровень кальция и вызвать тетанию.
6. Питание: ацидоз способствует катаболизму и снижает действие гормона роста.

#### *Лечение*

1. Лечить, когда венозный  $\text{HCO}_3^-$  меньше, чем 21 ммоль/л.
2. Назначить соду  $\text{NaHCO}_3$  0.5-1.5 г/сут (титровать, начиная с низкой дозы 0.5 г/день и более)
3. При назначении соды повышенный уровень натрия может усугубить перегрузку жидкостью. Назначить петлевой диуретик.
4. Рефрактерный ацидоз – показание к диализной терапии.

### **Гиперкалиемия**

Повышение калия – наиболее частая проблема при ХБП, частности в тех случаях, когда применяются БРА и иАПФ. Быстрое повышение калия более

опасно, чем постепенное, так как клетки мембраны более уязвимы к резким изменениям.

**Тактика** зависит от уровня калия:

1. 5.5-6.0 ммоль/л: рутинная перепроверка. Пересмотреть терапию. Рекомендации по диете.
2. 6.1-6.5 ммоль/л: срочная перепроверка. Пересмотреть терапию. Рекомендации по диете.
3. Более 6.5 ммоль/л –предпринять срочные меры.

*Лечение*

1. Строгая диета.
2. Диуретики: петлевые диуретики (например, фуросемид 40-160 мг) могут способствовать выведению калия с мочой.
3. Отмена либо снижение дозы иАПФ и БРА. Пересмотр других препаратов (спиронолактон, бета блокаторы)
4. Коррекция ацидоза
5. Повышение калия может быть показанием к гемодиализу.

### **Лечебное питание**

Диета у пациентов с ХБП сложна: в условиях снижения функции почек особое значение приобретает сбалансированность и полноценность рациона, малейшие излишества в питании приводят к усугублению нарушений обмена, обусловленных нефропатией, в то же время дефицит незаменимых аминокислот, недостаточная калорийность питания приводят к синдрому белково-энергетической недостаточности. Важны регулярный контроль нутритивного статуса, ведение пищевых дневников, консультации диетолога-нефролога.

Известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации. В практике лечения больных на додиализных стадиях ХБП используется много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка, хотя результаты применения малобелковых диет (0,6-0,8-1,0 г белка/кг/массы тела/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными. Тем не менее, последние данные позволяют полагать, что ограничение белка в рационе действительно приводит к умеренному позитивному эффекту в плане прогноза при ХБП (Fouque D., Laville M., 2009).

У детей с ХБП содержание белка в рационе должно соответствовать возрастной норме, поскольку его дефицит отрицательно сказывается на росте и развитии. Исключение могут составлять ситуации с крайней степенью выраженности гиперфосфатемии и гиперпаратиреоидизма. Включение в МБД смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов приводит к замедлению прогрессирования ХБП [19].

**Ограничение потребления соли** (не более 5 г/сут, а по возможности, еще более строгое) имеет принципиальное значение для адекватной коррекции артериальной гипертензии, повышает антипротеинурическую эффективность ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. У детей и некоторых взрослых необходимо учесть состояния (часто врожденные), протекающие с потерей соли, когда наоборот, требуется дозированное назначение NaCl. Также имеет значение контроль уровня потребления жидкости, особенно в диализную стадию. В додиализную стадию начинается лечение в начале тиазидами, потом-фуросемидом.

Кроме ограничения соли и белка диета больных ХБП подчинена следующим задачам:

- профилактика гиперкалиемии;
- адекватная калорийность питания;
- коррекция гиперлипидемии и гипергликемии;
- коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена;
- коррекция нарушений пуринового обмена.

## **18.5. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ**

К общим рекомендациям больным ХБП относят [13]:

1. Прекращение курения.
2. Лимитирование потребления алкоголя до 3 единиц в день для мужчин и до 2 для женщин.
3. Снижение веса при ожирении.
4. Аэробика.
5. Аспирин 75 мг, если есть риск ССО.
6. Контроль липидов и лечение согласно национальным рекомендациям.
7. Вакцинация от гриппа, пневмококка.

**Примерная схема наблюдения в зависимости от стадии ХБП:**

**Стадии 1-2: ежегодное мониторингирование:**

1. СКФ, анализ мочи, протеин/креатининовый тест
2. Контроль АД

**Стадия 3: как минимум мониторингирование течение 6 месяцев**

1. СКФ, анализ мочи, протеин/креатининовый тест
2. Контроль АД
3. Если гемоглобин ниже 110г/л, то следует проверить уровень ферритина, витамин В12 и фолиевую кислоту
4. Ежегодная проверка уровня кальция и фосфата
5. Ежегодная проверка ПТГ и предпринять меры, если ПТГ более 70пг/мл

**Стадии ХБП 4-5**

1. Позднее выявление ведет в плохому результату
2. Полный диетический анализ
3. Оптимизация кальция, фосфата и ПТГ
4. Лечение анемии-препараты железа, препараты эритропоэтина
5. Коррекция ацидоза
6. Иммунизация от гепатита В
7. Информирование и дискуссия относительно будущего лучения ( диализ, его виды, трансплантация или паллиативное лечение).

### **При выявлении терминальной стадии ХБП**

1. Принятие мер для минимизации уровня прогрессии.
2. Активный контроль осложнений (анемия, ренальные костные заболевания, ацидоз, недоедание).
3. Преддиализные рекомендации: выбор метода диализа, индивидуальные советы и поддержка в решении.
4. Подготовка к трансплантации – обучение. Поиск потенциального донора.
5. Подготовка к диализу: (хирургические вмешательства должны быть проведены как минимум за 6 мес. до начала диализа)
6. Доступ в паллиативной помощи тем, кто решил отказаться от диализа.
7. Выбор времени для начала диализа – избегать симптоматической уремии

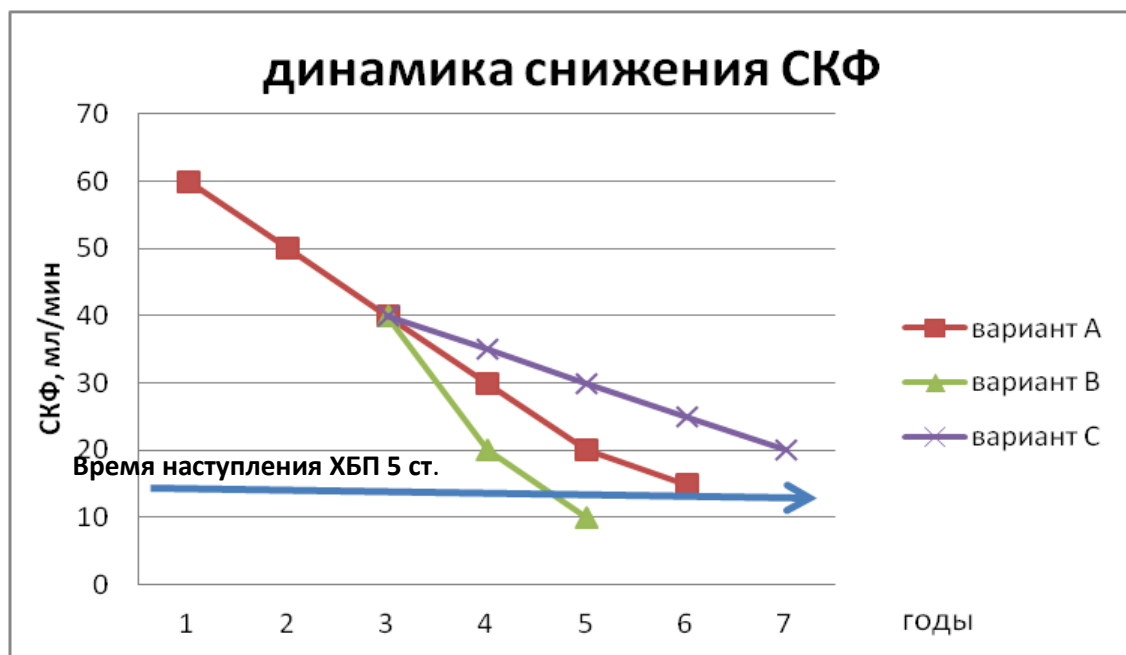
### **Контрольные тесты по главе 18**

1. Пациент 31 год. В детстве отмечали рецидивирующую ИМС на фоне врожденной аномалии почек, по поводу которой оперирован. Жалобы на боли в костях. Аналаиз мочи: белок-0,3г/л, лейкоциты-3-4 в п/з, эритроциты -2-3 в п/з. СКФ-45мл/мин. ПТГ повышен (200пг/мл), кальций и фосфор в норме. Получает фозиноприл 5 мг\с. АД в норме. В назначении какого дополнительного препарата нуждается больной?
  1. кальцитриол
  2. препарат кальция
  3. препарат фосфора
  4. поливитамины
  5. бифосфанаты
2. Каков механизм развития кардио-васкулярных осложнений при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у диализных больных?
  1. кальцификация сосудов и клапанов сердца
  2. развитие эндокардита

3. развитие миокардита
  4. митральный стеноз
  5. перикардит
3. Какой препарат показан для коррекции гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью?
1. эргокальциферол
  2. кальцидиол
  3. бифосфонат
  4. кальцитриол
  5. кальцитонин
4. Укажите название препаратов, назначаемых при гиперфосфатемии у больных с хронической болезнью почек?
1. фосфат - биндеры
  2. блокаторы кальциевых каналов
  3. бифосфанаты
  4. альфакальцидол
  5. антациды
5. Укажите показание к назначению нового класса препаратов – кальцимитетиков у больных на диализе?
1. неконтролируемый гиперпаратиреоз
  2. гипокальциемия
  3. гиперфосфатемия
  4. гипофосфатемия
  5. гипопаратиреоз

## ГЛАВА 19. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ I. ДИАЛИЗ.

Скорость снижения клубочковой фильтрации является относительно постоянной величиной, что позволяет графически определить время начала заместительной почечной терапии (рис. 19.1). График очень простой, следует лишь вводить время (в годах) и данные СКФ.



**Рис. 19.1.** Графическое отображение скорости снижения клубочковой фильтрации.

При варианте А скорость снижения является линейной. Конечно, возможно отклонение этой линии как в более вертикальную (вариант В), так и в более плоскую (вариант С) сторону. Вариант В свидетельствует о присоединении факторов, способствующих прогрессированию ХБП (рецидив или усугубление первичной причины ХБП, некорректируемая артериальная гипертензия, ренальная анемия, нарушения кальций-фосфорного обмена). В данном случае СКФ снижается очень быстро, что потребует скорого начала ЗПТ. Самый оптимальный вариант С возможен у пациентов, которые получают адекватную комплексную нефропротективную терапию (иАПФ, контроль АГ, коррекция анемии, ацидоза и нарушений минерально-костного обмена). Это позволяет как можно дольше отсрочить наступление 5 ст. ХБП и необходимость проведения ЗПТ.

С пациентами, достигшими 4 стадии ХБП, то есть когда СКФ падает ниже 29 мл/мин, после того как составлен график и спрогнозировано время начала заместительной почечной терапии, необходимо обсудить преимущества и недостатки различных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ).

**Эпидемиология.** Согласно мировой статистике, на 2012г. было более 2,2млн диализных пациентов, что, в среднем, соответствует показателю 300 человек на 1 миллион населения. Наибольшее количество пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности зафиксировано в странах с наибольшей продолжительностью жизни: Япония-2340 пациентов на 1млн населения, США-1300, Германия – 1160. В нашей стране по мере улучшения качества и доступности диализной терапии этот показатель повысился с 800 пациентов в 2007г. до 2600 в 2013г., что соответствует показателю 150чел на 1млн населения. Однако это вовсе не свидетельствует о низкой распространенности хронической почечной недостаточности. Более низкие цифры являются следствием меньшей продолжительности жизни в РК и низким уровнем информированности населения о необходимости проведения раннего скрининга на наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, как наиболее частых причин развития почечной недостаточности. На фоне улучшения диагностики и лечения хронической болезни почек к 2017 году ожидается увеличение количества пациентов на диализе до 5500чел (300 на 1млн населения).

### **Методы заместительной почечной терапии**

Согласно американским рекомендациям NKF-DOQI, заместительную почечную терапию следует начинать при СКФ < 10 мл/мин, а у пациентов с сахарным диабетом еще раньше - при СКФ < 15 мл/мин. Но это не единственный критерий показания к ЗПТ. Объемная перегрузка, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, уремический перикардит, уремическая энцефалопатия являются абсолютными показаниями к ЗПТ. Существует несколько методов замещения утраченной функции почек при терминальной стадии почечной недостаточности. Самым радикальным и оптимальным является проведение превентивной трансплантации донорской почки (более подробно смотрите в главе 20). При отсутствии донорской почки или при наличии противопоказаний выбор остается за диализом, который подразделяется на интракорпоральный (перитонеальный диализ) и экстракорпоральный (гемодиализ, высокообъемная гемодиафильтрация).

#### **19.1 ГЕМОДИАЛИЗ**

Гемодиализ остается «золотым стандартом» заместительной почечной терапии. Более 75% пациентов с 5 диализной стадией ХБП находятся на лечении программным гемодиализом.

##### **Принципы диализной терапии**

Диализ основан на массопереносе сквозь полупроницаемую мембрану. Мембрана гемодиализатора разделяет кровь пациента от диализирующей

жидкости (диализата). При поступлении крови и диализата в мембрану происходят процессы диффузии, конвекции и ультрафильтрации [21, 22].

**Диффузия:** движение растворимых частиц (креатинин, мочевины) сквозь полупроницаемую мембрану, основанное на градиенте концентрации (рис. 19.1.1).

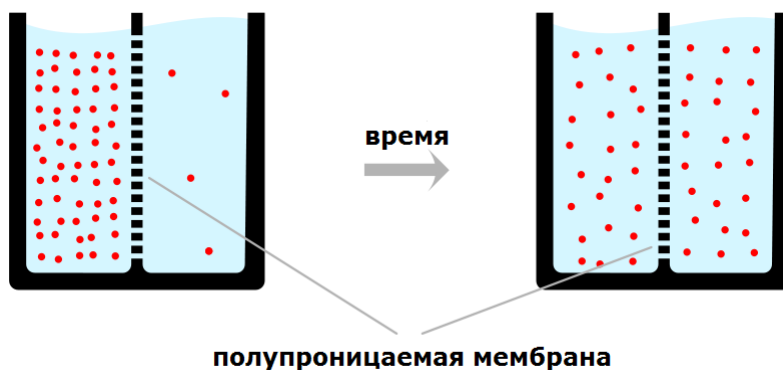


Рисунок 19.1.1. Диффузия (объяснение в тексте).

**Ультрафильтрация:** движение жидкости (воды) сквозь полупроницаемую мембрану, основанное на градиенте гидростатического давления (рис. 19.1.2).

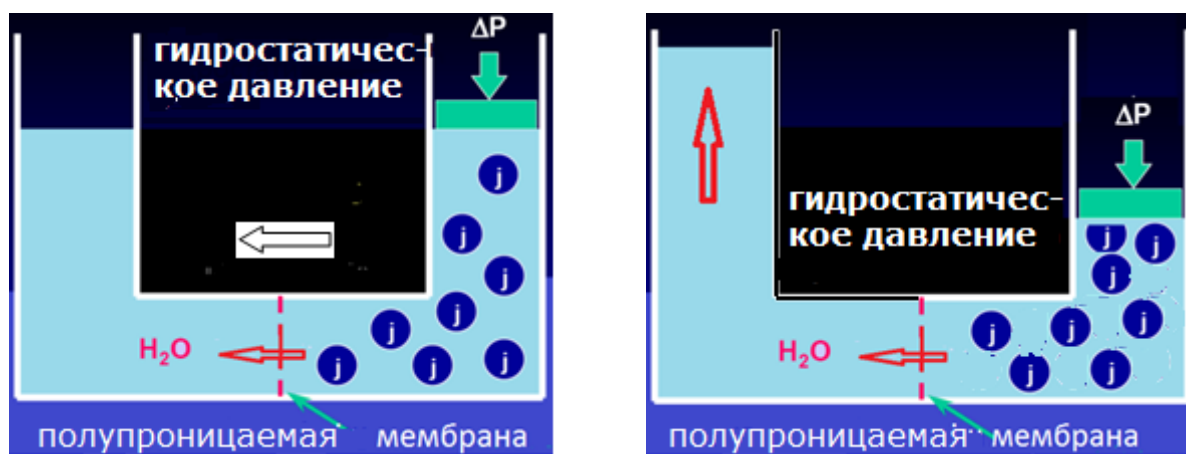


Рисунок 19.1.2. Ультрафильтрация (объяснение в тексте).

**Конвекция:** пассивное движение растворимых частиц (напр.: фосфор) сквозь полупроницаемую мембрану вместе с жидкостью (рис.19.1.3). Конвекция не зависит от градиента концентрации веществ; главным влияющим фактором является скорость ультрафильтрации (скорость движения жидкости).

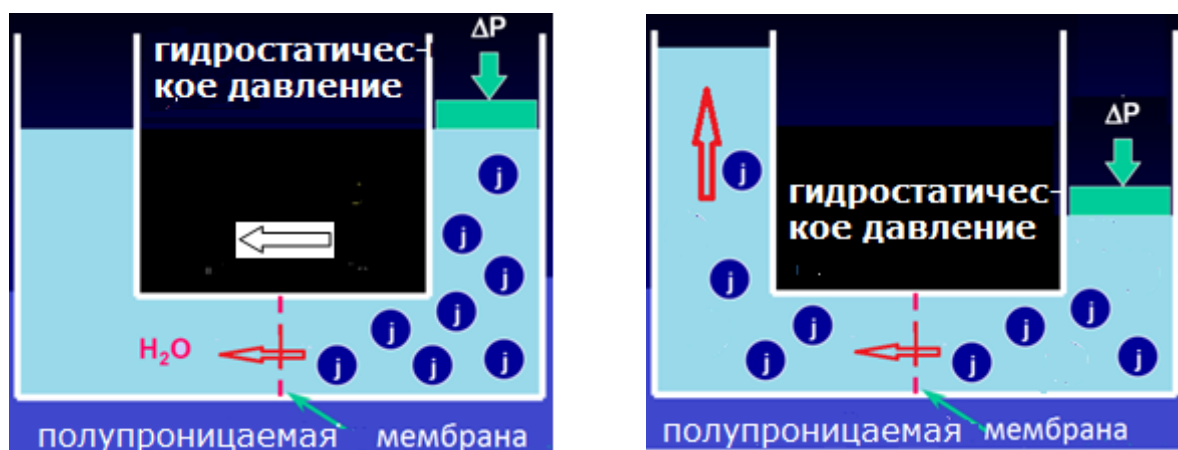


Рисунок 19.1.3. Конвекция (объяснение в тексте).

Для проведения сеанса гемодиализа требуется:

- очищенная вода (пермеат), аппарат «искусственной почки» (ИП);
- кислотный и основной раствор для приготовления диализирующего раствора, а также замещающего раствора при проведении гемодиализа-онлайн;
- диализатор с комплектом артерио-венозных магистралей и иглами большого диаметра (G 14-16) для венепункции;
- адекватный сосудистый доступ.

### Вода для гемодиализа

Во время процедуры гемодиализа с кровью пациента контактирует порядка 120л воды за 4 часа (при скорости потока 500мл/мин). Все вещества с малым молекулярным весом, присутствующие в воде, напрямую попадают в кровяное русло, как если бы они были введены путем инъекции. Поэтому очень важно, чтобы вода содержала как можно меньше примесей. Загрязнение воды алюминием вызывает заболевание костей (остеодистрофия, патологические переломы), прогрессирующие неврологические расстройства (деменция) и анемию. Избыток меди в диализирующем растворе способен вызывать гемолитическую анемию, которая также может возникать при появлении хлора в диализаторе. Для того, чтобы удалить нежелательные примеси, вода проходит ступенчатую очистку. В первую очередь вода проходит через механический фильтр, чтобы задержать крупные частицы ( во многих регионах нашей страны вероятно присутствие грязи во время весенних паводков). Далее производится умягчение воды, чтобы удалить органические и другие примеси, такие как хлор и хлорамин. Следующим шагом является процесс обратного осмоса, когда вода проходит через полупроницаемую мембрану с очень мелкими порами (менее 100Да), они ограничивают пассаж веществ с малым молекулярным весом, например, мочевины, натрия и хлора. Обратный осмос удаляет более 90% примесей, и, в зависимости от исходного уровня загрязнения, чаще всего делает воду достаточно чистой для диализа. Деионизаторы, состоящие из

ионообменных смол, которые удаляют заряженные ионы, обменивая их на ионы водорода и гидроксилы, применяют либо как альтернативу обратному осмосу, либо для окончательной очистки обратноосмотической воды. Очищенная вода по свойствам практически равна дистиллированной, но все же содержит немного солей натрия хлорида. На языке диализа такую воду называют пермеатом. Для проведения гемодиализа недостаточно лишь очистить воду от химических элементов. Учитывая непосредственный контакт с кровью, еще одним важным и обязательным элементом очистки является установка бактериального фильтра, способного улавливать не только бактерии, но и вырабатываемые ими эндотоксины. К использованию в качестве пермеата допускается вода, в которой содержится менее 100 КОЕ (колоние образующих единиц) бактерий в 1мл. Кроме того, на аппаратах «искусственной почки» непосредственно на входе пермеата устанавливаются синтетические диализаторы на основе полисульфона, которые дополнительно адсорбируют на себя оставшуюся часть эндотоксинов (табл 19.1.1).

Таблица 19.1.1. Максимальный уровень бактериологических веществ по Европейской Фармакопее.

|                                     | Дистиллированная вода | Ультрачистая жидкость диализа |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Микробные загрязнения (КОЕ / мл)    | 100                   | 0,1                           |
| Бактериальные эндотоксины (МЕ / мл) | 0,25                  | 0,03                          |

Аппарат ИП (рис. 19.1.4) представляет собой сложное инженерное устройство, которое состоит из:

- 1) блока управления и контроля с электронными платами и монитором;
- 2) гидравлической системы, осуществляющей приготовление и циркуляцию диализирующего раствора, ультрафильтрацию;
- 3) специальных модулей: насосы крови, гепариновый насос, блок ловушки воздуха, дополнительные опции (блок измерения артериального давления, мониторинг объема и температуры крови, насос для одноигольного диализа).

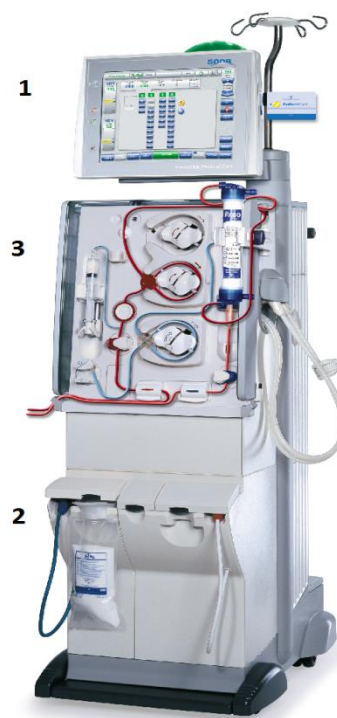


Рисунок 19.1.4. Аппарат «искусственной почки».

Аппарат ИП позволяет осуществлять контролируемый процесс очищения крови от уремических токсинов, регуляцию водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Управляемость процедуры очищения крови достигается путем выбора параметров перфузии крови и диализата в диализаторе, скорости и объема ультрафильтрации, пропорциональности смешивания химически чистой воды и концентрата, температуры диализа.

В современных аппаратах ИП режимы функционирования определяются и задаются оператором перед началом сеанса в зависимости от состояния пациента и могут меняться в течение всей процедуры. При выходе параметров за заданные пределы системы безопасности процесс диализа останавливается, аппаратом «ИП» подаются световые и звуковые сигналы.

### Диализирующий раствор

В процессе диализа сквозь диализатор диффундируют не только креатинин и мочевины, но и все мелкие молекулы, в том числе и электролиты. Удаление большого количества натрия, калия, магния или кальция может вызвать серьезные осложнения, вплоть до летального исхода. Чтобы избежать таких осложнений, применяют специальный диализирующий раствор, который содержит в себе данные электролиты. Для приготовления диализирующего раствора используют ацетатный и бикарбонатный растворы. Хочется отметить, что на территории РК ацетатный диализ уходит в небытие из-за частых эпизодов синдиализной гипотензии, развития у части больных синдрома системного воспалительного ответа и анафилактических реакций. Бикарбонатный раствор готовится в виде двух компонентов: бикарбонатного и кислотного, чтобы избежать химических реакций осаждения кальция и магния карбоната. Два раствора соединяются в аппарате «ИП» непосредственно перед подачей в диализатор. Концентрация веществ в растворе и пропорции по разведению могут различаться. Но состав готового бикарбонатного диализирующего раствора практически всегда идентичен (табл. 19.1.2).

Таблица 19.1.2. Состав готового бикарбонатного диализирующего раствора

| Компоненты          | Содержание (ммоль/л) |
|---------------------|----------------------|
| Натрий              | 135-145              |
| Калий               | 0 – 4,0              |
| Кальций             | 1,25-1,75            |
| Магний              | 0,5 – 0,75           |
| Хлор                | 98 – 124             |
| Ацетат              | 2 – 4                |
| Бикарбонат          | 30-40                |
| Декстроза (глюкоза) | 0 – 1                |
| pH                  | 7,1-7,3              |

Основные отличия диализирующих растворов принято делить по концентрации калия и кальция. Согласно инструкции производителей аппаратов «ИП», единственным противопоказанием к проведению гемодиализа является использование диализирующих растворов с высоким содержанием калия при гиперкалиемии, и растворов без калия – при гипокалиемии.

### Диализаторы.

Основной процесс диализа (диффузия, ультрафильтрация и конвекция) происходит в диализаторе, сам аппарат «искусственной почки» выполняет, в основном, роль насоса и мониторинга заданных параметров лечения и безопасности. Диализаторы делятся по 3 критериям:

- 1) основа для мембраны – целлюлоза или синтетический материал
- 2) в зависимости от способности удалять мелкие молекулы (напр. мочевины, молек. масса – 60Да) – высоко или низкоэффективные
- 3) в зависимости от способности удалять средние молекулы (напр.  $\beta_2$ -микроглобулин, молек. масса 11800Да) – высоко или низкопроницаемые.

Из-за плохой биосовместимости целлюлоза вызывает синдром системного воспалительного ответа, амилоидоз и анафилактические реакции. На территории РК диализаторы из целлюлозы не используются. В качестве синтетического материала выступает, в основном, полисульфон. Способность удалять мелкие молекулы характеризуют словом клиренс. Клиренс указывается производителем в характеристике диализатора буквой К. Альтернативой измерению клиренса может служить коэффициент массопереноса – производное умножения клиренса на площадь поверхности мембраны. Таким образом, чем больше эффективная площадь мембраны, тем лучше и быстрее диализатор очищает кровь от уремических токсинов. Следующим критерием оценки диализатора служит коэффициент ультрафильтрации. Ранее этот коэффициент был важен для расчета параметров ультрафильтрации. Современные аппараты «ИП» имеют автоматизированную систему контроля ультрафильтрации, в связи с чем этот коэффициент практически утратил свое клиническое значение. Для эффективного очищения крови во время диализа важно не только удаление мелких субстанций (мочевина, креатинин, калий), но и средних молекул, в особенности фосфора. По последним данным, у пациентов на диализе фосфор является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости, которая встречается в десятки раз чаще у этой категории больных, и является основной причиной смертности. Фосфор встречается в любой, особенно в калорийной, богатой белками пище. Вторичный гиперпаратиреоз и прием витамина Д<sub>3</sub> усиливает всасывание фосфора через ЖКТ, а вот удаление фосфора посредством диализа проблематично. Средний молекулярный размер фосфора препятствует диффузии сквозь полупроницаемую мембрану диализатора. В связи с этим разработаны диализаторы с высоким коэффициентом проницаемости до 30-40 000 Да, что позволяет более эффективно удалять фосфор, уменьшая потребность в фосфор-

связывающих препаратах. Кровопроводящие магистрали предназначены для экстракорпоральной циркуляции крови пациента к диализатору и обратно в кровотоки.

### **Сосудистые доступы для гемодиализа**

Успешное, долготетнее лечение программным гемодиализом (ПГД) больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН) в большей степени зависит от наличия адекватного сосудистого доступа.

Соответствующий доступ к сосудам является центральной проблемой длительного лечения больных с тХПН, поскольку он обеспечивает соединение больного с аппаратом «искусственная почка». Кровоток через диализатор аппарата должен быть адекватным, а для обеспечения эффективного диализа доступ «к крови» должен создавать техническую возможность проводить диализ трижды в неделю, фактически всю оставшуюся жизнь пациента или до приживления в его организме почечного трансплантата.

*В настоящее время существуют следующие методы сосудистого доступа.*

#### **Временные сосудистые доступы:**

- артерио-венозные шунты (АВШ);
- катетеризация центральных вен (двухпросветные диализные катетеры, манжеточные силиконовые внутривенные катетеры (Tesio<sup>®</sup>, Permcath<sup>®</sup>, Ash Split Cath<sup>®</sup>), катетеры Cannon<sup>®</sup> II Plus из полиуретана и др.).

#### **Постоянные сосудистые доступы (ПСД):**

- нативная артерио-венозная фистула (АВФ);
- АВФ с использованием аутоуен;
- АВФ с использованием аллоуен;
- АВФ с использованием синтетического сосудистого протеза.

Для имплантации артерио-венозного шунта используют a.radialis и v.cerhalica в нижней или средней трети предплечья. В послеоперационном периоде, с целью профилактики тромбоза назначают гепарин по 2500ед 4 раза в сутки.

Сосудистые осложнения (тромбозы, инфекции и кровотечения) у больных, находящихся на лечении ПГД с наружными АВШ, встречаются очень часто.

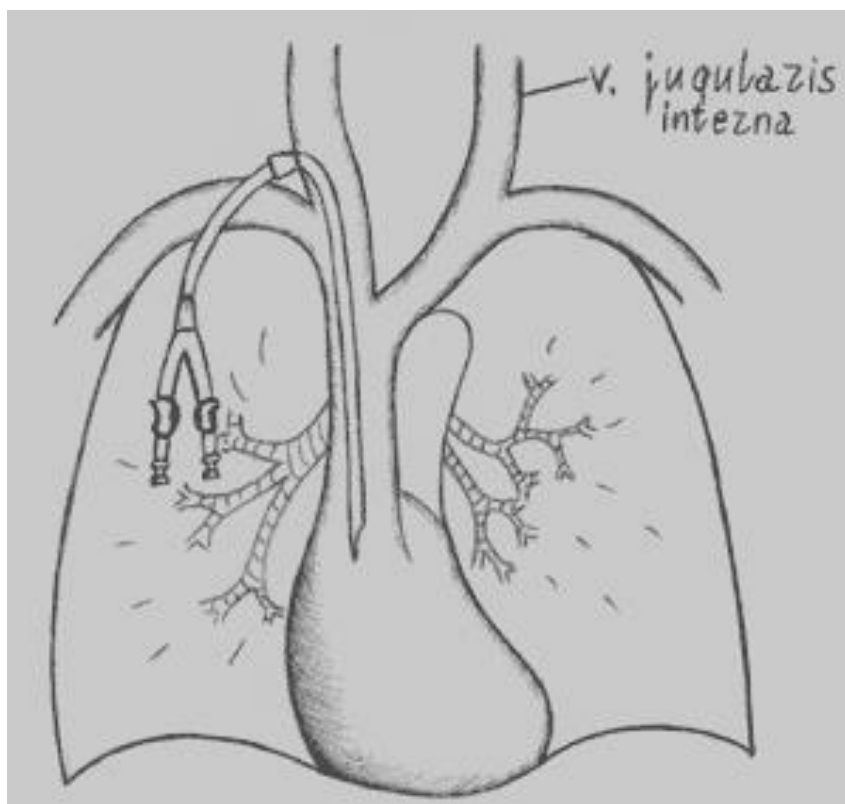
Все эти осложнения значительно ухудшают состояние больного, удлиняют сроки лечения, увеличивают его стоимость, снижают результаты диализной терапии и пересадки почки.

В последние годы для проведения острого гемодиализа при ОПП и при невозможности или нецелесообразности формирования ПСД у определенной категории пациентов с тХПН применение двухпросветных диализных

катетеров, манжеточных силиконовых внутривенных катетеров (рис. 19.1.5) является оправданным, а во многих случаях и единственно приемлемым. Однако только около 30-40% манжеточных катетеров остаются функционально пригодными через 1 год. Кандидатами для постановки манжеточных внутривенных катетеров могут рассматриваться только пациенты, у которых невозможно сформировать ПСД или проводить заместительную терапию методом перитонеального диализа.

Преимуществом применения этих катетеров является тот факт, что сохраняются артерии и вены конечностей для дальнейшего формирования АВФ. Также следует учесть малоинвазивность метода для проведения экстракорпоральной детоксикации, устранение артерио-венозного сброса, который усугубляет явления сердечной недостаточности и простоту их имплантации по методу Seldinger S.I. (1953). Применение этих катетеров предупреждает развитие большого количества гнойно-септических осложнений, что создает возможность формирования АВФ в условиях отсутствия гнойных ран и развившегося тромбоза сосудов конечностей.

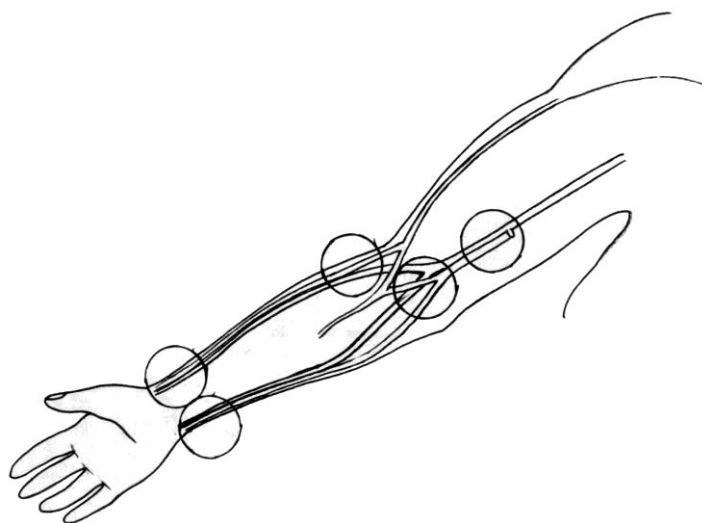
Катетеризацию центральных вен производят при необходимости проведения экстренного гемодиализа, например, при быстром нарастании симптомов уремии, развитии гипергидратации, гиперкалиемии и отсутствии АВФ.



**Рисунок 19.1.5.** Стандартное положение туннельного катетера в правом предсердии

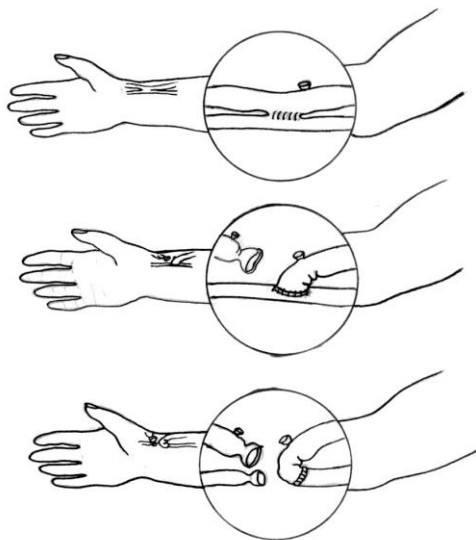
Все таки, большое количество различных осложнений (тромбозы, нагноения и кровотечения) вплоть до смертельных исходов, необходимость длительного (многолетнего) лечения больных гемодиализом требует более совершенных форм создания сосудистых доступов. Одним из них является способ формирования различного вида АВФ.

Основными условиями для формирования длительно функционирующих АВФ являются: правильный выбор места и своевременность проведения операции, высокая микрохирургическая техника и определение периода времени между формированием АВФ и ее использованием (рисунок 19.1.6).



**Рисунок 19.1.6.** Возможные хирургические участки для формирования АВФ

При формировании нативных АВФ используют недоминантную руку и те же сосуды в нижней или средней трети предплечья. Под местной анестезией или внутривенным наркозом через один косой разрез выделяют *a.radialis* и *v.serphalica* на протяжении 3-4см, коллатерали, отходящие от основного ствола, лигируют. Дистальные концы сосудов перевязывают и пересекают, в проксимальный конец вводят гепаринизированный раствор с целью профилактики тромбоза во время оперативного вмешательства, и с помощью специальных инструментов, с использованием нерассасывающегося атравматического шовного материала №6,0; 7,0; 8,0, накладывают анастомоз по типу «бок в бок», «конец в бок» или «конец в конец» (рисунок 19.1.7). В послеоперационном периоде больные получают гепарин в течение 7-10 дней и через 1-2мес артериализованную вену пунктируют специальными диализными иглами для соединения с магистралями аппарата «искусственная почка».



**Рисунок 19.1.7.** Варианты формирования артерио-венозных анастомозов и АВФ на сосудах предплечья (А.М.Шепетов, 1998).

Таким образом, количество осложнений при использовании нативных АВФ по сравнению с использованием АВШ значительно меньше, 20% и 47% соответственно. С целью уменьшения количества осложнений, улучшения условий проведения лечения гемодиализом, больным с тХПН рекомендуется раннее формирование АВФ на типичном месте.

#### *Методы антикоагуляции.*

Во время гемодиализа кровь выходит в экстракорпоральный контур, состоящий из игл, кровопроводящих магистралей с воздушной ловушкой и диализатора, что приводит к активации тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Поэтому антикоагуляция является обязательным компонентом диализа. Методы антикоагуляции включают системную гепаринизацию, инфузию простациклина или регионарную цитратную антикоагуляцию [22].

Основной метод антикоагуляции – системная гепаринизация. Механизм антикоагулянтного действия гепарина заключается в торможении активности тромбина, который катализирует превращение фибриногена в фибрин в системе гемостаза. Гепарин тормозит тромбообразование, способствуя инактивации тромбина его физиологическим ингибитором антитомбином III. В таблице 19.1.3 приведены рекомендации по использованию гепарина в зависимости от наличия/отсутствия риска кровотечения.

Существует 2 метода введения гепарина:

- 1) постоянная непрерывная инфузия с минимальным болюсом в начале диализа,
- 2) периодический болюс гепарина.

При наличии гепариновой помпы в аппарате «ИП» более предпочтительным является постоянная инфузия, так как это позволяет

добиться адекватной управляемой антикоагуляции с меньшим риском кровотечения и более быстрой инактивацией гепарина при окончании диализа. Рекомендуемые дозы введения гепарина представлены в таблице 19.1.3.

Таблица 19.1.3. Рекомендации по использованию гепарина на гемодиализе (John T. Daugirdas, Handbook of dialysis, 2001)

| Нефракционированный гепарин                                                                  | Постоянная инфузия     |                   | Болюсное введение        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------|
|                                                                                              | Без риска кровотечения | Риск кровотечения | Без риска кровотечения   |
| в/в болюс в начале диализа [МЕ/кг]                                                           | 20-30<br>(1500- 2000)  | 0-10<br>(0-500)   | 50-60<br>(4000-5000)     |
| Продолженная инфузия [МЕ/кг/ч]                                                               | 10-20<br>(750-1500)    | 5-10<br>(250-500) | Повторный болюс через 2ч |
| Целевой уровень удлинения активированного времени свертывания (АВС) от исходного в сек и [%] | 220-240сек<br>80%      | 140-160<br>25     | 220-240сек<br>80%        |
| Целевой уровень АЧТВ, сек                                                                    | 70-80                  | 40                | 70-80                    |

Контроль за адекватностью антикоагуляции осуществляется как клиническими методами: визуальный осмотр экстракорпорального контура, разность давлений на входе и выходе диализатора и кровопроводящих магистралей, а также лабораторной оценкой свертываемости крови (табл. 19.1.4).

Таблица 19.1.4. Предрасполагающие факторы и признаки тромбоза крови в экстракорпоральном контуре

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Факторы, способствующие свертыванию крови в экстракорпоральном контуре</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Низкая скорость кровотока</li> <li>- Высокий гематокрит</li> <li>- Высокий уровень ультрафильтрации</li> <li>- Рециркуляция в доступе</li> <li>- Инфузия крови или компонентов крови во время диализа</li> <li>- Инфузия жировых растворов в процессе диализа</li> <li>- Наличие воздушных ловушек (экспозиция с воздухом, пенообразование, турбулентное движение крови)</li> </ul>           |
| <i>Признаки сгущения крови в экстракорпоральном контуре</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Чрезмерно темная кровь</li> <li>- Темные участки или полосы в диализаторе</li> <li>- Образование пены с последующим формированием тромба в венозной ловушке</li> <li>- Быстрое заполнение кровью линий датчиков давления</li> <li>- Маятникообразное движение крови в сегменте между диализатором и венозной ловушкой</li> <li>- Наличие сгустков в артериальном конце диализатора</li> </ul> |

Антидотом гепарина является протамин сульфат, доза введения которого зависит от многих факторов (дозы и времени гепарина, показателей АВС и АЧТВ и т.д.).

К побочным эффектам гепарина относятся: повышенная кровоточивость, зуд, остеопороз, дислипидемия, гепарин индуцированная тромбоцитопения. Альтернативой гепарина при развитии таких осложнений может служить низкомолекулярный гепарин (НМГ), к которому относятся надропарин кальций, эноксипарин.

### **Процедура гемодиализа. Контроль адекватности процедуры [22].**

При проведении процедуры гемодиализа следует учитывать следующие параметры:

- **Скорость кровотока.** Чем быстрее кровь поступает в экстракорпоральный контур, тем быстрее очищается организм и в диализатор поступает больший объем крови. Средняя рекомендуемая скорость установки насоса крови 5мл/кг/мин (напр., вес-70кг, кровоток-350мл/мин). Таким образом, весь ОЦК пациента проходит через диализатор порядка 20раз за 1 процедуру (4часа). Такую скорость можно добиться лишь при наличии адекватного сосудистого доступа – артерио-венозной фистулы.

- **Длительность.** Чем дольше длится диализ, тем лучше очищается организм от уремических токсинов. Почки здорового человека работают 24часа в сутки, ежесекундно фильтруя конечные продукты азотистого обмена. Минимально рекомендуемая длительность процедуры гемодиализа при адекватной скорости кровотока (не менее 300мл/мин) – 4часа. Недавние исследования показывают, что увеличение длительности диализа на 30мин уменьшает смертность пациентов на 15%. Наилучший показатель выживаемости пациентов зафиксирован в округе Тассин (Франция), где проводят ночной 8-часовой гемодиализ. У 80% пациентов с этого региона не было необходимости в применении антигипертензивных и фосфор-связывающих препаратов. Кроме того, при такой длительности диализа, как ни странно, зафиксировано наименьшее количество осложнений, связанных с самой процедурой диализа (синдиализная гипо-, гипертензия, кровотечение).

- **Частота проведения.** Опять же, если проводить аналогию с почками, клиренс происходит ежедневно. Следовательно, чем чаще проводится гемодиализ, тем лучше очищение организма. При ежедневном проведении гемодиализа (6 раз в неделю) длительность процедуры можно уменьшить до 2,5-3часов. Наименьшая частота кардиоваскулярных заболеваний зафиксирована у пациентов на ежедневном ночном 8-часовом гемодиализе. Минимально рекомендуемая частота проведения диализа – 3раза в неделю по 4 часа при адекватной скорости кровотока.

- **ультрафильтрация.** При развитии 5стадии ХБП, в особенности, у пациентов на гемодиализе, постепенно развивается олигоанурия. Сам диализ

подразумевает собой удаление жидкости, в норме выводимой почками. Принципиальное различие гемодиализа от перитонеального диализа в зеркальных исходах в зависимости от объема ультрафильтрации. При перитонеальном диализе малый объем ультрафильтрации (менее 750мл/сут) сопряжен с высокой смертностью, тогда как на гемодиализе, наоборот, высокий объем ультрафильтрации (более 4,8% от массы тела за процедуру, например, вес 60кг, УФ-3л и более) увеличивает смертность. Важно постоянно проводить беседу с пациентами о необходимости в ограничении приема соли и соленых продуктов (копчености, консервы, полуфабрикаты), а также соблюдения водного режима.

Рекомендации Европейского руководства по лучшей клинической практике диализного режима (2007):

- Диализ должен проводиться как минимум 3 раза в неделю, с общей продолжительностью сеансов не менее 12 часов в неделю, даже в том случае, когда имеется остаточная функция почек.
- Увеличение продолжительности и/или частоты сеансов может потребоваться для пациентов с гемодинамической или сердечно-сосудистой нестабильностью.
- Продолжительность и/или частоту сеансов диализа следует увеличивать, если у пациента сохраняется АГ, несмотря на максимально возможное выведение жидкости.
- Увеличение продолжительности и/или частоты сеансов может потребоваться для пациентов с неконтролируемым нарушением фосфорного обмена.
- Увеличение продолжительности и/или частоты сеансов может потребоваться для пациентов с нарушением питания.

*Контроль адекватности гемодиализа.*

Маркером для контроля адекватности гемодиализа служит мочевины. Мочевина вырабатывается печенью из азота аминокислот через аммиак, что является основным путем выведения азотистых шлаков из организма. Генерация мочевины происходит пропорционально разрушению белка или темпу появления белка. Кроме того считается, что мочевины распределена в общей воде тела, как во внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости. Поэтому степень удаления мочевины позволяет оценить адекватность диализа. Креатинин в данном случае не может служить надежным маркером, так как не распределен равномерно по жидкостным пространствам организма.

*Формулы расчета адекватности диализа.*

Наиболее простой и вместе с тем эффективной формулой оценки диализа служит вычисление доли снижения мочевины (ДСМ).

**$ДСМ = (\text{мочевина до ГД} - \text{мочевина после ГД}) / \text{мочевина до ГД} * 100$**

Диализ считается адекватным, если ДСМ равен или выше 65%.

Более точно оценить качество диализа можно посредством расчета Kt/V. Эта формула представляет собой отношение, отражающее клиренс мочевины,

где  $K$  – клиренс диализатора по мочеvine крови, в литре/час;  $t$  – продолжительность процедуры, час;  $V$  – объем распределения мочевины, литр. Есть несколько способов, которые позволяют вычислить значение  $Kt/V$ . Математический способ использует формулу Даугирдаса:

$$Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W$$

$\ln$  - натуральный логарифм

$R$  - мочеvина после ГД/ мочеvина до ГД

$t$  - продолжительность гемодиализа в часах

$UF$  - объем ультрафильтрации в литрах

$W$  - вес пациента после гемодиализа в кг

Проведенные исследования показали более высокую смертность пациентов при  $Kt/V$  менее 1,2. Большинство диализных центров стараются достигать показателей  $Kt/V$  в пределах 1,4-1,6. В нашей стране минимально допустимым считается уровень 1,2. Неудобство математического расчета связано необходимостью забора крови для проведения лабораторного анализа. Немаловажен и человеческий фактор: требуется строго соблюдать технику, место и время забора крови по окончании гемодиализа для правильного вычисления  $Kt/V$ , что бывает не всегда возможно при большой загруженности диализного центра.

Все современные аппараты «ИП» измеряют  $Kt/V$  в режиме реального времени (онлайн), позволяя при необходимости проводить коррекцию при проведении гемодиализа. Например при низком фактическом  $Kt/V$  аппарат «ИП» будет указывать на необходимое дополнительное время диализа для достижения заданного уровня. Это, в принципе, невозможно при математическом вычислении. При сравнении обоих методов, разница составила менее 5%, что делает онлайн измерение  $Kt/V$  самым популярным методом оценки адекватности гемодиализа у нефрологов.

### **Инновационные решения в области диализа.**

Еще один путь выведения мелких и средних молекул на диализе – применение конвекции. К средним молекулам относится фосфор,  $\beta_2$ -микроглобулин, провоспалительные цитокины (интерлейкины). С этой целью разработана технология – гемодиафильтрация-онлайн, в которой помимо, гемодиализа, одновременно проводится высокообъемная гемофильтрация. Во время гемодиафильтрации пациенту в режиме постдилюции вводится и сразу же выводится порядка 20литров замещающего раствора, а в режиме предилюции – до 60литров за процедуру. Таким образом, происходит омывание кровяного русла пациента.

Совмещение гемодиализа и гемофильтрации позволяет добиться нескольких преимуществ гемодиафильтрации в сравнении с обычным гемодиализом (Maduel et al., 2011):

- смертность пациентов на диализе снижается на 35% от сердечно-сосудистых осложнений и на 55% от инфекции по сравнению со стандартным ГД;

- у пациентов с синдиализной гипотензией, снижается частота гипотензии во время диализа на 23%;

- у пациентов с медикаментозно некорректируемой гиперфосфатемией со временем снижается потребность в фосфат-биндерах на 15-20%;

- у пациентов с резистентностью к ЭПО-терапии со временем снижается потребность в препаратах ЭПО на 15-20%;

- у истощенных пациентов с нарушенным нутритивным статусом на фоне анорексии значительно улучшается аппетит и общее самочувствие;

- у пациентов удаляются  $\beta$ 2-микроглобулины, что предупреждает диализный амилоидоз;

- удаляются средние молекулы, которые являются маркерами сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на заместительной почечной терапии.

Ограничением в повсеместном применении высокопроницаемых диализаторов и гемодиализации служит качество воды, так как увеличивается площадь соприкосновения пермеата с кровью пациента. При очень плохом качестве системы водоочистки это может привести к серьезным осложнениям (см. «Вода для гемодиализа»). Однако на фоне улучшения контроля за качеством диализной воды, гемодиализация становится методом выбора заместительной почечной терапии у пациентов тХПН в центральной и западной Европе.

### **Особенности заместительной почечной терапии у детей.**

Вопрос о времени начала ЗПТ у детей решается при постоянном мониторинге больного. Принимаются во внимание не только такие краеугольные показатели функции почек, как клиренс креатинина, но и общее состояние ребенка, темпы роста, развития, наличие БЭН, выраженность остеодистрофии, наличие или отсутствие общих признаков уремии, у детей младшего возраста показанием может служить и прогрессирующее отставание в умственном развитии.

Однако, проблема замещения утраченных почечных функций у детей сложна и до сих пор, в значительной мере не решена во всем мире. Это обусловлено технической сложностью выполнения маленькому ребенку пересадки почки, созданием длительно функционирующего сосудистого доступа для проведения гемодиализа, а также трудностью медикаментозного замещения утраченных гуморальных функций почек. Дисбаланс в развитии ребенка, вызванный нарушением функции почек, появляется иногда задолго до развития тХПН, и уже на этом этапе заболевания закладывается успех или неудача будущей ЗПТ. Наблюдая больного с прогрессирующим падением функции почек, нужно помнить, что никакая терапия, направленная на

сохранение почечных функций, не будет дороже ЗПТ, и в то же время позднее начало ЗПТ чревато развитием необратимых осложнений уремии, особенно у детей. На диализ они должны прийти не глубокими инвалидами с грубыми нарушениями опорно-двигательного аппарата, необратимой задержкой в развитии и тяжелым поражением внутренних органов. Даже у детей раннего возраста с ХБП имеются весьма обнадеживающие перспективы.

До начала 80 годов ГД во всем мире был основным видом ЗПТ как у детей, так и у взрослых. Но постепенно перитонеальный диализ (ПД) стал все шире применяться в лечебной практике. В США к 1995 году из двух тысяч детей, получавших диализ, 65% были на ПД. Этот процент сохраняется и в настоящее время. А у детей грудного возраста с ХБП в 97% случаев применяется ПД. Наличие в арсенале медиков различных видов ЗПТ дает врачу определенную свободу выбора в пределах, определяемых медицинскими показаниями и противопоказаниями, физическим и социальным статусом больного. В этой ситуации задача врача заключается в том, чтобы выбрать подходящую для пациента терапию. То, что по эффективности методы сопоставимы, доказано в большом числе исследований, более того, в последних работах показано, что летальность значительно ниже среди больных на ПД, чем на ГД, особенно в первые два года после начала лечения.

При проведении ГД у детей имеются некоторые особенности в технике проведения и требованиях к аппаратуре. Большой проблемой у маленьких пациентов является создание сосудистого доступа. У детей грудного возраста для проведения ГД может быть использован силиконовый катетер с дакроновой манжеткой и внутренним диаметром от 1.6 до 2.6 мм. Экстракорпоральный объем не должен превышать 8 мл/кг массы тела или 10% ОЦК, поэтому для проведения ГД у детей требуются специальные педиатрические системы по крови и диализаторы с малым объемом заполнения и площадью поверхности от 0.25 до 0.9 м<sup>2</sup>. Для предотвращения эпизодов гипотензии необходимо применение бикарбонатного диализа, проведение раздельной ультрафильтрации или гемофильтрации.

Адекватный ГД достигается повторяющимися сеансами удаления растворов веществ из крови в процессе экстракорпорального диализа, с использованием синтетической полупроницаемой мембраны (3 раза в неделю по 4 часа). Экстракорпоральная циркуляция крови требует тщательного контроля процесса, особенно у детей и у больных с нестабильной гемодинамикой. За 4-х часовой ГД концентрация креатинина и мочевины в сыворотке снижается на 60 -70% от исходного уровня. Цикличность метода приводит к резким перепадам в наполнении кровеносного русла, в межклеточном и внутриклеточном пространствах, к быстрому падению осмолярности крови, массивному поступлению ацетата в кровь (при проведении ацетатного ГД).

Несмотря на регулярно повторяющийся характер процедуры, каждый сеанс ГД - стресс для ребенка, связанный с болевыми ощущениями (пункция

фистулы, тошнота, головная боль и пр.). В результате цикличности метода ГД часты эпизоды гипо- и гипертензии во время и после ГД. Эпизоды гипотензии во время ГД могут быть очень тяжелыми: вплоть до коллапса с нарушением мозгового кровообращения.

Существуют определенные факторы, ограничивающие применение ГД и других экстракорпоральных методов:

- Малый вес ребенка и невозможность в связи с этим осуществить сосудистый доступ с обеспечением адекватного потока крови.
- Сердечно-сосудистая недостаточность.
- Геморрагический синдром, из-за опасности кровотечений на фоне общей гепаринизации.

В этих ситуациях у больных показано проведение перитонеального диализа.

## **ГЛАВА 19.2. ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ**

Перитонеальный диализ (ПД) является одним из методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), используемый около 8% пациентов из общего числа диализной популяции в мире. Принцип ПД заключается в использовании брюшной полости, самого большого серозного пространства в организме, в качестве контейнера для 2-2,5 литров стерильной, обычно глюкозосодержащей диализной жидкости, которая заменяется 4-5 раз в сутки через постоянно имплантированный катетер. Брюшина или перитонеальная мембрана, посредством находящихся в ней перитонеальных капилляров, действует как эндогенная диализная мембрана. Через эту мембрану продукты жизнедеятельности диффундируют в диализат, а избыток жидкости в организме удаляется посредством осмоса, индуцированного глюкозой или другим осмотическим агентом, в диализную жидкость. ПД обычно проводится 24 часа в сутки 7 дней в неделю в качестве постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). Около 1/3 пациентов в большинстве диализных центров получают автоматизированный перитонеальный диализ (АПД), при котором ночные обмены проводятся посредством автоматического ПД циклера. Использование ПД в качестве метода лечения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) широко варьируется в зависимости от страны. По данным литературы 2006 года процент пациентов, находящихся на ПД, из общего числа диализных пациентов составлял 81% в Гонконге, за которым следует Мексика (71%) и Новая Зеландия (39%), тогда как в таких странах, как США и Германия ПД используется мало (7,5% и 4,8% соответственно). В Казахстане ПД внедрен только в детской практике. В настоящее время почти в 100% дети с тХПН находятся на ПД.

### **Преимущества и ограничения использования перитонеального диализа**

При условии, что пациент или ухаживающее лицо компетентны в проведении ПД, единственными абсолютными противопоказаниями являются наличие больших дефектов в диафрагме, тяжелая спаечная болезнь, неоперабельные грыжи, а также острые ишемические или инфекционные заболевания кишечника. ПД успешнее применяется у пациентов с остаточной функцией почек по сравнению с пациентами в анурии. Большинство пациентов, начавших диализную терапию с ПД, в конечном итоге, спустя несколько лет, переводятся на другие виды ЗПТ, как гемодиализ, при невозможности достижения адекватности или при развитии осложнений, таких как рецидивирующие перитониты или из-за проблем, связанных с катетером или его местом выхода. В редких случаях пациенты на ГД переводятся на ПД.

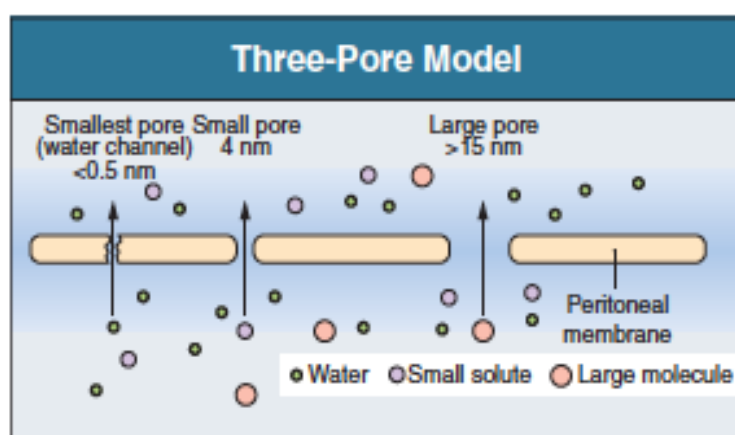
ПД обладает рядом преимуществ в сравнении с ГД, по крайней мере в первые 2-3 года лечения. Во-первых, ПД является моделью «медленного», постоянного, «физиологичного» режима удаления малых солевых и избытка жидкости, что обеспечивает относительную стабильность биохимических показателей крови и водного баланса организма. Во-вторых, отсутствует необходимость в сосудистом доступе. Отсутствие сосудистого доступа, а также возможности непосредственного контакта крови с мембраной диализатора, как в ГД, устраняет дополнительные причины развития катаболизма на ПД, по сравнению с ГД. В итоге, для достижения адекватного диализа на ПД требуется только приблизительно 50% от клиренса малых солевых при ГД. Так, при одинаковом потреблении белка необходимость в клиренсе уремических продуктов распада на ПД меньше, чем на ГД. Кроме того, на ПД остаточная функция почек сохраняется значительно дольше, чем на ГД.

ПД – амбулаторный метод лечения, и большинство пациентов обучены самостоятельному проведению обменов. Пациенты на «домашнем» диализе, как правило, имеют лучшее качество жизни, чем те, кто получает другие виды диализа. При этом сокращается количество визитов к врачу, а пациент не привязан к больнице, что увеличивает возможность свободных перемещений, например, путешествий. Существует свидетельства того, что пациенты на ПД являются лучшими кандидатами для трансплантации, чем ГД пациенты. У детей ПД является предпочтительным методом диализной терапии, учитывая неинвазивность методики, а также лучшую социальную адаптацию, позволяющую снизить визиты к врачу и посещать школу. Сторонники ПД часто рекомендуют начинать ЗПТ именно с ПД, а затем, при снижении остаточной функции почек и адекватности, переводить на ГД или трансплантацию. Таким образом, ПД должен рассматриваться, как часть «интегрированной» заместительной почечной терапии, совместно с ГД и трансплантацией.

### **Принципы перитонального диализа Трехпоровая модель**

Главные принципы, лежащие в основе транспорта жидкости и растворенных веществ через перитонеальную мембрану, это диффузия, управляемая градиентами концентрации, и конвекция (фильтрация или ультрафильтрация (УФ)), управляемая градиентами осмотического или гидростатического давления. Барьер, разделяющий плазму в капиллярах брюшины и жидкость в брюшной полости состоит из капиллярной стенки и интерстиция. Мезотелий, выстилающий брюшную полость, значительно меньше препятствует транспорту веществ [22].

Механизм проницаемости сосудистой стенки можно описать с использованием трехпоровой модели мембранного транспорта (рис.19.2.1).



**Рис.19.2.1.** Трехпоровая модель (из Floege J. et all, Comprehensive Clinical Nephrology, 4<sup>th</sup> edition, 2010)

В стенке капилляра основной путь обмена малых сольвентов и жидкости между плазмой и брюшной полостью представлен пространствами между отдельными эндотелиальными клетками, так называемыми межэндотелиальными щелями. Размер таких пор значительно препятствует транзиту альбумина и полностью предотвращает прохождение макромолекул (например, иммуноглобулинов). Крупные молекулы белков все же способны проходить через большие поры, очень редко встречающихся в капиллярах и посткапиллярных венах. Транспортной силой в них является односторонняя фильтрация из плазмы в брюшную полость под действием гидростатического давления (конвекция). Кроме этих пор, стенка капилляра обладает высокой проницаемостью, представленной осмотическим водным транспортом сквозь ультрапоры или аквапорины 1 (AQP1), ответственные только за транспорт воды.

При нормальных условиях (в отсутствие ПД) основной транспорт осуществляется через малые поры и только 2% перитонеального транспорта воды осуществляется посредством AQP1. При ПД значительное влияние на удаление жидкости оказывает введение гиперосмолярного диализата в брюшную полость. В начале глюкозный осмос ведет к быстрому разведению перитонеального диализата и быстрому падению концентрации натрия. Позже концентрация натрия в диализате повышается за счет диффузии сольвентов

сквозь малые поры, и уравнивается с таковой в плазме. Чем выше концентрация глюкозы в диализирующей жидкости, тем активнее проходит транспорт жидкости, а значит, и просеивание натрия.

### **Эффективная площадь перитонеальной (сосудистой) поверхности**

Функциональная площадь поверхности брюшины отражает «эффективную» площадь поверхности перитонеальных капилляров. Транспорт малых молекул частично ограничен степенью перфузии в этих капиллярах, или «эффективным» кровотоком перитонеальной мембраны. Более того, как упоминалось ранее, интерстиций оказывает определенное сопротивление диффузии малых молекул (мочевины, креатинина). Расширение артериол ведет к увеличению количества эффективно работающих капилляров, тогда как их сужение ведет к снижению количества активных сосудов. Такие перестройки часто возникают без значительных изменений в «проницаемости» брюшины для жидкости (гидравлической проводимости,  $L_pS$ ). Таким образом, во время расширения или сужения капилляров обычно существует диссоциация между изменениями в коэффициенте массопереноса (mass transfer area coefficient (MTAC) – эквивалентен диффузионному клиренсу сольвента в единицу времени) малых сольвентов и изменениями в  $L_pS$  мембраны. Расширение сосудов с вовлечением капиллярной площади поверхности, возникает в начале задержки при использовании диализирующего раствора на основе глюкозы.

При перитонитах также происходит значительное расширение сосудов, ведущее к повышению MTAC малых сольвентов в отсутствие значительных изменений в  $L_pS$  в течение первых 60 – 100 минут задержки. В отдельных случаях при перитонитах наблюдается повышение  $L_pS$ , что приводит к относительному ускорению транспорта жидкости через малые поры. Кроме того, перитониты обычно сопровождаются открытием больших пор в капиллярах (и посткапиллярных венулах), что ведет к повышенной утечке макромолекул (таких, как альбумин и иммуноглобулины) из плазмы в брюшную полость. Таким образом, перитониты могут создать определенные трудности в удалении жидкости (вследствие быстрого рассеивания глюкозы), а также ведут к снижению просеивания натрия (вследствие сниженной УФ и повышенной диффузии натрия) и значительно увеличивают потерю белков в диализат.

Площадь контактной поверхности между диализатом и брюшиной изменяется в зависимости от положения тела и объема залива. Взрослым пациентам обычно заливается объем в 2-2,5 литра. Внутрибрюшное гидростатическое давление менее 18см водного столба в супинальной позиции, обычно, переносится хорошо. При более высоком давлении (>18см водного столба) пациент чувствует дискомфорт. При объемах залива менее 2 литров происходит снижение в MTAC малых сольвентов, тогда как при заливе больших объемов MTAC умеренно повышается. Таким образом, более высокий

объем залива предполагает более эффективный обмен как малых сольвентов, так и жидкости.

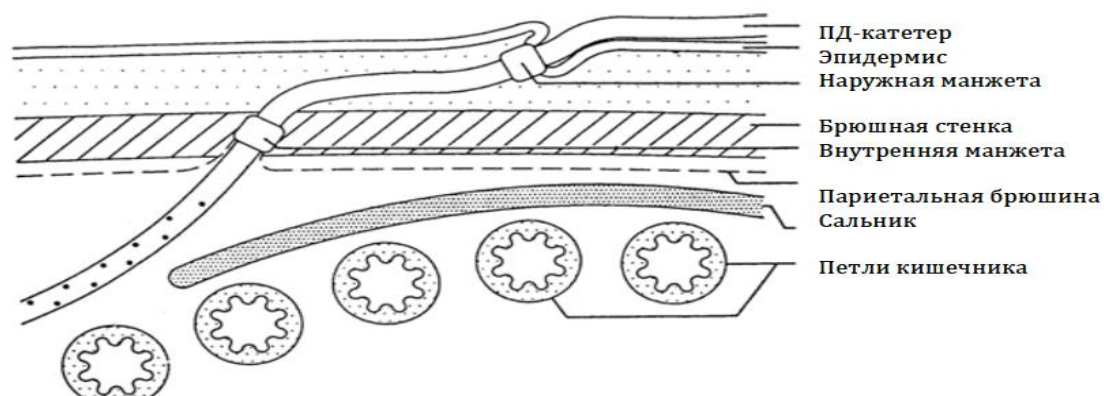
### Перитонеальный доступ

Ключом к успешному хроническому ПД является безопасный постоянный доступ к брюшной полости (рис.19.2.2).



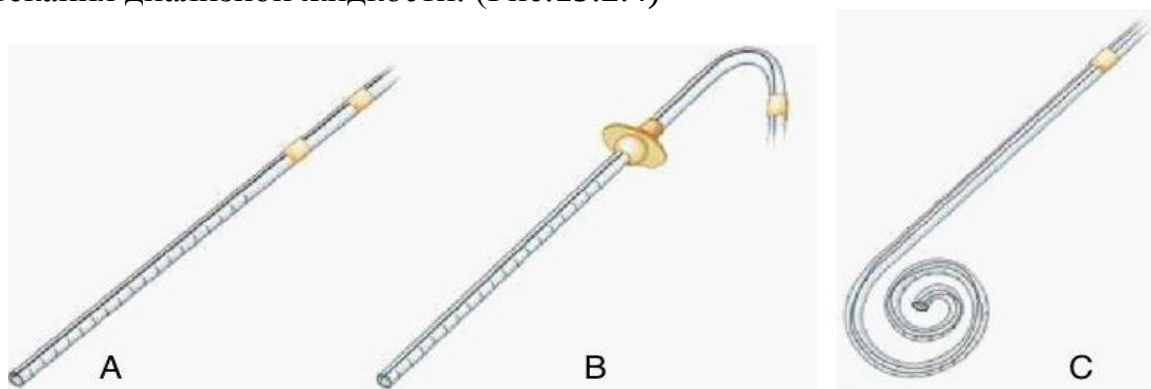
**Рисунок 19.2.2.** Пациент с имплантированным ПД-катетером. Выход катетера расположен латерально выше линии пояса. (Иллюстрация John Crabtree, MD, из Access Care Guide: Catheter Insertion and Care, источник <http://www.qxmd.com/references/access-care-guide/access-care-guide-catheter-insertion-and-care>)

Несмотря на улучшение показателей выживаемости ПД-катетера за последние несколько лет, осложнения, связанные с катетером, остаются причиной высокой заболеваемости, в некоторых случаях приводящей к удалению ПД-катетера. Проблемы, связанные с катетером, ведут к переводу на постоянный гемодиализ в 20% всех случаев перевода на ГД. Дизайн большинства современных ПД-катетеров основан на прототипе, разработанном Тенкоффом и Шехтером. Катетер Тенкоффа представляет собой прямую силиконовую трубку с боковыми отверстиями на внутрибрюшной части. На катетере имеются 1 или 2 дакроновы манжеты, одна из которых погружена наполовину в брюшину, а вторая (наружная) расположена подкожно на несколько сантиметров от внешнего выхода катетера (рис.19.2.3)



**Рисунок 19.2.3.** Расположение ПД-катетера в слоях передней брюшной стенки (Ash SR, Carr DJ, Diaz-Buxo JA, Crabtree JH. Peritoneal access devices: Design, function and placement techniques, in Nissenson AR and Fine RN (eds): Clinical Dialysis, 4<sup>th</sup> Edition, McGraw Hill, New York, 2005, стр. 309-356)

В процессе заживления после установки катетера манжеты прорастают соединительной тканью, что обеспечивает надежное закрепление катетера на месте, а также является дополнительным защитным барьером от инфекции и подтекания диализной жидкости. (Рис.19.2.4)



**Рисунок 19.2.4.** Наиболее распространенные виды диализных катетеров. А – стандартный катетер Тенкоффа. В – катетер по типу «лебединая шей». С – катетер с завитком (из ZhenSu, Chapt.1. Peritoneal Dialysis Catheter Placement and Management, in Peralta (ed): The latest in Peritoneal Dialysis, InTech, 2013)

В настоящее время используется несколько разновидностей ПД-катетеров. Наибольшую популярность среди них получили катетеры с «лебединой шеей», а также катетеры с завитой интраабдоминальной частью (рис.19.2.4), снижающие вероятность неадекватного дренирования (по данным некоторых исследований). Слабой стороной данных исследований является отсутствие учета таких коморбидных состояний, как сахарный диабет и носительство золотистого стафилококка. Таким образом, в настоящее время не существует достаточных научных данных о преимуществе одного вида ПД-катетера над другим.

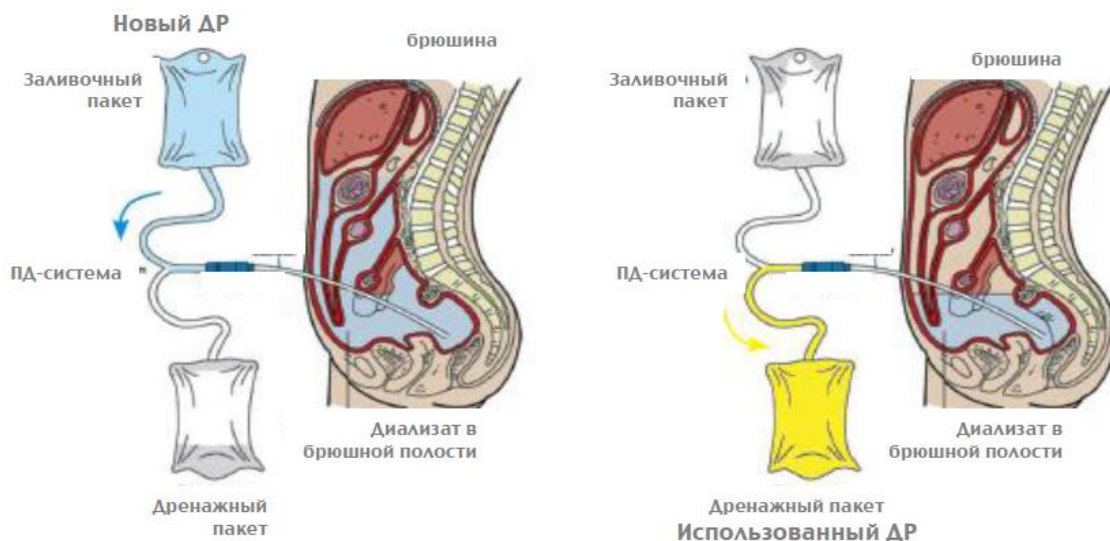
В идеале, установка ПД-катетера должна проводиться опытным оператором в условиях стерильной операционной. Таким оператором может быть как хирург, так и нефролог, прошедший подготовку по интервенционной нефрологии. Неотъемлемой частью предоперационной подготовки является осмотр пациента на наличие грыж или слабости брюшной стенки, которые могут быть устранены хирургически во время установки ПД-катетера. Важную роль в снижении частоты развития инфекции наружного выхода ПД-катетера играет дооперационная эрадикация назального носительства золотистого стафилококка при помощи местного назначения антибактериальных агентов. Также рекомендуется однократное предоперационное внутривенное введение цефалоспоринов I или II поколения. В настоящее время применяется несколько хирургических способов установки ПД-катетера: путем хирургической минилапаротомии с диссекцией, слепая установка при помощи троакара Тенкоффа, слепая установка по проводнику (метод Селдингера), минитроакарная перитонеоскопическая установка и лапароскопическая установка.

### **Техника перитонального диализа**

При ПАПД проводится обмен 2 – 2,5 литров диализного раствора (ДР) каждые 4 – 5 часов. За этот период достигается почти полное (95%) концентрационное равновесие мочевины и приблизительно 65% равновесия содержания креатинина между диализатом и плазмой крови, тогда как градиент глюкозы в диализате снижается на 40% от первоначального уровня. 4х – 5ти-часовой задержки вполне достаточно для диализирующего раствора на основе глюкозы, но это не исключает различные вариации (например, длинные 8 – 10 часовые ночные задержки) в зависимости от нужд индивидуума. Более короткие задержки (менее 4 часов) могут проводиться с помощью циклера и чаще применяются в случаях вынужденного снижения объема залива ДР (например, при подтекании диализата, сразу после установки ПД, наличии грыж или абдоминальных операций), а также во время лечения перитонитов или при выраженных отеках, когда необходима быстрая коррекция водного статуса пациента.

На современном этапе повсеместно используется система с двойным пакетом (double-bagsystem), которая также называется Y-образной системой, и придерживается принцип «промывка перед заполнением» («flush before fill»). Система двойных пакетов состоит из пакета со стерильным диализирующим раствором, соединенным посредством Y-образной магистрали с пустым стерильным дренажным пакетом. После подсоединения системы двойных пакетов к ПД-катетеру пациента проводится слив диализата из брюшной полости в дренажный пакет в течение 15 – 20 минут, затем ПД-катетер перекрывается и проводится промывка Y-образной магистрали новым ДР в течение 3 - 5 секунд, после чего перекрывается магистраль дренажного пакета,

открывается ПД-катетер и брюшная полость заполняется новым объемом ДР в течение 10-15 минут. При хорошо функционирующем ПД-катетере вся процедура занимает не более 30 минут (Рис.19.2.5).



**Рисунок 19.2.5.** Принцип обмена диализирующего раствора с использованием Y-образной системы. (из буклета Introduction to Peritoneal Dialysis, источник <http://www.renalresource.com/booklets/intropd.php>)

При АПД используется циклер, обычно, для обмена больших объемов ДР в 10 – 20 литров за 8 – 10-ти часовой ночной промежуток. В дневное время суток пациент на АПД чаще всего находится в режиме «мокрого дня», который заключается в длинной экспозиции ДР, обычно, на основе аикодекстрина в качестве осмотического агента. В некоторых случаях пациенты проводят один дневной обмен, таким образом имея две длинные дневные задержки (по 6 – 8 часов). Современные ПД циклеры позволяют программировать объем залива, время задержки и дренирования, а также имеют функцию подогрева ДР до залива и контролируют объем слива и ультрафильтрации. Большинство циклеров также оснащены функцией тревоги при проблемах залива ДР, перегрева ДР и плохого дренирования диализата. Одним из разновидностей АПД является приливной перитонеальный диализ (ППД), суть которого заключается в неполном дренировании брюшной полости, таким образом, в последней постоянно остается довольно значительная часть ДР, а при новом обмене циклер заливает новый, также неполный объем ДР; по окончании ночного сеанса диализат сливается полностью. Такой вид ППД призван улучшить клиренс сольвентов. Существует много вариаций режимов ПД, выбор которых зависит от индивидуальных особенностей и потребностей пациента (рис. 19.2.6,7).

Объем залива ДР должен подбираться в зависимости от размеров пациента (у взрослых – по весу, у детей – по весу или площади поверхности тела).

Взрослому пациенту с весом до 60кг следует начинать ПД с малых объемов в 1-1,5 литра. Пациенты весом в 60 – 80кг обычно хорошо переносят объем залива в 2 литра, тогда как пациентам, чья масса превышает 80кг следует увеличить объем до 2,5 литров. У детей конечный объем залива рассчитывается из дозы 30 – 40мл/кг массы тела или 1100мл/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. При возможности измерения внутрибрюшного давления, доза подбирается в зависимости от уровня внутрибрюшного гидростатического давления в супинальной позиции (оптимальное 12 – 18 см вод ст).

### Стандартные режимы ПАПД

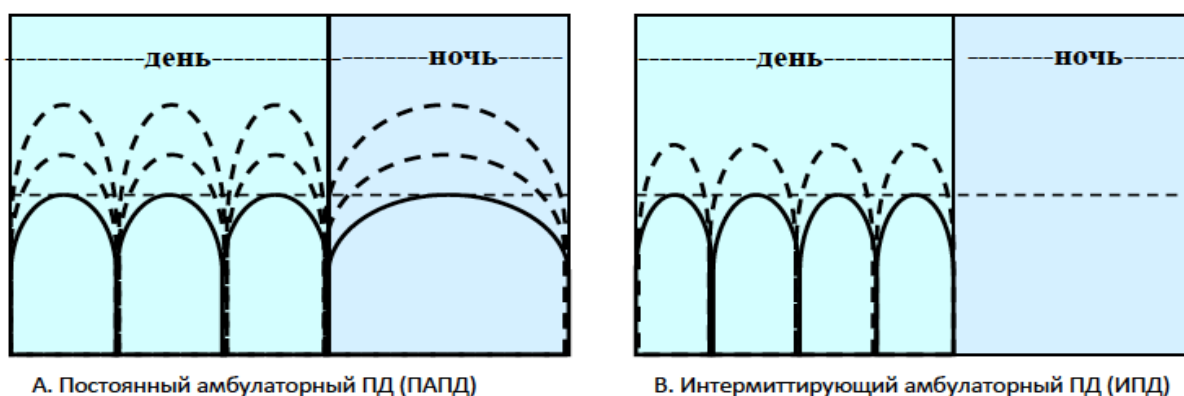


Рисунок 19.2.6. Стандартные режимы ПАПД

### Стандартные режимы АПД

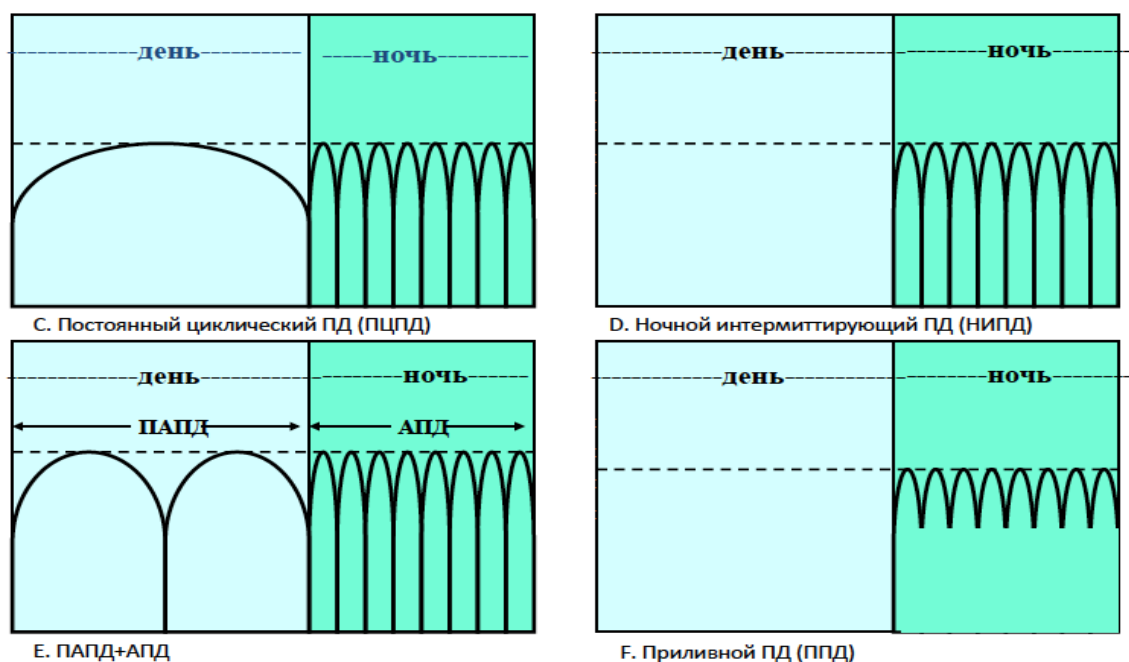


Рисунок 19.2.7. Стандартные режимы АПД

## Растворы для перитонеального диализа

подавляющее большинство растворов для ПД, используемых в настоящее время, имеют в своем составе лактатный буфер, сбалансированный набор электролитов, исключая калий, и глюкозу (1,36%, 2,27% и 3,86%) в качестве осмотического агента. Содержание калия в современных ДР равно нулю для лучшего контроля гиперкалемии, присущей ХПН.

Использование лактата в качестве буфера вместо бикарбоната продиктовано возможной преципитацией бикарбоната и кальция (с образованием бикарбоната кальция) в период хранения ДР. С развитием современных технологий производители начали выпуск многокамерных систем для ПД, что позволяет заменить лактатный буфер на бикарбонат, а также открывает совершенно новые возможности производства более физиологичных растворов [22].

## Концентрация электролитов

В современных ДР концентрация натрия, хлоридов, кальция и магния приближена к концентрации таковых в плазме. Удаление этих ионов почти полностью зависит от конвекции, так как они обладают низким градиентом диффузии. Таким образом, на каждый децилитр удаленной жидкости во время 4-х часовой задержки приходится, примерно, 10 ммоль/л натрия и 0,1 ммоль/л кальция, обеспечивая уровень натрия и кальция крови в пределах референтных значений.

Частое использование кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов требует особого понимания кинетики кальция при использовании разных типов ДР во избежание гиперкальцемии. Содержание кальция в современных ДР варьирует от 1,25 до 1,75 ммоль/л. Однако, кальций, как натрий и магний, имеет, преимущественно, фильтрационный механизм удаления, поэтому содержание кальция в 1,25 ммоль/л подходит только для ДР с 1,36% концентрацией глюкозы. При таком соотношении достигается нулевое («нейтральное») удаление кальция из плазмы. Чтобы обеспечить «нейтральное» удаление ДР с 4% глюкозой, содержание кальция в ДР должно быть увеличено до 2,3 ммоль/л. При таких условиях потери кальция в течение 4-часовой задержки будут минимальными. В доступных на рынке ДР содержание кальция остается постоянным вне зависимости от концентрации глюкозы, поэтому рекомендуется использовать ДР с концентрацией кальция 1,25 ммоль/л у пациентов, получающих кальций-содержащие фосфор-связывающие препараты. Однако, следует помнить, что удаление кальция из плазмы при использовании ДР с 1,25 ммоль/л кальция можно достичь только при содержании глюкозы 2,27% или 3,86% в данном ДР.

Содержание магния в ДР обычно варьирует от 0,25 до 0,75 ммоль/л. Для ДР с 1,36% глюкозой концентрации магния в 0,25 ммоль/л достаточно, чтобы

обеспечить нулевой транспорт магния во время задержки, в то время, как ДР с более высоким содержанием глюкозы ведут к потере магния из организма.

### **Осмотические агенты**

Глюкоза является основным осмотическим агентом, используемым в ПД для удаления жидкости. Альтернативные, коммерчески доступные осмотические агенты представлены аминокислотами и айкодекстрином. Айкодекстрин – это полимер глюкозы со средней молекулярной массой в 17кД. Однако, вследствие полидисперсности айкодекстрина, ~70% молекул имеют молекулярный вес в 3кД и ниже. Айкодекстрин доступен в виде 7,5% раствора с таким же содержанием электролитов, как и в ДР на основе глюкозы. Осмолярность ДР с полимером глюкозы, в отличие от, например, ДР с 1,36% глюкозой (с осмолярностью 350мОсм/л), близка и даже чуть ниже нормальной осмолярности плазмы. Более крупные молекулы айкодекстрина значительно улучшают осмотическую эффективность через малые поры и снижают рассеивание осмотического градиента по прошествии времени, по сравнению с молекулами глюкозы. Это дает возможность поддерживать положительную УФ в течение 8 – 12 часов. Поэтому айкодекстрин преимущественно используется для длительных задержек (например, ночных), а также у пациентов с быстрой абсорбцией глюкозы.

Другим альтернативным, коммерчески доступным осмотическим агентом является 1,1% смесь аминокислот, имеющая одинаковую с 1,36% глюкозой осмолярность. Согласно некоторым исследованиям, регулярное использование аминокислотного ДР может повысить нутритивный статус пациента, однако, другие исследования свидетельствуют, что такие ДР усиливают ацидоз и повышают концентрацию мочевины плазмы. Айкодекстрин и аминокислотосодержащие ДР могут применяться для снижения как времени экспозиции глюкозы на брюшину, так и общей нагрузки пациента глюкозой.

До недавнего времени традиционные ДР имели низкий pH и высокое содержание продуктов деградации глюкозы (Glucose Degradation Products – GDP). GDP – это реактивные карбонильные компоненты, образующиеся в процессе тепловой стерилизации или во время хранения ДР на основе глюкозы. GDP токсичны для разного вида клеток *in vitro* и потенциально токсичны *in vivo*. Современное использование многокамерных систем сделало возможным использование новых ДР со значительно низким содержанием GDP и нейтральным pH, а также использование бикарбоната или смеси лактата и бикарбоната в качестве буфера. Использование ДР на основе бикарбоната или лактатно-бикарбонатной смеси значительно снижает интенсивность болевого синдрома во время инфузии ДР, имея при этом такую же эффективность в коррекции ацидоза, как и лактат.

### **Ультрафильтрация**

Ультрафильтрация может быть оценена путем сбора суточного диализата. Даже при точном измерении, существует значительная разница как суточных, так и однополовых (за 1 обмен) ультрафильтраций у одного и того же пациента. Это зависит от условий дренирования, позы пациента во время дренажа и остаточного внутрибрюшного объема. По этим причинам, более точное измерение объема суточной УФ можно получить путем вычисления средней суточной УФ за несколько суток. На клинической практике, проводится также анализ собственных записей пациента о суточной и однополовой ультрафильтрации, с учетом количества гипертонических ДР, используемых за сутки.

Объем УФ также можно оценить в тесте перитонеального равновесия, который описан ниже. Для ДР с 3,86% глюкозой при 4-часовой задержке объем УФ ниже 400мл свидетельствует о недостаточности УФ, называемой несостоятельностью УФ. При рутинном тесте перитонеального равновесия с использованием 2,27% глюкозы, УФ ниже 200мл за период 4-часовой задержки является сигналом несостоятельности УФ.

### Тест перитонеального равновесия

Тест перитонеального равновесия (Peritoneal Equilibration Test – *PET*) характеризует примерную скорость перитонеального транспорта малых солевых ионов и способность к УФ [22]. Скорость транспорта малых солевых ионов зависит от эффективной площади поверхности брюшины, которая, в свою очередь, существенно зависит от эффективно работающих капилляров, доступных для обмена (а также, от скорости тока крови в них). Объем, профильтрованный за 4 часа, является функцией так называемой осмотической проводимости для глюкозы, а также скорости рассеивания осмотического градиента глюкозы. В общем, если скорость исчезновения глюкозы из диализата высокая (у быстрых транспортеров), то объем УФ низкий. Суть процедуры *PET* описана в таблице 19.2.1. После ночной задержки (в течение 8 – 12 часов) диализат дренируется и заливается 2 литра ДР с 2,27% глюкозой в течение 10 минут в положении лежа (каждые 2 минуты пациент должен поворачиваться с одного бока на другой для более равномерного распределения ДР). Через 10 минут от начала залива (то есть сразу после окончания залива), проводится слив около 200мл диализата в дренажный пакет, его перемешивание и берется образец диализата нулевого времени.

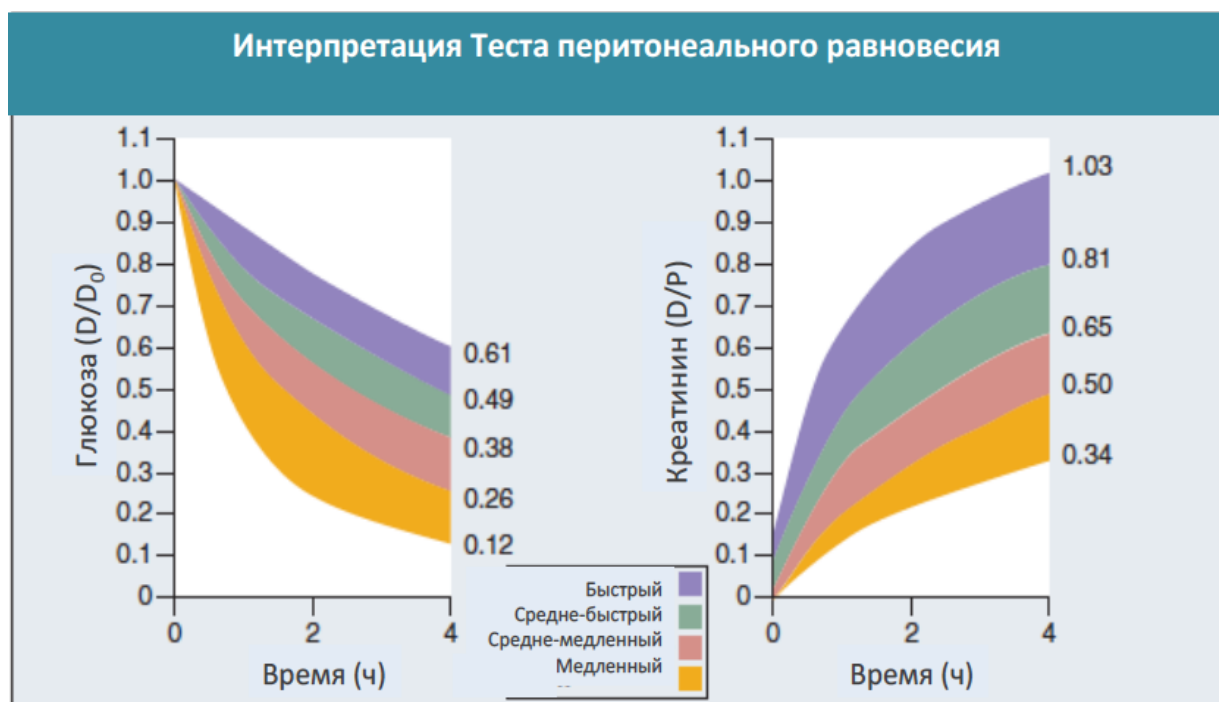
Таблица 19.2.1. Тест перитонеального равновесия

|                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Ночная задержка должна быть проведена на 8 – 12 часов с 1,36% или 2,27% глюкозой, дренирование ночного залива проводится в течение 20 минут в положении сидя                                                                |
| 2. Пациенту заливается 2 литра подогретого ДР с 2,27% глюкозой в течение 10 минут в положении лежа с периодическими поворотами пациента с одного бока на другой каждые 2 минуты для лучшего перемешивания ДР в брюшной полости |
| 3. На 10 минуте от начала залива (нулевая точка отсчета) проводится слив 200мл залитого                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| диализата в дренажный пакет. Забираются 5 мл диализата для определения в них концентрации глюкозы и креатинина. Остаток диализата вновь заливается в брюшную полость                                                                                             |
| 4. Ровно через 2 часа от начала залива проводится новый забор образца диализата, согласно пункту 3, а также берется образец крови                                                                                                                                |
| 5. Ровно через 4 часа от начала залива проводится полный слив диализата в течение 20 минут. Замеряется общий вес диализата за вычетом веса пустого дренажного пакета. Забираются образцы (после перемешивания диализата) на креатинин и глюкозу                  |
| 6. Проводится расчет отношений 2х и 4х часовой глюкозы диализата к глюкозе диализата к нулевой точке отсчета ( $D/D_0$ по глюкозе) и отношение концентраций креатинина в диализате и плазме в зависимости от времени задержки ( $D/P$ по креатинину) Рис.19.2.8. |

К концу 4-часовой задержки диализат полностью сливается и взвешивается. Отмечается конечный объем. Результаты теста представлены отношениями концентраций креатинина в диализате и плазме ( $D/P$ ) и отношением концентраций глюкозы в 4х-часовом диализате к «нулевому» диализату ( $D/D_0$ ).

Чем выше  $D/P$  по креатинину, тем быстрее скорость транспорта малых сольвентов. В зависимости от результатов  $D/P$  по креатинину и  $D/D_0$  по глюкозе, пациентов можно разделить на медленных, средне-медленных, средне-быстрых и быстрых транспортеров (рис.19.2.8). Однако, следует помнить, что измерение  $D/P$  дает только приблизительную оценку скорости транспорта малых сольвентов. Повышенное  $D/P$  обычно сопровождается более низким объемом УФ, и наоборот, низкий объем УФ, сам по себе, автоматически ведет к более высокому значению  $D/P$  (вследствие меньшего разведения).



**Рисунок 19.2.8.** Интерпретация теста перитонеального равновесия. Изменения в концентрации растворенных веществ позволяет классифицировать разные группы

транспортеров (адаптировано по Twardovski ZJ, Nolph DK, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. Perit Dial Bull. 1987;7:138-147).

### Остаточная функция почек

В ПД большую роль для исхода, выживаемости метода и летальности, играет остаточная функция почек (ОФП). ОФП длительное время сохраняется на ПД, по сравнению с ГД. Оценка ОФП проводится путем измерения концентраций мочевины и креатинина в суточном диурезе и его объема. Для более точного подсчета скорости клубочковой фильтрации используют среднее значение суммы почечного клиренса креатинина и мочевины, тогда как при суточном диурезе менее 200мл, остаточная функция почек, обычно, слишком мала для точного измерения и, чаще, не берется в расчет при вычислении необходимой дозы ПД [22].

### Адекватность ПД

Адекватность ПД является важной составляющей в общем клиническом статусе пациента и характеризуется хорошим нутритивным статусом (поддержание мышечной массы), а также отсутствием анемии, отеков, гипертонии, нарушений электролитного и кислотно-щелочного равновесия, неврологических симптомов, кожного зуда и бессонницы. Некоторые критерии адекватности ПД представлены в таблице 19.2.2.

Таблица 19.2.2. Критерии адекватности перитонеального диализа

|                          |                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинические              | Пациент чувствует себя хорошо и имеет постоянную мышечную массу<br>Нет симптомов анорексии, астении, тошноты, рвоты, бессонницы                                                             |
| Клиренс малых солевых    | Недельный $Kt/V_{\text{мочевины}} > 1,7$ (почечный + перитонеальный)<br>Недельный клиренс креатинина $> 50 \text{ л/1,73 м}^2$                                                              |
| Клиренс крупных солевых  | Клиренс альбумина $< 0,15 \text{ мл/мин}$                                                                                                                                                   |
| Баланс жидкости          | Нет отеков<br>Нет артериальной гипертензии<br>Нет ортостатической гипотензии                                                                                                                |
| Баланс электролитов      | Калий сыворотки $< 5 \text{ ммоль/л}$                                                                                                                                                       |
| Кислотно-основной баланс | Бикарбонаты сыворотки $> 24 \text{ ммоль/л}$                                                                                                                                                |
| Питание                  | Суточное потребление белка $\geq 1,2 \text{ г/кг}$<br>Потребление калорий $> 35 \text{ ккал/кг/сут}$<br>Альбумин сыворотки $> 35 \text{ г/л}$<br>Индекс массы тела $20 - 30 \text{ кг/м}^2$ |

Адекватности ПД посвящено немногочисленное число исследований, на основании которых были определены минимально допустимые значения недельного  $Kt/V$  выше 1,7 и недельного клиренса креатинина более  $50 \text{ л/1,73 м}^2$ . Это составляет приблизительно 50-60% от принятых адекватными клиренсов

мочевины и креатинина на ГД. Стандартные режимы ПД представлены в таблице 19.2.3.

Таблица 19.2.3. Режимы ПД

| <b>Стандартные режимы ПД, необходимые для достижения адекватного клиренса</b> |                                                                                           |                             |                             |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| <b>Площадь поверхности тела пациента (м<sup>2</sup>)</b>                      | <b>Характеристики перитонеального транспорта сольвентов – 4х – часовой D/P креатинина</b> |                             |                             |                     |
|                                                                               | Медленный (<0,5)                                                                          | Средне-медленный (0,5-0,64) | Средне-быстрый (<0,65-0,82) | Быстрый (>0,83)     |
| <1,7                                                                          | ПАПД/АПД 10-12,5 литров                                                                   | ПАПД/АПД+ 10-12,5 литров    | АПД+ 10-12,5 литров         | АПД+ 10-12,5 литров |
| 1,7-2,0                                                                       | ПАПД/АПД 12,5-15 литров                                                                   | АПД+12,5-15 литров          | АПД+ 12,5-15 литров         | АПД+ 12,5-15 литров |
| >2,0                                                                          | ПАПД+,ГД                                                                                  | АПД+ 15 – 20 литров         | АПД+ 15 – 20 литров         | АПД+ 15 – 20 литров |

Стандартные режимы ПД разработаны для достижения адекватного клиренса сольвентов в зависимости от размеров и мембранных характеристик пациентов в анурии. С увеличением размеров тела требуется повышать общий объем заливаемого ДР, применяя 2,5-3 литровые разовые заливы. С повышением скорости транспорта сольвентов предпочтительнее использовать автоматизированный ПД (АПД) с короткими ночными задержками. Доза ПАПД или АПД может быть увеличена за счет дополнительного обмена (отмечено +).

### Баланс жидкости

Долгосрочное поддержание адекватного баланса жидкости и электролитов является жизненно важным для пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, в том числе и на ПД. Как было упомянуто ранее, исход ПД напрямую связан с ОФП. Кроме того, у пациентов с быстрыми транспортными характеристиками по *PET* (с более быстрой абсорбцией глюкозы и более быстрой потерей осмотического градиента), как правило, показатели выживаемости техники снижены. Установлено, что спустя 2 – 3 года от начала ПД, когда происходит снижение ОФП, большинство пациентов подвержены перегрузке жидкостью, что, в свою очередь, приводит к артериальной гипертензии и прогрессированию гипертрофии левого желудочка. Несмотря на факт, что в течение первого года лечения ПД часто наблюдается снижение артериального давления и уменьшается потребность в антигипертензивных препаратах, при длительном использовании ПД артериальное давление, как правило, снова повышается, а потребность в антигипертензивных препаратах возрастает. В связи с чем, рекомендуется регулярно оценивать у пациентов способность к удалению жидкости, по крайней мере, каждые 6 месяцев путем проведения *PET*.

## **Управление перегрузкой жидкостью**

При снижении суточного диуреза и перитонеальной УФ рекомендуется уменьшать потребление соли и воды [22]. Учитывая плохое соблюдение пациентами данных ограничений, на современном этапе экспериментальное применение ДР с низким содержанием натрия дало многообещающие результаты, снижая необходимость в гипотензивных препаратах для контроля артериальной гипертензии. К сожалению, в настоящее время такие ДР пока не доступны для широкого применения. Для поддержания объема диуреза могут применяться петлевые диуретики, например, фуросемид (в суточной дозе 250 – 500мг), но следует помнить, что они не продлевают почечный клиренс. Если ограничение потребления соли и воды, а также назначение диуретиков неэффективно в поддержании УФ, ее можно увеличить добавлением в лечение ДР с более высокой концентрацией глюкозы (2,27% или 3,86%). Пациенты с изменениями функции брюшины в первые годы лечения ПД обычно имеют более быстрый транспорт малых солевых растворителей в сочетании с только умеренным повышением ультрафильтрационной способности брюшины и повышенной реабсорбцией жидкости в конечной фазе задержки. Таких пациентов рекомендуется переводить на АПД, или использовать айкодекстрин в один из обменов. Рандомизированные контролируемые исследования по айкодекстрину продемонстрировали улучшение УФ и снижение объема внеклеточной жидкости при режиме длинной дневной задержки с айкодекстрином у пациентов на ПД. Пациенты, находящиеся на ПД в течение многих лет, имеют сниженную ультрафильтрационную способность (сниженную осмотическую проводимость для глюкозы). Такие пациенты, теоретически, меньше выиграют от перевода на айкодекстрин в связи со сниженной УФ-способностью.

## **Питание**

В течение первого года лечения, пациенты на ПАПД, как правило, имеют положительный анаболизм, что характеризуется физиологической прибавкой в весе более, чем на 5 кг без каких-либо признаков перегрузки жидкостью. Большой вклад в увеличении веса имеет перитонеальная реабсорбция глюкозы (в среднем, 100 – 150г ежедневно), что добавляет 400 – 600 ккал к суточному потреблению энергии. Со снижением ОФП проявляются и нарушения нутритивного и метаболического статусов, что ведет к потере мышечной массы тела. Главной причиной белково-энергетической недостаточности и истощения, кроме плохого питания, является нарушение белкового и энергетического обмена при уремии. Факторами, способствующими развитию данного состояния, являются воспаление, связанное с карбонильным и оксидативным стрессом, а также так называемый синдром недостатка питания-воспаления-атеросклероза. Важным в лечении ПАПД пациентов является предписание потребления необходимого количества белка (>1,2г/кг/сут) и энергии (общее потребление энергии >35 ккал/кг/сут), а также достаточной диализной дозы, обеспечивающей усвоение пациентом такой диеты. Нужно помнить, что

суточная потеря белка в диализат довольно существенна и составляет 5-7 грамм ежедневно, из которых ~ 4 – 5 г приходится на альбумин. Такие потери сопоставимы с потерями белка при нефротической протеинурии. Управление нутритивным статусом пациентов на ПД должно включать его частую оценку, а при невозможности достижения адекватных значений, следует принять во внимание возможность перевода на ГД (или трансплантацию).

### **Исход перитонеального диализа**

По данным американского регистра в первые 2 года лечения пациентов ПД риск летальности ниже, по сравнению с таковой у пациентов на ГД, хотя в общем, летальность на ПД и ГД не имеет особых различий. Выживаемость существенно меняется в зависимости от первичной причины тХПН, возраста и коморбидного фона пациента. Не наблюдалось разницы между частотой летальности с поправкой на коморбидный фон в начале диализной терапии ПД или ГД среди недеабетических пациентов и более молодых диабетических пациентов (18-44 лет), но среди диабетических ПД-пациентов старшей возрастной группы с предсуществующим коморбидным фоном летальность была выше, по сравнению с аналогичной группой на ГД.

### **Контрольные тесты по главе 19.1**

1. Что такое диффузия?
  1. движение молекул по градиенту концентрации
  2. движение молекул против градиента концентрации
  3. движение воды по градиенту концентрации
  4. движение крови по насосу
  5. движение молекул с потоком воды
2. Что такое конвекция?
  1. движение молекул по градиенту концентрации
  2. движение молекул против градиента концентрации
  3. движение воды по градиенту концентрации
  4. движение крови по насосу
  5. движение молекул с потоком воды
3. Что такое ультрафильтрация при гемодиализе?
  1. удаление воды
  2. обогащение водой
  3. обогащение минералами
  4. удаление токсинов
  5. ионообмен
4. Чем вызван процесс ультрафильтрации при гемодиализе?

1. состав диализата
2. состав электролитов крови
3. трансмембранное давление
4. онкотическое давление крови
5. осмотическое давление крови

### Ситуационные задачи по главе 19.2

1. Мужчина 68 лет, жалобы на одышку, кашель, вынужденное положение – сидя с наклоном вперед. Дыхание шумное, постоянно покашливает. ЧД 28 д/мин. Умеренные отеки лица, передней брюшной стенки, стоп. В легких – дыхание ослаблено, в нижних отделах обилие мелкопузырчатых хрипов. Тоны сердца глухие, ритм правильный, ЧСС 96 уд/мин, АД 170/120 ммртст. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3см из-по реберной дуги, болезненна при пальпации. Со слов пациента в течение последних 2 недель заметил уменьшение диуреза. Страдает СД 2 типа в течение 20 лет, сахар крови – 7-12 ммоль/л. 3 мес назад креатинин - 376 мкмоль/л, мочевины 18 ммоль/л. В ОАК – гемоглобин 86г/л. При поступлении: в биохимическом анализе крови – креатинин 1320мкмоль/л, мочевины 56ммоль/л, общий белок 56г/л, калий 6ммоль/л, натрий 143ммоль/л, общий кальций 1,7ммоль/л, хлориды 108ммоль/л, бикарбонаты 17ммоль/л.

Вопросы:

- 1) Поставить предварительный диагноз
- 2) Тактика ведения пациента

2. Мужчина 68 лет. Диагноз: Хроническая болезнь почек 5Д стадия. Сахарный диабет 2 типа. Суточный диурез 500мл. Начат ПД: залито 2000 мл диализирующего раствора с 2,27% глюкозой, через 4 часа слито 2270 мл.

Вопросы:

- 1) Оценить, имеется ли недостаточность ультрафильтрации у пациента?
- 2) На какой вид перитонеального диализа лучше взять такого пациента?

3. Мужчина 68 лет. Диагноз: Хроническая болезнь почек 5Д стадия. Сахарный диабет 2 типа. Суточный диурез 500мл. Проведен тест перитонеального равновесия. По результатам теста 4-часовой D/P креатинина равен 0,59.

Вопросы:

- 1) К какой группе транспорта относится пациент по результатам теста перитонеального равновесия?
- 2) Какую ПД-программу следует назначить пациенту?

## **ГЛАВА 20. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ II: ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ**

Трансплантация почки (ТП) является наиболее оптимальным методом лечения терминальной стадии ХБП. Преимуществами ТП по сравнению с диализом являются более низкий уровень смертности, большая продолжительность жизни, высокий уровень качества жизни, кроме того, стоимость после первого года трансплантации становится дешевле, чем затраты на диализ. По современным данным средняя продолжительность жизни трансплантата превышает 15-20 лет. К сожалению, препятствием в успешном развитии этого вида лечения является недостаток в обеспечении донорскими почками. В первоочередном обеспечении трансплантацией почек нуждаются дети с терминальной ХБП.

Детям трансплантация почек должна проводиться как можно раньше, иногда без перевода на диализ (упреждающая ТП). Это связано с неблагоприятным влиянием длительной диализной терапии на общее, физическое и психосоциальное развитие ребенка.

Противопоказаний к ТП у больного с тХБП немного. К ним относятся:

- Инфекционные заболевания
- Рецидив хронических заболеваний
- Злокачественные опухоли
- Невозможность соблюдения правил после трансплантации

### **Реципиент**

В настоящее время хоть и нет возрастных ограничений, результаты ТП зависят от состояния здоровья реципиента. Пациенты должны быть полностью информированы о преимуществах и возможных осложнениях (особенно для пожилых) трансплантации почки. Особенно тщательно должны проверяться пожилые пациенты. Пациентам необходимо объяснить, что представляет собой трансплантация почки, преимущества ее перед диализом, также возможные осложнения. Проводится психологический тест.

Если раньше ТП проводилась только детям школьного возраста, в настоящее время есть возможность проведения заместительной операции у детей очень раннего возраста. Требования к детям-реципиентам – рост должен быть не менее 70 см, вес – не менее 7 кг. Это связано с расположением донорской почки в брюшной области и должны быть достаточные диаметры сосудов и сердечный выброс.

### **Иммунологические аспекты трансплантации**

При пересадке генетически чужеродной аллогенной ткани в организме реципиента развивается ответная иммунологическая реакция, направленная на ее отторжение. Основой несовместимости считают внутривидовые различия тканевых или человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), расположенных в

главном комплексе гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС). HLA-локус находится на 6-й хромосоме и разделен на 3 класса, из которых только классы I и II имеют отношение к трансплантации. Антигенами класса I являются HLA-A, B и C, класса II – HLA DP, DQ и DR. Основными антигенами гистосовместимости в трансплантологии являются HLA-A, B и DR.

Группа крови A, B, O должна быть совместимой, хотя в настоящее время в странах с высоким дефицитом доноров определенных групп крови, вынуждены проводить ТП без групповой совместимости, после предварительной дополнительной иммуносупрессивной подготовки пациента. Другие антигены крови (например, резус) можно не учитывать, поскольку они не имеют характеристик антигенов тканевой совместимости (гистосовместимости).

У реципиентов необходимо выяснить следующие состояния:

Пациенты, отобранные для трансплантации, подвергаются всесторонней дооперационной оценке с целью выявления соответствия требованиям. Однако обстоятельства могут измениться по физическим, психологическим или социальным причинам и востребовать краткую переоценку, чтобы быть уверенным в подготовленности реципиента для хирургической операции.

Также оцениваются показатели для живого донора.

Трансплантация – обширное хирургическое вмешательство и необходима полная информация о состоянии здоровья и должно быть проведено все необходимое обследование. Дополнительная информация может быть получена из других мест, где ранее наблюдался реципиент. Особенно, необходимо выяснить следующее [25]:

### **Соответствует ли пациент для проведения большой сосудистой операции в настоящий момент?**

1. На самом ли деле ССС достаточно хорошо работает и является удовлетворительной?
2. Появились ли какие-либо новые кардиореспираторные симптомы (или знаки), которые требуют дальнейшую оценку?
3. Есть ли на данный момент какие-либо интеркуррентные заболевания?
4. Имеется ли сосудистая история и обследования по этому поводу? Документировать состояние бедренной и других периферических пульсов; обследовать на признаки ишемии и опросить по поводу хромоты.

### **Подходит ли пациент для иммуносупрессии?**

1. Какие-либо недавние или активные инфекции?
2. История малигнизации и ее лечение?
3. Какие-либо симптомы или сигналы, требующие обследования. Например, необъяснимая потеря в весе, новая или непропорциональная анемия, изменения функции кишечника?

### **Какие есть требования для ЗПТ?**

1. Что приоритетно пациенту, ГД или ПД?

2. Каков уровень калия? (срочно)
3. Есть ли сигналы перегрузки жидкостью?
4. Каков вес в настоящее время против целевого веса?
5. Когда в последний раз проводился диализ?
6. Какова оценка последнего диализа и как он функционировал?
7. Ожидаема ли отсроченная функция трансплантата (донорство трупной почки после кардиальной смерти, доноры с расширенными критериями, длительная холодная ишемия, поиск ОПН)?

**Факторы, которые требуют дополнительное обследование у конкретного пациента**

1. Что является основным почечным заболеванием и каков объем остаточной мочи?
2. Какие-либо коморбидные заболевания, которые бы повысили операционный риск или требуют проведения специфического интраоперативного контроля, например, диабет, повышение АД, заболевания дыхательных путей?
3. Наличие в истории болезни трудности в сосудистом доступе? Возможен ли доступ через центральную вену?
4. Проводились ли ранее большие хирургические вмешательства на область живота?
5. Проводились ли ранее урологические операции? Ожидаема ли кишечная дисфункция?
6. Каков риск кровотечения? Прием антитромбоцитарных препаратов или антикоагулянтов?
7. Какова иммунологическая история? Проводилась ли ранее биологическая терапия (АТГ, ОКТ3, алемтузумаб и др.)?
8. Недавнее определение или наличие в истории HLA-антиген/групповых реактивных антител, был ли предыдущий трансплантат, недавние гемотрансфузии?

**Основные методы обследования реципиента до ТП:**

1. Развернутый анализ крови, время свертывания, группа крови
2. Кровь на реакцию кросс-матч – перекрестная проба на гистосовместимость
3. Мочевина и электролиты, Са, РО<sub>4</sub>, тест на определение функции печени, глюкоза, С-реактивный протеин.
4. ЭКГ (сравнить с предыдущей)
5. ВИЧ, HBV, HVC: проводить скрининг 3 раза в день у гемодиализных пациентов
6. ЦМВ, вирус Эпштейн-Барра, токсоплазма, вирус герпеса зостер и сифилис.
7. Тест на беременность, если есть необходимость.

Обязательным является выяснение сопутствующих заболеваний реципиента и прогнозирование влияния иммуносупрессии на их течение. Например, у лиц в возрасте старше 50 лет наличие изменений АД, ЭКГ-показателей, ишемической болезни сердца или застойной сердечной недостаточности могут быть причиной развития тяжелых состояний после операции. Для исключения такой опасности проводят дополнительные исследования. При наличии опухолей должна быть ремиссия в течение 2-5 лет после их удаления.

## Донор

В настоящее время для ТП используются как почки от живых доноров, так и трупные почки. Их соотношение различное в различных странах. Донор должен получить всю информацию. Они так же, как реципиенты, обследуются на совместимость по АВО системе и по основным антигенам HLA-системы. Чем меньше различий по HLA-антигенам, тем лучше результаты ТП.

Наряду с этим перед трансплантацией проверяется лимфотоксический тест (кросс-матч). Прогностическое значение его большое, он должен быть отрицательным. Если положителен, это показывает наличие в крови реципиента предрасполагающих антител против HLA-антигенов донора.

Антитела к HLA могут вырабатываться в ответ на ряд разных антигенных стимулов: беременность, гемотрансфузия, трансплантация, разнообразные аутоантитела как следствие их основного заболевания. Принцип теста: при смешивании сыворотки реципиента и лимфоцитов донора отсутствует цитотоксичность. Может быть определение антигенов дополнительных локусов гистосовместимости.

Для определения возможности использования почки от живого донора проводится полное обследование его здоровья. Прежде всего проверяется состояние почки, которая используется для пересадки реципиенту, также почка, которая остается у донора. Единственная почка должна быть здоровой, у донора исключается наличие камня, аномалии, также СД, АГ и протеинурии. Почки от живого донора быстрее и лучше начинают работать по сравнению с трупной почкой.

Донорами для детей являются родители, родственники, т.е. взрослые. При этом учитывается то, что почка от молодого донора дольше функционирует.

В связи с дефицитом обеспечения всех нуждающихся живыми донорами невозможно. Поэтому в современной трансплантологии большой обсуждаемой проблемой остается использование трупной почки. Однако этот вопрос трудно решить без согласия родственников умершего. Имеются различия между странами в решении правовых вопросов. Трупные почки пересаживаются как у взрослых, так и у детей.

Трупная почка также исследуется до пересадки. Исключают наличие камней, инфекций, метастазов злокачественных опухолей и другие заболевания. Противопоказаниями являются сепсис, инфекция в брюшной

полости, ВИЧ. Длительная АГ, СД у пожилого человека, злокачественные опухоли и другие состояния (недавнее пребывание в местах лишения свободы, наркозависимость) являются противопоказаниями для использования их почек в качестве трансплантата.

## Иммуносупрессия

Иммуносупрессивное (ИС) лечение проводится двумя путями – индукционное и поддерживающее лечение. Иммуносупрессия начинается за 3 дня до ТП при плановой (трансплантация живой родственной и неродственной почки) и сразу при трансплантации трупной почки, начиная с назначения препаратов непосредственно перед операцией и в период операции. В начале используются большие дозы ИС, первый препарат – ГКС. Добавляются ММФ и ЦсА или такролимус. Относительно степени риска возникновения острого отторжения выделяют 2 категории пациентов

- **Высокого риска:**
  - Одномоментная ТП и поджелудочной железы
  - Высокий уровень предрасполагающих АТ
  - Повторные трансплантации
  - Молодые пациенты (дети)
- **Низкого риска:**
  - 0 несовпадений при трупной Тх
  - Совпадения по 2 гаплотипам при родственной Тх

При высоком риске острого отторжения пациентам назначают антитела. Проведение ИС после трансплантации должно проводиться под руководством опытного нефролога, так как большие дозы ИС повышают риск инфекций, злокачественных опухолей и других осложнений, а недостаточная доза ИС приводит к опасности потери трансплантата. Эта первоначальная ИС – индукционная терапия. В последние годы расширяются виды препаратов, основные из которых показаны в таблице 20.1.

Таблица 20.1 ИС препараты, назначаемые при трансплантации.

| Препараты, группы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Побочные действия                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ингибиторы кальцинейрина</i><br>- Такролимус<br>Целевая концентрация:<br>0-6 мес <b>8-12-15</b> нг/мл<br>6-12 мес <b>6-8-10</b> нг/мл<br>> 12 мес <b>4-6-8</b> нг/мл<br>- Циклоспорин А<br>Целевая концентрация:<br>0-6 мес <b>200-250</b> нг/мл (C2-1700)<br>6-12 мес <b>150-200</b> нг/мл (C2-1200)<br>>12 мес <b>80-150</b> нг/мл (C2-800) | - нефротоксичность и др. действия как у ЦсА, посттрансплантационный СД<br><br>- АГ, гиперлипидемия, нефротоксичность, нейротоксичность, гипертрихоз, гиперплазия десен и др. |

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ингибиторы mTOR</b><br>- Сиролимус<br>- Эверолимус                                                                                                            | - гиперхолестеринемия, цитопения, артралгия, повышает токсический эффект ЦсА, пневмонит                       |
| <b>Антипролиферативные препараты</b><br>- Мофетила микофенолат<br>- Микофеноловая кислота<br>- Азатиоприн                                                        | - диарея, цитопения, ЦМВ<br>- диарея, цитопения, ЦМВ<br>- цитопения, диарея, гепатотоксичность, отеки         |
| <b>Глюкокортикостероиды</b>                                                                                                                                      | - АГ, СД, гиперлипидемия, ожирение, инфекции, остеопороз, посттрансплантационные лимфопролиферативные болезни |
| <b>Лечение антителами</b><br>- Антитимоцитарный глобулин (АТГ)<br>- ОКТ 3<br>- Алемтузумаб (анти-CD52)<br>- Базиликсимаб (анти-CD52)<br>- Ритуксимаб (анти-CD52) | - аллергическая реакция, лейкопения, тромбоцитопения                                                          |
| <b>Новые ИС</b><br>- Абатасепт<br>- Белатацепт<br>- Экулизимаб                                                                                                   | - проводятся клинические исследования                                                                         |

После индукции пациент с трансплантированной почкой получает ИС лечение, которое продолжается постоянно (всю жизнь). Это –поддерживающее ИС-лечение. Для предотвращения реакции отторжения трансплантата ИС-лечение проводится комбинацией 2-3-х препаратов. При выборе препаратов учитываются побочные реакции. При задержке роста (у детей), при развитии остеопороза, катаракты, СД дозы стероидов уменьшаются, иногда может стоять вопрос об их отмене. При развитии атрофии канальцев, артериоглианоза, артериосклероза, АГ, гиперплазии десен, гирсутизма и активизации вирусов (ЦМВ, Эпштейн-Барра) возможно уменьшение дозы или замена ингибиторов кальцийневрина (ЦсА). К побочным реакциям азатиоприна относятся миелотоксическое свойство и развитие холестаза. В последние годы вместо азатиоприна используется мофетила микофенолат и микофеноловая кислота. Кроме названных препаратов с иммуносупрессивной целью применяются рапамицин, эверолимус и такролимус.

Необходимо учитывать конкурентное взаимодействие ИКН с большинством препаратов, которые метаболизируются в печени (цитохром-450).

Детям необходимо назначать наименее токсичные ИС-препараты. Ребенок наблюдается не только педиатром. Дети после выхода из центра трансплантации находятся под постоянным наблюдением нефролога.

## Осложнения

*Осложнения, связанные с операцией, делятся на ранние и поздние.*

Среди ранних осложнений самое частое – мочева фистула. Причины – несостоятельность анастомоза мочеточника, ишемический некроз, ведущие к нарушениям мочеиспускания. Необходимо провести УЗИ, МРТ. Лечение – временное установление зонда Фолей, стентирование мочеточника или нефростомия.

В ранние периоды после операции возможно развитие тромбоза артерии и вен, встречается редко, но является опасным осложнением. Он быстро может вызвать развитие ОПН. Необходимо УЗИ с доплерографией. Лечение – антикоагулянты и удаление тромбов. Но может привести к необходимости удаления трансплантата.

Поздние осложнения – обструкция мочевых путей, ПМР. Необходимо проведение УЗИ и цистографии. Лечение – установка стента, нефростомия и другие урологические методы лечения.

Внезапная потеря функции почек развивается вследствие осложнения – острого отторжения почки. Основная опасность такого осложнения приходится на первые месяцы после операции. Связано с иммунопатологическими изменениями, характеризуется международными критериями (классификация Банфф).

Современные ИС-режимы лечения позволяют снизить тяжесть этого раннего осложнения.

*Клиника.* Лихорадка, боль в области трансплантата и олигоанурия. При правильном лечении в настоящее время эти симптомы встречаются редко. Основной частый симптом острого отторжения почки в современной практике – бессимптомное повышение креатинина. Кроме того возможны случаи, когда изменения в почках могут обнаруживаться лишь при проведении протокольной биопсии.

Факторы риска острого отторжения почек:

1. Отсроченная функция трансплантата
2. Сенсибилизация с анти-HLA антителами
3. Повторная трансплантация
4. HLA- не соответствующий трансплантат
5. Отсутствие иммуносупрессивной терапии, базированной на Такролимусе/ММФ.
6. Низкий комплайнс, либо другие причины неадекватной иммуносупрессии (например, недавняя рвота)
7. Недавняя ЦМВ-инфекция (намеренное снижение иммуносупрессии)
8. Недавняя ИМС.

**Сверхострое отторжение почек** - опасная форма отторжения, развивающаяся в момент реперфузии пересаженной почки, встречается редко, причина образования антител (анти АВО или анти HLA) у реципиента до проведения операции пересадки. Эти антитела связываются с эндотелиальными клетками донора, повышают активность комплементарной системы и

способствуют тромбозу в кровеносных сосудах. При поступлении крови в трансплантат сразу происходит деструкция клеток в нем.

**Острое отторжение почки** – иммунная реакция с участием Т-лимфоцитов. Развивается на 5-7 день после ТП. Но его развитие отмечают и в любое время после этого. Опасность сохраняется в течение 4 недель после ТП, снижается только после 6 месяцев.

*Клиника.* В связи с иммуносупрессией клинически часто не проявляется, поэтому требует лабораторных исследований. Главный симптом – постепенное снижение функции трансплантата, показатель – уровень креатинина в крови. Если и этого признака нет, то отторжение называется «субклиническим». Оно выявляется только при биопсии трансплантата.

Т-клеточное отторжение – тубуло-интерстициальное (раньше называлось «клеточное») или сосудистое, иногда в виде сочетания обоих морфологических форм изменений.

*Тубулит* характеризуется моноклеарной клеточной инфильтрацией в стенке и просвете канальцев. Дополнительно находят макрофагов, эозинофилы и плазматические клетки, также встречается отек в интерстиции.

Сосудистая реакция характеризуется наличием названных изменений в эндотелии артерий. В тяжелых случаях обнаруживаются трансмуральный артериит, фибриноидные изменения.

При отсутствии проявлений острого отторжения трансплантат почки работает в 2-3 раза дольше.

*Лечение острого отторжения почки:* ГКС и усовершенствование ИС - перевод с ЦсА на такролимус, коррекция дозы ММФ, назначение тимоцитарных антител и др.

**«Острое гуморальное отторжение»** - иммунологические нарушения, вызванные антителами. Признаки – позитивность С4d, образующегося вследствие нарушения комплемента, наличие нейтрофилов в клубочках, в крови – антитела против донорских антигенов. Такие изменения имеют плохой прогноз. Лечение ГКС и антителами дают недостаточный результат.

Лечение антительного отторжения состоит из 4 следующих концепций:

1. Супрессия Т-клеточного ответа (такие, как истощимые (depletion) антитела, повышение в поддержании иммунной супрессии (ММФ, ингибиторы кальцинейрина))
2. Элиминация циркулирующих антител, применением плазмазаменителей или другой иммуноадсорбирующей техники.
3. Ингибирование остаточных антител (например, в/в иммуноглобулин)
4. Супрессия истощимых В-клеток (например, Ритуксимаб или спленэктомия)

Указанные методы лечения проводятся повторными курсами. Должны проводиться плазмообмен, в/в иммуноглобулины или ритуксимаб. Возможно рассмотрение применения экулизумаба (очень дорогой препарат). При

отсутствии тенденции снижения креатинина в течении 5-7 дней проводится повторная биопсия [25].

### **Хроническая дисфункция трансплантата**

В настоящее время постепенное снижение функции трансплантата называется «хроническая дисфункция трансплантата». Прежний термин «хроническая нефропатия трансплантата» не используется.

Причины хронической дисфункции трансплантата разные: они состоят из иммунных и неиммунных факторов (таблица 20.2).

Таблица 20.2. Факторы риска хронической дисфункции трансплантата (Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension, ed.S. Steddon et al, 2014)

| Аллоантиген-зависимый                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Аллоантиген-независимый                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническое отторжение</li> <li>• Эпизод хронического отторжения</li> <li>• HLA несоответствие</li> <li>• Ранняя сенсibilизация</li> <li>• Донор-специфические антитела</li> <li>• Неадекватная иммуносупрессия</li> <li>• Протеинурия (гломерулопатия трансплантата)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Токсичность ингибиторов кальцинейрина</li> <li>• Отсроченная функция трансплантата</li> <li>• Пролонгированная холодовая ишемия</li> <li>• Снижение числа нефронов</li> <li>• Факторы донора (например, донор после кардиальной смерти или донор с расширенными критериями (DCD или ECD), ранее существовавшее заболевание донора, пожилой возраст, повышенное АД)</li> <li>• Возврат заболевания у реципиента</li> <li>• Факторы реципиента (например, повышение АД, диабет, приобретенные заболевания, ожирение)</li> <li>• ИМС у реципиента или обструкция</li> <li>• БК-вирусная нефропатия</li> <li>• Протеинурия</li> </ul> |

### **Наблюдение и обследование пациентов после ТП**

Постоянный мониторинг функции трансплантата – главное правило в трансплантологии.

#### **Пациенту с трансплантатом проводится следующее обследование:**

1. Сывороточный креатинин и оценка СКФ. Это необходимо для выявления изменений в течение длительного времени также, как и при ХБП нативной почки.
2. Уровень концентрации ИС препаратов, особенно уровень ингибиторов кальцинейрина. Опять, это должно быть рассмотрено в течение длительного времени и в контексте индивидуального прогрессирования заболевания. Имеет значение: каков был их иммунологический риск? Какова характеристика трансплантата донора? Имелся ли какой-либо

эпизод отторжения? Было ли развитие инфекции в течение иммуносупрессии либо какие-либо другие осложнения иммуносупрессии?

3. Анализ мочи и протеин/креатининовое отношение в моче. Протеинурия – это маркер повреждения почек, так же, как и риск прогрессивной дисфункции трансплантата, и в целом смертность от кардиоваскулярных осложнений. Также это может идентифицировать возвратное нативное заболевание.  
Протеинурия – это признак гломерулопатии трансплантата, клубочковая манифестация хронического антитело-опосредованного отторжения
4. Средняя порция мочи: если результат анализа мочи патологический, необходимо искать симптомы инфекции мочевыводящего тракта
5. Скрининг HLA-антител. Измерять ежемесячно в течение трех месяцев (еженедельно, в особенных случаях), затем каждые в три месяца в течение первого года, затем ежегодно.
6. Скрининг на БК вирус
7. Ультрасонографическое сканирование трансплантата (+ доплер почечных артерий)
8. Биопсия трансплантата (при острой / хронической дисфункции трансплантата, протокольная биопсия)

**Гистология.** Хронические изменения оцениваются по Банфф классификации специально подготовленным морфологом. Хронические изменения – интерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Такие изменения через 2 года после операции обнаруживаются у 70-90% трансплантатов. Главные, решающие судьбу трансплантата изменения – это сужение кровеносных сосудов (в основании артерий) и их окклюзия, которые приводят к ишемии интерстиция.

Основные методы лечения:

- контроль за АД (иАПФ, БРА, блокада рецепторов альдостерона);
- предупреждение сердечно-сосудистых осложнений;
- снижение нефротоксических воздействий;
- контроль за водным балансом
- лечение анемии, P-Са-нарушений.

**Уменьшение нефротоксического воздействия ингибиторов кальцинейрина** – одна из главных задач ИС. Для минимизации действия ИКН по возможности снижают его дозу или переводят на сиролимус / эверолимус.

Если, несмотря на принятие меры, снижение функции трансплантата продолжается, пациенту потребуются дополнительная помощь. В таких случаях:

- пациенту оказывается психологическая помощь;
- переводится на диализное лечение и обсуждается повторная трансплантация;

- продолжается коррекция АГ и сердечно-сосудистых осложнений.

Таким пациентам нельзя сразу отменять ИС терапию. В первую очередь прекращается лечение ММФ и азатиоприном, затем – преднизолон, ИКН снижаются постепенно в течение 3-6 мес.

## **Инфекции**

У пациентов с трансплантатом инфекции не всегда проявляются характерными для них признаками. Поэтому надо знать наиболее часто встречающиеся инфекции.

После операции возможны раневые инфекции, пневмония, инфекции мочевых путей. Особенно опасны в первые 6 месяцев, в период усиленной ИС – оппортунистические инфекции.

Однако опасно и резкое уменьшение ИС в период инфекции, поэтому умеренные инфекции лечатся антимикробными лекарствами без снижения ИС. Но при тяжелой инфекции уменьшают дозы сиролимуса, ММФ, азатиоприна, возможно уменьшение дозы и ИКН. При жизненно опасных случаях рассматривается снижение дозы ГКС.

### **Цитомегаловирусная инфекция**

ЦМВ – вид герпесной инфекции у человека. ЦМВ может быть у реципиента или у донора, или у обоих. Высокую группу риска по развитию ЦМВ-инфекции составляют ЦМВ-негативные реципиенты, получившие ЦМВ-позитивную почку. Если ЦМВ выявили у обоих, инфекция развивается редко. Однако, если реципиент получает лечение антителами, то вне зависимости от наличия ЦМВ-инфекции, необходимо принимать меры по предупреждению. Профилактическое лечение проводится продолжительностью от 3 до 6 месяцев. Пероральные препараты – ганцикловир, валганцикловир. Первичная ЦМВ инфекция может привести также к острому отторжению трансплантата.

Клиника ЦМВ инфекции: лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, в 5-15% происходит заражение органов, развитие пневмонии, гепатита, эзофагита, признаки диареи.

*Диагноз.* Наиболее достоверный метод диагностики ЦМВ инфекции – ПЦР (полимеразная цепная реакция), возможно применение исследования биоптата.

*Лечение:* лечебные дозы ганцикловира – в/в, валганцикловира - внутрь, аналоги нуклеозидов, до достижения отрицательных результатов виремии.

### **Полиомавирусная нефропатия – БК вирусная нефропатия.**

БК вирус является скрытой распространенной инфекцией у людей. Имеет тропизм к мочевым органам. Возможна активация в период ИС.

*Клиника.* Напоминает клинику острого отторжения: снижается функция почек и появляются признаки интерстициального нефрита. Возможно повреждение мочеточника, вплоть до развития обструкции.

*Диагноз.* Исследуют мочу пациента на Декои-клетки (пораженные вирусом клетки эпителия мочевых путей). Характерный признак устанавливают при ПЦР-исследовании вируса в моче и крови. При исследовании биоптата находят в клетках вирусные частицы с помощью специальной окраски. Этот метод позволяет подтвердить диагноз БК-вирусной нефропатии.

Если нет эффекта от лечения ГКС острого отторжения или клинические признаки появляются после 6 месяцев после трансплантации, то можно предположить у пациента БК-вирусную нефропатию [26].

*Лечение.* Коррекция (уменьшения) иммуносупрессивной терапии, возможно отмена ГКС. Используются противовирусные лекарства, но разработка лекарств с хорошим эффектом – задача будущего.

## **Вирусные гепатиты В и С**

Программы иммунизации у реципиентов с ХБП снизили частоту ВГВ, но опасность ВГС у этих больных высока. В Казахстане также нередко ВГС, иногда и ВГВ встречается в додиализном и в диализном периодах ХБП. Пациенты до трансплантации должны получить специальное лечение противовирусными препаратами. После трансплантации противовирусная терапия повышает возможность реакций отторжения почки. В настоящее время проводятся исследования по улучшению результатов противовирусной терапии в посттрансплантационном периоде.

## **Другие инфекции**

Развитие инфекции мочевых путей, осложненной пиелонефритом вредно для функционирования трансплантата. Опасность развития пневмонии высока, возбудители ее разные. Среди них могут быть грибки, микобактерии, вирусы. В нашей стране есть опасность заболевания туберкулезом. Поэтому необходимо помнить о проведении антибиотикотерапии на фоне ИС.

*Иммунизация.* Пациенты перед трансплантацией должны получить прививки против гриппа, ветряной оспы, пневмококка и ВГВ (если нет антител). После трансплантации вакцины, содержащие живые компоненты противопоказаны.

## **Контрольные тесты по главе 20**

1. Пациенту проведена трансплантация почки. Получает иммуносупрессивные препараты. За уровнем концентрации какого препарата из нижеперечисленных, наиболее важно следить в процессе лечения?

- 2) ганцикловир
- 3) преднизолон
- 4) котримоксазол
- 5) такролимус
- 6) микофенолат мофетил

2. Дисфункция почечного трансплантата проявляется:
  - 1) повышением уровня трансаминаз
  - 2) повышением уровня креатинина
  - 3) снижением уровня гемоглобина
  - 4) повышением лимфоцитов
  - 5) снижением лимфоцитов
3. Острое отторжение почечного трансплантата может наступить:
  - 1) в первые 10 дней
  - 2) в первые 3 месяца
  - 3) в первые 6 месяцев
  - 4) в течение 1 года после трансплантации
  - 5) на любом сроке после трансплантации почки
4. Повышение уровня креатинина после трансплантации почки может быть признаком:
  - 1) голодания
  - 2) нарушения диеты
  - 3) естественного прогрессирования
  - 4) воздействия солнечной инсоляции
  - 5) нефротоксического действия иммуносупрессоров
5. Хорошую работу трансплантата в первые сутки характеризуют:
  - 1) олигурия+тенденция к снижению креатинина
  - 2) полиурия+тенденция к снижению креатинина
  - 3) улучшение самочувствия пациента и нормализация АД
  - 4) нормальный мочевой осадок + повышение креатинина
  - 5) улучшение самочувствия пациента + уровень креатинина без изменений
6. Субклиническое отторжение почечного трансплантата выявляется только при следующем исследовании:
  - 1) УЗИ трансплантата
  - 2) протокольная биопсия
  - 3) УЗИ доплерография сосудов трансплантата
  - 4) повышение уровня мочевины
  - 5) повышение уровня креатинина

## ОТВЕТЫ

### Глава 1.

**Ответ 1.** К противоточно-поворотной-множительной системе в мозговом слое почек относятся 3 структуры:

- 1) Прямые артериолы, выходящие из эфферентных артериол юкстамедуллярных нефронов
- 2) Параллельно расположенные нисходящие и восходящие части петли Генле
- 3) Собирательные трубки.

Физиологическое значение – концентрирование мочи.

### Ответ 2.

- 1) Плотное пятно (эпителиальные клетки дистальных канальцев на примыкающей к клубочку стороне)
- 2) Экстрагломерулярные мезангиальные клетки
- 3) Гранулярные клетки стенки афферентных артериол.

### Ответ 3.

- 1) Фенестрированные эндотелиальные клетки
- 2) Гломерулярная базальная мембрана (ГБМ), состоит из 3 слоев (lamina rara externa, lamina rara densa, lamina rara interna)
- 3) Висцеральный слой боуменовской капсулы – клубочковый эпителий (подоцит). Он имеет длинные (трабекулы) и короткие (педикулы) ножки. Между ножками подоцита расположена щелевая диафрагма. В ее состав входят нефрин, подоцин и другие белки.

### Глава 2.

- 1) Общий анализ мочи (ОАМ). Громоздкие и неудобные количественные (Аддиса-Каковского, Амбурже) и полуколичественные (без учета времени – Нечипоренко) методы не должны использоваться, т.к. признаны неточными.
- 2) Скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Методы Кокрофта-Голта, Шварца. MDRD, измерение цистатина С.
- 3) Протеинурия
- 4) Расчет экскреции веществ (белка, Са, Р, Na, К и др) должен проводиться путем одновременного измерения концентрации вещества и креатинина в моче, т.к. уровень креатинина не меняется. Альбумин/креатининовый коэффициент (А:С) измеряется современными анализаторами.
- 5) Фракции комплемента, антитела к 2-цепочечной ДНК, антинуклеарные антитела, ANCA
- 6) У взрослых – нет. Возможна диагностика только клинического синдрома. Вероятность БМИ у детей высока при «стероидчувствительном» НС.

### **Глава 3.**

#### **Ответы:**

1 – 2; 2 – 5; 3 – 4; 4 – 2; 5 – 5.

### **Глава 4.**

#### **Ответы:**

1 – 3; 2 – 1; 3 – 2; 4 – 5; 5 – 1.

### **Глава 5.**

#### **Ответы:**

1 – 2; 2 – 1; 3 – 3; 4 – 5; 5 – 4.

### **Глава 6.**

#### **Ответы:**

1 – 1; 2 – 1; 3 – 1; 4 – 5; 5 – 5.

### **Глава 7.**

#### **Ответ 1.**

1) Микробы – стрептококк и стафилококк. Могут быть другие микроорганизмы (риккетсии и др).

2) Иммунокомплексный ГН, острый интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз, инфаркт почки, абсцесс, амилоидоз.

**Ответ 2.** Главное – антибактериальное лечение эндокардита.

**Ответ 3.** Шунт-нефрит – постинфекционный ГН, который развивается у больных с инфицированным вентрикулоатриальным или вентрикуло-югулярным шунтом

### **Глава 8.**

#### **Ответы:**

1 – 4; 2 – 1; 3 – 5; 4 – 5; 5 – 3.

### **Глава 9.**

#### **Ответы:**

1 – 5; 2 – 5; 3 – 3; 4 – 2.

### **Глава 10.**

#### **Ответы:**

1 – 4; 2 – 1; 3 – 1; 4 – 5; 5 – 4; 6 – 5.

### **Глава 11.**

#### **Ответы:**

1 – 5; 2 – 3; 3 – 5; 4 – 1.

## **Глава 12.**

### **Ответы:**

1 – 4; 2 – 4; 3 – 4; 4 – 3; 5 – 4.

## **Глава 13.**

### **Ответы:**

1 – 5; 2 – 3; 3 – 2; 4 – 3.

## **Глава 14.**

### **Ответ 1.**

- 1) Вульвит (аллергический). Есть риск ИМС
- 2) Консультация гинеколога. Если есть риск ИМС и лейкоциты в моче, необходим правильный сбор мочи, возможно, взятие мочи через катетер
- 3) Только местное лечение. Уход, ограничение углеводов
- 4) Прогноз хороший

### **Ответ 2.**

- 1) Острый пиелонефрит, неосложненный
- 2) Для диагностики ХБП исследование креатинина и СКФ (учесть возраст). ЭКГ, ЭхоКГ, контроль АД, липиды при подозрении на ХБП.
- 3) Ципрофлоксацин 250 мг × 2р, 10 дней или Цефиксим 200 мг × 2 р, 10 дней. Лечение АГ.
- 4) После острого пиелонефрита полное выздоровление. Причина АГ – эссенциальная. Следить за АД и СКФ.

### **Ответ 3.**

- 1) Гипотонический мочевой пузырь, осложненная ИМС. ХБП, 3а стадия.
- 2) Бактериологический посев мочи, статическая и динамическая нефросцинтиграфия.
- 3) Нейрогенная дисфункция (гипотония) мочевого пузыря после полиомиелита с развитием обструктивной нефропатии – ХБП.
- 4) Катетеризация, антибактериальное лечение ИМС низкодозными профилактическими курсами антибиотиков. Нефропротективное лечение (иАПФ, БРА) постоянно.
- 5) Прогноз – тХПН. Следить за СКФ, АД

## **Глава 15.**

### **Ответы:**

1 – 1; 2 – 2; 3 – 2; 4 – 2.

## **Глава 16.**

### **Ответы:**

1 – 4; 2 – 5; 3 – 4; 4 – 2.

## Глава 17.

### Ответ 1.

У больного – острый интерстициальный нефрит вследствие реакции на антибиотик. Лечение – глюкокортикостероид. Прогноз – благоприятен, если лечить своевременно.

### Ответ 2.

У пациента – ренальное ОПП 3 (F) по RIFLE вследствие рабдомиолиза. Олигурия 0,3 мл/час и ниже, за короткое время 3-х кратное повышение креатинина. Причина – длительное разможение мышц и повышенное выделение креатина, миоглобина и калия. Срочное лечение: предупреждение дальнейшего повышения калия – в/в глюконат кальция, р-ра глюкозы с инсулином, ингаляция β-адреномиметиков.

**Ответ 3.** Постренальное ОПП, 3 (F) стадия из-за обструкции мочевыводящих путей. наиболее часто в таком возрасте - гиперплазия предстательной железы (доброкачественная или злокачественная). Срочное лечение – катетеризация мочевого пузыря, оперативное лечение в зависимости от стадии и причины (трансуретральная резекция, простатэктомия) или консервативное лечение α-адреноблокаторы.

## Глава 18.

### Ответы:

1 – 1; 2 – 1; 3 – 4; 4 – 1; 5 – 1.

## Глава 19.

### Ответы к главе 19.1.

1 – 1; 2 – 5; 3 – 1; 4 – 3.

### Ответы к главе 19.2.

#### Ответ 1.

- 1) Сахарный диабет 2 типа. Артериальная гипертензия. Острая левожелудочковая недостаточность. Отек легких. Хроническая болезнь почек 5 стадия. ОПП на фоне ХБП.
- 2) Острый гемодиализ с ультрафильтрацией для купирования отека легких. Перитонеальный диализ в плановом порядке для лечения тХПН

#### Ответ 2.

- 1) Ультрафильтрация за 4 часа составляет 270мл. Недостаточности ультрафильтрации нет (больше 200мл).
- 2) Пациента лучше взять на автоматизированный перитонеальный диализ, так как его площадь поверхности тела более 2 м<sup>2</sup>.

#### Ответ 3.

- 1) Пациент относится к средне-медленным транспортерам
- 2) ПД-программа: АПД+ с использованием 15-20 литров диализирующего раствора.

**Глава 20.**

**Ответы:**

1 – 4; 2 – 2; 3 – 5; 4 – 5; 5 – 2; 6 - 2.

## Терминологический словарь

| Русский                                                                                                                                                                                                                                  | Казахский                                                                                                                                                                                                                                   | Английский                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Acute Dialysis Quality Initiative</b> - инициатива по улучшению качества острого диализа, предложили классификацию ОПП RIFLE                                                                                                          | <b>Acute Dialysis Quality Initiative</b> - жедел диализ сапасын жақсарту тобы. БЖЗ-ң RIFLE жіктелуін ұсынған ұйым                                                                                                                           | <b>Acute Dialysis Quality Initiative</b> - proposed the RIFLE classification for AKI                                                                                                                                                       |
| <b>HELLP-синдром</b> - гемолиз, повышение печеночных ферментов (аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы) снижение числа тромбоцитов, представляет угрозу для жизни, одна из причин ОПП у беременных, показание к экстренному родоразрешению | <b>HELLP синдромы</b> - гемолиз, бауыр ферменттерінің (аминотрансфераза, лактатдегидрогеназа) жоғарылауы, тромбоциттер санының жоғарылауы, өмірге қауіп төндіреді, жүктілердегі БЖЗ дамуының себептерінің бірі. Шұғыл босандыруға көрсеткіш | <b>HELLP syndrome</b> - hemolysis, hepatic enzymes (aminotransferases, lactate dehydrogenase) increase, thrombocytopenia; a life-threatening condition, one of the reasons of the AKI in pregnant women and indication for urgent delivery |
| <b>АА-амилоидоз</b> - реактивный (вторичный) амилоидоз, где отложившиеся фибриллы амилоидов состоят из белка АА                                                                                                                          | <b>Амилоидоз АА</b> - реактивті (екіншілік) амилоидоз, тінге қонған амилоид фибриллдерінің құрамы АА нәруыздан тұрады                                                                                                                       | <b>Amyloidosis AA</b> - reactive (secondary) amyloidosis where amyloid deposits consist of AA protein                                                                                                                                      |
| <b>Абсцесс почки</b> - ограниченное гнойное воспаление, приводящее к расплавлению почечной ткани                                                                                                                                         | <b>Бүйрек абсцесі</b> - бүйрек тінінің ыдырауына әкелетін шектелген іріңді қабыну                                                                                                                                                           | <b>Kidney abscess</b> - localized purulent inflammation causing melting to the renal tissue                                                                                                                                                |
| <b>Автоматизированный перитонеальный диализ (АПД)</b> - перитонеальный диализ проводится с помощью автомата, в основном ночью с длительностью 9–12–14 ч                                                                                  | <b>Автоматтандырылған перитонеалды диализ (АПД)</b> - перитонеалды диализ автомат-аспап көмегімен, көбіне түнде жүргізіледі, ұзақтығы 9–12–14 сағат                                                                                         | <b>Automated peritoneal dialysis (APD)</b> - peritoneal dialysis performed using machine, generally at night with duration of 9–12–14 hours                                                                                                |
| <b>Адекватный диализ</b> - диализ, который проводится 3 раза в неделю по 4 ч, целевой Kt/v мочевины 1,2–1,4 на ГД, $\geq 2,2$ на ПД                                                                                                      | <b>Адекватты диализ</b> - аптасына 3 рет 4 сағаттан өткізілетін диализ, несеп нәрінің Kt/v-сының мақсатты деңгейі ГД-де 1,2–1,4, ПД-де $\geq 2,2$                                                                                           | <b>Adequate dialysis</b> - dialysis being performed 3 times a week for 4 hour each, with target urea Kt/V 1.2–1.4 for HD and $>2.2$ for PD                                                                                                 |
| <b>Альбуминурия (АУ)</b> - экскреция альбумина с мочой, в норме составляет $<30$ мг в сутки                                                                                                                                              | <b>Альбуминурия (АУ)</b> - несепке альбуминдердің шығуы, қалыпты жағдайда тәулігіне шығатын альбуминдер мөлшері $<30$ мг                                                                                                                    | <b>Albuminuria (AU)</b> - albumin urinary excretion, normally $<30$ mg daily                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Амилоидоз AL</b> - первичный амилоидоз, где отложения амилоидных фибрилл состоят из легких цепей иммуноглобулинов                                | <b>Амилоидоз AL</b> - біріншілік амилоидоз, тіндерге қонған фибриллдер, олар иммуноглобулиндердің жеңіл тізбектерінен құралған          | <b>Amyloidosis AL</b> - primary amyloidosis where amyloid deposits consist of light chains of immunoglobulins                                      |
| <b>Амилоидоз почек</b> - заболевание почек, характеризующееся внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка — амилоида  | <b>Бүйрек амилоидозы</b> - ерімейтін ерекше фибриллярлы ақуыз амилоидтың жасушадан тыс тіндерге қонуына байланысты дамитын бүйрек ауруы | <b>Renal amyloidosis</b> - renal disorder associated with extracellular deposition of the specific insoluble fibrillary protein, an amyloid        |
| <b>Аминоацидурия</b> - патологическая экскреция с мочой аминокислот, обычно реабсорбирующихся в проксимальных канальцах                             | <b>Аминоацидурия</b> - несепте амин қышқылдары экскрециясының жоғарылауы, себебі олардың проксималды өзекшедегі реабсорбциясы бұзылады  | <b>Aminoaciduria</b> - pathological aminoacids excretion with urine, normally being reabsorbed within the proximal tubules                         |
| <b>Анальгетическая нефропатия</b> - тубулоинтерстициальный нефрит, развивающийся вследствие длительного приема высоких доз анальгетиков             | <b>Анальгетикалық нефропатия</b> - анальгетиктерді шектен тыс және ұзақ қабылдағаннан дамитын тубулалы-интерстициялық нефропатия        | <b>Analgesic nephropathy</b> - tubulointerstitial nephritis resulted from long-term high-dose analgesic drugs intake                               |
| <b>Ангиотензин II (AII)</b> - входящий в состав РААС, образуется с помощью АПФ из AI. Обладает сильным вазоконстрикторным эффектом и др. свойствами | <b>Ангиотензин II (AII)</b> - РААЖ-не кіреді, ААФ көмегімен AI-ден түзіледі, күшті вазоконстриктор және т.б. тінге әсерлері бар         | <b>Angiotensin II (AII)</b> - part of the RAAS formed from AI by means of ACE. AII possesses a potent vasoconstrictive effect and other properties |
| <b>Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)</b> - фермент, способствующий синтезу AII из AI, кининаза                                                 | <b>Ангиотензин айналырушы фермент (ААФ)</b> - AI-ден AII түзетін фермент, кининаза                                                      | <b>Angiotensin-converting enzyme (ACE)</b> - enzyme, kininase, converting AI into the AII                                                          |
| <b>Антибактериальная терапия</b> - лечение инфекции препаратами с бактерицидным или бактериостатическим действием                                   | <b>Антибактериалды ем</b> - микробтарға қарсы әсерлі бактерицидті не бактериястатикалық препараттармен жүргізілетін ем                  | <b>Antibacterial therapy</b> - treatment with bactericidal or bacteriostatic drugs for infection                                                   |
| <b>Антидиуретический гормон (АДГ), вазопрессин</b> - это гормон гипоталамуса, который накапливается в задней доле гипофиза. В почках                | <b>Антидиуретикалық гормон (АДГ), вазопрессин</b> - гипоталамуста түзіліп, гипофиздің артқы бөлігіне шығады (жиналады).                 | <b>Antidiuretic hormone (ADH) or vasopressin</b> - hormone of hypothalamus cumulating within the posterior hypophysis. IDH facilitates water       |

|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| способствует реабсорбции воды в собирательных трубках, действуя на V2-рецепторы.<br>Сосудосуживающее действие осуществляется через рецепторы V1                                                                  | Бүйректе жинағыш түтікшелердегі V2 рецепторларына әсер етіп, оның суды өткізгіш қасиетін, су реабсорбциясын қамтамасыз етеді.<br>V1 рецепторлары арқылы қан тамырларын қысады       | reabsorption in collective ducts via V2 receptor activation. Vasopressive effect is possessed through V1 receptor activation                                                                                 |
| <b>Антинеитрофильные цитоплазматические антитела</b> - аутоантитела против антигенов цитоплазмы нейтрофилов (миелопероксидаза, протеаза-3)                                                                       | <b>Антинеитрофилдік цитоплазматикалық антиденелер</b> - АНЦА -нейтрофилдің цитоплазмасындағы антигендерге (миелопероксидаза, протеаза-3) қарсы антиденелер                          | <b>Antineutrophilic cytoplasmic antibodies</b> - antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens (myeloperoxidase, protease 3)                                                                            |
| <b>Антинуклеарные антитела (ANA)</b> - антитела, связывающиеся с теми или иными структурами клеточного ядра                                                                                                      | <b>Антинуклеарлық антиденелер (ANA)</b> - жасуша ядросының антигендеріне қарсы антиденелер                                                                                          | <b>Antinuclear antibodies (ANA)</b> - antibodies binding cellular nuclear structures                                                                                                                         |
| <b>Антистрептолизин-О</b> представляет собой антитела к антигену β-гемолитического стрептококка-А - стрептолизину-О                                                                                              | <b>Антистрептолизин-О</b> - β гемолитикалық стрептококк А-ның антигені - стрептолизин О-ға қарсы антиденелер                                                                        | <b>Antistreptolysin O</b> - antibody against beta-hemolytic streptococcus type A antigen, a streptolysin O                                                                                                   |
| <b>Антитела к гломерулярной базальной мембране</b> — антитела против компонентов клубочковой базальной мембраны (NC1 домена коллагена IV типа)                                                                   | <b>Гломеруларлық базалды мембранаға қарсы антиденелер</b> - шумақтық базалды мембрананың құрамындағы нәруызға (IV типті коллагеннің NC1 доменіне) қарсы антиденелер                 | <b>Antibodies against glomerular basement membrane</b> - antibodies against glomerular basement membrane components (NC1 domain of collagen type IV)                                                         |
| <b>Антитела к двухспиральной ДНК</b> - аутоантитела, направленные против собственной двуспиральной ДНК, наблюдаемые при СКВ. Исследуются для диагностики, оценки активности и контроля лечения этого заболевания | <b>Екі тізбекті ДНҚ-ға антиденелер</b> - ЖҚЖ аурулардағы жасушалардың екі тізбекті ДНҚ-ға қарсы түзілетін аутоантиденелер. Аурудың диагнозы үшін және емді бақылау үшін қолданылады | <b>Antibodies against double stranded DNA</b> - antibodies directed against the native double stranded DNA observed in SLE, testing allows to diagnosis, activity assessment and treatment monitoring of SLE |
| <b>Антифосфолипидный синдром (АФС)</b> - симптомокомплекс, связанный с синтезом                                                                                                                                  | <b>Антифосфолипидтік синдром (АФС)</b> - жасуша мембранасының фосфолипидтеріне қарсы                                                                                                | <b>Antiphospholipid syndrome (APS)</b> - complex of symptoms associated with                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| антител к фосфолипидам мембран клеток, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами                                                                                                                                                                      | антидене түзілуімен, соның нәтижесінде веналар мен/не артериялар тромбозымен сипатталатын симптомдар кешені                                                                                                                        | synthesis of antibodies against cellular membrane phospholipids and manifesting with venous and/or arterial thrombosis                                                                                                                      |
| <b>Артериальная гипертензия</b> - стойкое повышение артериального давления от 140/90 мм рт.ст. и выше, является одной из частых причин поражения почек                                                                                                                 | <b>Артериялық гипертензия</b> - қан қысымының тұрақты 140/90 және одан жоғары болуы, бүйрек зақымдалуының жиі себептерінің бірі                                                                                                    | <b>Arterial hypertension</b> - sustained arterial blood pressure elevation >140/90 mm Hg which is the most common cause of renal disease                                                                                                    |
| <b>Асимптоматическая бактериурия</b> - персистирующая колонизация мочевыводящих путей микробами 105/мл в 1 мл и выше, не сопровождающаяся какими-либо симптомами болезни мочевой системы                                                                               | <b>Асимптомдық бактериурия</b> - несеп жолдарында тұрақты 105/мл және одан жоғары мөлшерде болуы, бірақ несеп жүйесі ауруларының ешқандай ауру белгісі жоқ                                                                         | <b>Asymptomatic bacteriuria</b> - persisting colonization of the urinary tract with organisms >105/MB per ml, with no urinary symptoms                                                                                                      |
| <b>Атрофия канальцев</b> - выраженные изменения вследствие хронического процесса в почках с уменьшением диаметра, с истончением или утолщением БМ                                                                                                                      | <b>Өзекшенің атрофиясы</b> - созылмалы үдерістердің салдарынан болатын ауыр өзгеріс — өзекшелер диаметрі кішірейеді, БМ өте жұқауы, не қалыңдауы болады                                                                            | <b>Tubular atrophy</b> - prominent chronic lesion in tubules with thickening or thinning of tubular BM and tubular diameter decrease                                                                                                        |
| <b>Аутоиммунное заболевание</b> - заболевание, развивающееся вследствие патологической выработки антител или размножения аутоагрессивных клонов киллерных клеток против здоровых, нормальных тканей организма                                                          | <b>Аутоиммунды ауру</b> - патологиялық антиденелер түзілуінен не қалыпты тіндерге қарсы аутоагрессивті жасушалар клонының көбеюінен дамидын аурулар                                                                                | <b>Autoimmune disease</b> - disorder resulted from pathological antibody production and proliferation of autoaggressive T-killers' clones causing damage to healthy, normal tissues of the body                                             |
| <b>Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП)</b> - генетически детерминированное заболевание, характеризующееся наличием множественных кист в обеих почках. Вероятность развития заболевания у детей, родители которых страдают поликистозом почек, составляет 50% | <b>Бүйректің аутосомды-доминантты поликистозы (БАДП)</b> - бүйректің тұқым қуалайтын ауруы, екі бүйректе де көптеген кисталардың болуымен сипатталады. Өке-шешесі поликистозбен ауыратын балаларда бұл аурудың даму мүмкіндігі 50% | <b>Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)</b> - genetic disorder characterized by presence of multiple cysts in both kidneys. The likelihood of the disease in children born to parents with polycystic kidney disease is 50% |

|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП)</b> - это генетически детерминированное заболевание новорожденных или детей раннего возраста, характеризующееся развитием множественных кист в обеих почках и перипортального фиброза | <b>Бүйректің аутосомды-рецессивті поликистозы (БАРП)</b> — жаңа туған нәрестелер мен ерте жастағы балаларда екі бүйректе де көптеген кисталардың болуымен және перипорталдық фиброзбен сипатталатын тұқым қуалайтын ауру | <b>Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)</b> — genetic disorder in newborn or early childhood characterized by the development of multiple cysts in both kidneys and periportal fibrosis |
| <b>Бактериурия (истинная)</b> - выявление 10 <sup>5</sup> (100 000) и выше микробных клеток в 1 мл мочи                                                                                                                                | <b>Бактериурия (шынайы)</b> - несептегі микробтар саны оның әрбір мл-де 10 <sup>5</sup> (100 000) дәрежеде және одан артық болуы                                                                                         | <b>Bacteriuria (authentic)</b> - occurrence of 10 <sup>5</sup> and more microbial bodies in 1 ml of the urine                                                                                            |
| <b>Белок/креатинин коэффициент</b> - позволяет характеризовать суточную экскрецию белка. В норме равен 0,2, при нефротическом синдроме - 3,5 (альбумин в мг, креатинин в ммоль)                                                        | <b>Нәруыз/креатинин көрсеткіші</b> - тәуліктік нәруыз экскрециясын сынауға пайдалы. Қалыпты деңгей — 0,2, нефротикалық синдромда - 3,5 (альбумин мг-мен, креатинин ммоль-мен есептелсе)                                  | <b>Protein/creatinine coefficient</b> - allows to quantitate the daily protein excretion; normal value is 0.2, in nephrotic syndrome is 3.5 (albumin in mg, creatinine in mmol)                          |
| <b>Блокаторы кальциевых каналов</b> - гипотензивные препараты с вазодилатирующим эффектом                                                                                                                                              | <b>Кальций өзекшелірінің тежегіштері</b> - қантамырларын кеңейте отырып, АҚ-н төмендететін препараттар                                                                                                                   | <b>Calcium channel blockers</b> - hypotensive drugs with vasodilating effect                                                                                                                             |
| <b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)</b> - это препараты, которые блокируют ангиотензиновые рецепторы 1-го типа и устраняют эффекты ангиотензина II                                                                           | <b>Ангиотензин II рецепторының бөгеушілері (АРБ)</b> -1 типті ангиотензин рецепторларын тежейтін және ангиотензин II әсерін жоятын препараттар                                                                           | <b>Angiotensin II receptor blockers (ARB)</b> - group of drugs blocking the angiotensin receptors type I and eliminating the angiotensin II effects                                                      |
| <b>Болезнь Берже (IgA-нефропатия)</b> - форма гломерулонефрита, преимущественно с мезангиальными отложениями IgA в клубочках. Клинически характерны рецидивирующие гематурии                                                           | <b>Берже ауруы</b> (қазір тек <b>IgA нефропатия</b> терминін қолданған дұрыс) - гломерулонефрит түрі, шумақта, мезангий аймағында басым IgA-депозиттер табылады. Клиникасына рецидивті гематурия тән                     | <b>Berger disease (IgAnephropathy)</b> - form of glomerulonephritis with predominantly mesangial IgA deposition in the glomeruli, manifesting with relapsing hematuria                                   |
| <b>Болезнь минимальных</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Минималды өзгерістер</b>                                                                                                                                                                                              | <b>Minimal change disease</b>                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>изменений</b> — преимущественно стероидчувствительный, больше всего характерный для детей НС, при котором выявляется исчезновение малых ножек, подоцитов иммунного генеза (Т-клеточная дисфункция) | <b>ауруы</b> — шумақтағы подоциттердің кіші аяқшаларының еруімен жүретін иммунды негізді (Т-жасуша дисфункциясы), көбіне балаларға тән нефротикалық синдром. Көбі стероидқа сезімтал | — mostly steroidsensitive nephrotic syndrome typical for children with underlying immune-mediated (T-cellular dysfunction) pedicules loss on the podocytes           |
| <b>Болезнь плотных депозитов</b> — ГН, развивающийся вследствие аномалии в системе комплемента, относится к группе с характерным морфологическим признаком — С3-гломерулопатии                        | <b>Тығыз депозиттер ауруы</b> — арнайы морфологиялық белгісі бар, С3 гломерулопатиялар тобына жататын, комплемент аномалиясынан дамитын ГН                                           | <b>Dense deposit disease</b> — glomerulonephritis resulting from complement abnormality, refers to a group with characteristic pathological sign — C3 glomerulopathy |
| <b>Болезнь тонких мембран (БТМ)</b> — наследственное заболевание, проявляющееся микрогематурией, связанной с тонкой ГБМ                                                                               | <b>Жұқа базалды мембрана ауруы (ЖБМА)</b> — тұқым қуалайтын, ГБМ-ның жұқа болуынан дамитын микрогематуриямен көрінетін жанұялық ауру                                                 | <b>Thin basement membrane disease (TBMD)</b> — inherited disease manifesting with microscopic hematuria due thin GBM                                                 |
| <b>Быстро прогрессирующий гломерулонефрит</b> — ГН, прогрессирующий в течение 6 мес до терминальной почечной недостаточности с полулуниями в >50% клубочков                                           | <b>Тез үдемелі гломерулонефрит</b> — 6 ай ішінде терминалды бүйрек жетіспеушілігіне дейін үдейтін шумақтардың 50%-ынан артығында жарты айшықтар табылатын гломерулонефрит            | <b>Rapidly progressive GN</b> — GN progressing during the 6 months to a ESRD with crescents appearing in >50% of glomeruli                                           |
| <b>Внутриклубочковая гипертензия</b> — повышение давления в клубочке у больных ХБП, ведущее к склерозу                                                                                                | <b>Шумақша ішілік гипертензия</b> — шумақ ішілік қысымның жоғарылауы, склерозға әкелетін фактор, БСА науқастарына тән                                                                | <b>Intraglomerular hypertension</b> — increase of the glomerular pressure in CKD patients leading to sclerosis                                                       |
| <b>Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей</b> — врожденные (возникающие внутриутробно) нарушения в структуре почек и мочевых путей                                                  | <b>Бүйректің және несеп жолдарының туа пайда болған ақауы</b> — бүйрек тінінің және несеп жолдарының туа біткен (құрсақ ішілік пайда болған) құрылымдық бұзылыстары                  | <b>Congenital abnormalities of the kidney and urinary tract</b> — congenital (occurring in utero) structural abnormalities of kidneys and urinary tract              |
| <b>Врожденный нефротический синдром</b> — типы                                                                                                                                                        | <b>Туа біткен НС</b> — подоциттің саңылаулы                                                                                                                                          | <b>Congenital NS</b> — types of the NS resulting from the                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нефротического синдрома, связанного с генными мутациями, ведущими к нарушению биосинтеза белков щелевой диафрагмы                                                                                                                                                                                                           | диафрагмасының нәруыздарының биосинтезі генетикалық мутациядан бұзылғаннан дамитын нефротикалық синдром                                                                                                                                                                                                                                                                           | slit-diaphragm components genetic mutation                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)</b> — организация ООН, основная функция которой — решение международных проблем здравоохранения населения Земли                                                                                                                                                              | <b>Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ)</b> — барлық елдердегі адам денсаулығына байланысты маңызды мәселелерді қадағалайтын Біріккен Ұлттар Ұйымының (БҰҰ) бөлігі                                                                                                                                                                                                           | <b>World Health Organization (WHO)</b> — United Nations' Organization possessing the main function — health issues solution at the global level                                                                                                                                                                                       |
| <b>Гемодиализ (ГД)</b> — метод внепочечного очищения крови. Диализ основан на массопереносе сквозь полупроницаемую мембрану. Полупроницаемая мембрана дает возможность свободного перемещения жидкости и небольших молекул. Жидкость перемещается благодаря диффузии и конвекции, ультрафильтрации (УФ) с помощью градиента | <b>Гемодиализ (ГД)</b> — Бүйрек қызметін алмастырудың бір түрі, бүйректен тыс қанды тазалау әдісі. Диализ жартылай өткізгіш мембрана арқылы тасымалдауға негізделген. Жартылай өткізгіш мембрана сұйықтықтың және кіші молекулалардың емін-еркін жылжуына мүмкіндік береді. Сұйықтық градиент көмегімен диффузия, конвекция және ультрафильтрация (УФ) процесстері арқылы жылжиды | <b>Hemodialysis (HD)</b> — method of extracorporeal blood purification. Dialysis is based on transition of substances through the semipermeable membrane. Semipermeable membrane allows to a free fluid and small molecules transition. Fluid moves due to diffusion, convection and ultrafiltration (UF) in the presence of gradient |
| <b>Гемодиафильтрация (ГДФ)</b> — совмещение ГД с гемофильтрацией, при которой диффузия и конвекция эффективно сочетаются для увеличения удаления растворенных веществ широкого спектра молекулярных масс. Ультрафильтрация при этом превышает желаемые объемы удаления жидкости, и, таким об-                               | <b>Гемодиафильтрация (ГДФ)</b> — ГД-н гемофильтрациямен қосарласуы. Бұл ем-шарада негізінен диффузия мен конвекция бірлесіп, молекулалық массаның кең спектрлі еріген заттарының шығарылуын күшейтеді. Бұл кездегі ультрафильтрация шығарылатын сұйықтықтың керекті көлемін одан                                                                                                  | <b>Hemodiafiltration (HDF)</b> — combination of HD with hemofiltration where diffusion and convection are effectively combined to improve elimination of soluble substances with wide-range molecular mass. In particular, ultrafiltration exceeds target fluid elimination volume, therefore, justifying the                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| разом, возникает необходимость возмещать потерянную жидкость для достижения баланса. Для ГДФ используют высокопоточные мембраны                                                                                                                                                                                                                                        | жоғарылатыады, сондықтан баланса жету үшін жоғалған сұйықтықтың орнын толтыру қажеттілігі туады. ГДФ үшін жоғары ағысты мембраналар қолданылады                                                                                                                                                                                         | fluid restoration for balance.<br>HDF is performed using high-flux membranes                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Гемолитико-уремический синдром</b> — это жизнеугрожающее патологическое состояние, характеризующееся острой почечной недостаточностью (уремия), гемолитической анемией и снижением числа тромбоцитов в крови                                                                                                                                                        | <b>Гемолитикалық-уремиялық синдром</b> — өмірге қауіп туғызатын ауру, мынадай триадамен сипатталады: гемолитикалық анемия, тромбоцитопения және бүйректің жедел жеткіліксіздігі                                                                                                                                                         | <b>Hemolytic-uremic syndrome</b> — life-threatening pathological condition characterized by acute kidney failure (uremia), hemolytic anemia and low platelet count in the blood                                                                                                                                                                                   |
| <b>Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)</b> — заболевание из группы системных васкулитов. В его основе лежит асептическое воспаление стенок микрососудов, множественное микротромбообразование, поражающее сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника)                                                                               | <b>Геморрагиялық васкулит (Шенлейн–Генох ауруы)</b> — жүйелі васкулиттерге жататын аурулар тобы. Оның негізінде ұсақ қантамырлар қабырғаларының асептикалық қабынуы жатыр. Көптеген микротромб түзе отырып, тері және ішкі ағзалардың (көбінесе бүйрек және ішек) қантамырларын зақымдайды                                              | <b>Hemorrhagic vasculitis (Henoch–Schonlein disease)</b> — disease from the group of systemic vasculitides. Disease results from aseptic inflammation of microvessels, multiple microthrombogenesis affecting the blood vessels of skin and organs (generally, kidneys and intestine)                                                                             |
| <b>Гемофильтрация (ГФ)</b> — метод очищения крови посредством ее фильтрации через искусственные высокопроницаемые мембраны с одновременным замещением удаляемого фильтрата специальным раствором. В отличие от ГД очищение крови при ГФ осуществляется благодаря конвекционному перемещению растворенных в плазме веществ через полупроницаемую мембрану под действием | <b>Гемофильтрация</b> — өткізгіштігі жоғары мембраналар арқылы, шығара отырып, сол уақытта ол шыққан фильтратты арнайы ерітіндімен ауыстыру арқылы жүзеге асатын қанды тазарту әдісі. ГД-ден айырмашылығы, бұл кезде қан тазаруы плазмада еріген заттардың жартылай өткізгіш мембранадан трансмембраналық қысымның күшімен конвекциялық | <b>Hemofiltration (HF)</b> — method of blood purification using filtration through artificial highly permeable membrane with simultaneous replacement of eliminated filtrate by special solution. Contrary to HD, blood purification in HF appears due to convection of substances dissolved in plasma through the semipermeable membrane under the transmembrane |

|                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| трансмембранного давления, подобно тому, как это происходит в почечных клубочках                                                                            | жылжуыарқылы жүзеге асады (бүйрек шумақтарындағы тәрізді)                                                                                                  | pressure similarly to that in renal glomeruli                                                                                                                               |
| <b>Гестационная гипертензия</b> — повышение АД >140/90 мм рт.ст., возникающее у беременных после 20 нед беременности, без протеинурии                       | <b>Гестациялық гипертензия</b> — жүктіліктің 20 аптасынан кейін дамитын АҚҚ-ң >140/90 мм с.б. жоғарылауы, протеинурия болмайды                             | <b>Gestational hypertension</b> — blood pressure elevation up to 140/90 mm Hg in pregnant women after 20 weeks of gestation with no proteinuria                             |
| <b>Гидронефроз</b> — расширение лоханки с расширением чашечек или без него                                                                                  | <b>Гидронефроз</b> — астаушаның кеңеюі, бұл кезде тостағаншалардың кеңеюі болуы да, болмауы да мүмкін                                                      | <b>Hydronephrosis</b> — pelvic dilation with or without calyceal dilation                                                                                                   |
| <b>Гиперпаратиреозидизм</b> — повышение уровня паратгормона (ПТГ). Вторичный гиперпаратиреозидизм (ВГПТ) индуцирует нарушения костной ткани при ХБП         | <b>Гиперпаратиреозидизм</b> — паратгормондар (ПТГ) деңгейінің жоғарылауы, Екіншілік гиперпаратиреоз (ЕГПТ) БСА кезінде сүйек тінінің бұзылыстарын туғызады | <b>Hyperparathyroidism</b> is an elevation of parathyroid hormone (PTH). Secondary hyperparathyroidism (SHPT) induces mineral bone disease in CKD                           |
| <b>Гиперпаратиреозидизм</b> — синдром развивающейся вследствие гиперфункции паращитовидных желез с избыточной продукции ПТГ                                 | <b>Гиперпаратиреозидизм</b> — ПТГ-ның артық өндірілуімен қалқанша маңы безінің гиперфункциясы нәтижесінде дамитын синдром                                  | <b>Hyperparathyroidism</b> — syndrome resulting from parathyroid glands hyperfunction                                                                                       |
| <b>Гипоплазия почки</b> — врожденно уменьшенные размеры почки; необходимо отличить от вторично сморщенной почки вследствие различных причин (ПМР и др.)     | <b>Бүйрек гипоплазиясы</b> — іштен туа біткен мөлшері кіші бүйрек. Әр түрлі себеппен (ҚНР және т.б.) сегмен бүйректен ажырату керек                        | <b>Renal hypoplasia</b> — congenitally reduced size of the kidney, should be differentiated from secondary renal sclerosis due to various reasons (VUR and others)          |
| <b>Гипопротеинемия</b> — низкое содержание общего белка в крови различной природы, в том числе при нефротическом синдроме — вследствие потери белка с мочой | <b>Гипопротеинемия</b> — әр себептен қандағы жалпы нәруыздың азаюы. Нефротикалық синдромда — нәруыздың несеппен шығуы себепті                              | <b>Hypoproteinemia</b> — low total protein levels in the blood due to various causes, including nephrotic syndrome, where proteinuria results from the urinary protein loss |
| <b>Гломерулит (гломерулонефрит) интракапилляр-</b>                                                                                                          | <b>Гломерулит (гломерулонефрит) интрака-</b>                                                                                                               | <b>Glomerulitis (glomerulonephritis)</b>                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ный</b> — все виды внутри-гломерулярных воспалительных изменений, без изменений парietального эпителия боу-меновой капсулы                                                                                                                                                                             | <b>пиллярлы</b> — шумақ іші капиллярларының әртүрлі қабыну өзгерістері, бірақ боумен капсуласының па-риеталды эпителийі өзгермеген                                                                                                                                                              | <b>intracapillary</b> — forms of intraglomerular inflammatory lesions not including Bowman's capsule parietal epithelial changes                                                                                                                                                                        |
| <b>Гломерулонефрит экстракапиллярный</b> — гло-мерулярные изменения внутри капилляров сопровождаются про-лиферацией парietаль-ного эпителия с обра-зованием клеточных, а затем фиброзных полу-луний                                                                                                       | <b>Гломерулонефрит экстракапиллярлы</b> — капилляр ішіндегі гломерулалық өзгерістер өзгерістері парietалды эпителийдің пролиферациясымен бірге, алғашында жасушалық, кейіннен фиброз-ды жарты айшықтар түзілуімен жүреді                                                                        | <b>Extracapillary glomerulonephritis</b> — glomerular lesions accompanied by parietal epithelial proliferation with formation of cellular and then fibrous crescents                                                                                                                                    |
| <b>Гломерулярная базаль-ная мембрана</b> — часть фильтрационного ба-рьера, т.е. гломеруляр-ной капиллярной стен-ки, представляет собой бесклеточный матрикс толщиной 300–390 нм (у детей тоньше — 150–250 нм). Она состоит из трех слоев: 1) lamina rara interna; 2) lamina densa; 3) lamina rara externa | <b>Гломерулалы базалды мембрана</b> — фильтрациялық тосқауылдың, яғни гломерулалық капил-лярлар қабырғасының орталық бөлімі, яғни жасушасыз, қалыңдығы 300–350 нм (балаларда аз 105–230 нм) матрикс. Ол үш қабаттан тұрады: 1) lamina rara interna; 2) lamina densa, and 3) lamina rara externa | <b>Glomerular basement membrane</b> — part of glomerular filtration barrier, i.e. glomerular capillary wall, is a acellular matrix with thickness of 300–390 nm (in children is thinner — 150–250 nm). It consists of three layers: 1) lamina rara interna; 2) lamina densa, and 3) lamina rara externa |
| <b>Гломерулярная гема-турия</b> — повышение в моче деформиро-ванных эритроцитов (акантоциды, «Микки Маус» и др.) вследствие прохождения их через ГБМ в нефроне                                                                                                                                            | <b>Гломерулалық гема-турия</b> — несепте түрі өзгерген (акантоцид, «Микки Маус» т.б.) эритроциттер табылады, себебі олар нефронға ГБМ-дан өткенде зақымдалады                                                                                                                                   | <b>Glomerular hematuria</b> — increased excretion of deformed red blood cells (akantocytes, «Mickey Mouse» and others) due to their passage through the GBM in the nephron                                                                                                                              |
| <b>Гломерулярная гипер-фильтрация</b> — повы-шение фильтрации в клубочках с повышени-ем внутриклубочкового давления вследствие                                                                                                                                                                            | <b>Гломерулалық гипер-фильтрация</b> — кейбір бүйрек шумақтарының склерозды зақымдалуының нәтижесінде                                                                                                                                                                                           | <b>Glomerular hyperfiltration</b> — increased glomerular filtration rate with elevation of intraglomerular                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| гибели и склероза части клубочков                                                                                                                                                                                                                                                                      | қалған шумақтарда ішкі қысым жоғарылауы және сүзілудің жоғарылауы                                                                                                                                                                                                       | pressure resulting from the death and sclerosis of part of glomeruli                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Гломерулярная протеинурия</b> — протеинурия, обусловленная повышенной потерей плазменных белков через клубочковые капилляры                                                                                                                                                                         | <b>Гломерулалық протеинурия</b> — плазманың нәруыздары шумақ капилляры арқылы көп шығуына байланысты дамитын протеинурия                                                                                                                                                | <b>Glomerular proteinuria</b> — proteinuria with increased loss of plasma proteins through the glomerular capillaries                                                                                                                                                                                        |
| <b>Гломерулярный эндотелий</b> — часть фильтрационного барьера клубочка, выстилает клубочковый капилляр изнутри, имеет поры (фенестры)                                                                                                                                                                 | <b>Гломерулалық эндотелий</b> — шумақшаның фильтрациялық тосқауылының бір бөлігі, шумақ капиллярын ішінен астарлайды, тесіктері (фенестрлері) бар                                                                                                                       | <b>Glomerular endothelium</b> — part of the glomerular filtration barrier lining the glomerular capillary inside and possessing pores (fenestrae)                                                                                                                                                            |
| <b>Глюкозурия ренальная</b> — попадание глюкозы в мочу вследствие нарушения реабсорбции ее в проксимальном канальце                                                                                                                                                                                    | <b>Глюкозурия реналдық</b> — проксималды өзекшеде глюкозаның қайта сорылуы бұзылуы нәтижесінде несепке глюкозаның түсуі                                                                                                                                                 | <b>Glucosuria</b> — appearance of glucose in the urine due to its reabsorption defect                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Грамотрицательные палочки</b> — это бактерии, которые не окрашиваются кристаллическим фиолетовым при окрашивании по Граму, наиболее частые возбудители инфекции мочевой системы                                                                                                                     | <b>Грам-теріс таяқшалар</b> — Грам әдісі бойынша кристаллды күлгін көкпен боялмайтын бактериялар. Несеп жүйесі инфекциясының жиі қоздырғыштары                                                                                                                          | <b>Gram-negative bacilli</b> — bacteria not stained with Gram's crystal violet staining, the most common causative agents for urinary tract infection                                                                                                                                                        |
| <b>Гранулематозный полиангиит</b> — прежняя болезнь Вегенера, аутоиммунное гранулематозное воспаление стенок мелких и средних кровеносных сосудов с вовлечением верхних дыхательных путей, глаз, почек, легких и других органов. Относится к системным АНЦА-ассоциированным некротизирующим васкулитам | <b>Гранулематозды полиангиит</b> — бұрынғы Вегенер ауруы, ұсақ және орташа қан тамырлардың аутоиммунды гранулемалы қабынуы нәтижесінде жоғары тыныс жолдары, көз, өкпе, бүйрек және т.б. мүшелер зақымдалады. Жүйелі АНЦА-ассоцирленген некротизды васкулиттерге жатады | <b>Granulomatous polyangiitis</b> , previously, Wegener's disease — Autoimmune granulomatous inflammation of the walls of small and medium-sized blood vessels involving the upper respiratory tract, eyes, kidneys, lungs and other organs. Refers to the ANCA-associated systemic necrotizing vasculitides |
| <b>Дегидратация</b> —                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Дегидратация</b> — сусыз-                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Dehydration</b> develops                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| обезвоживание, развивается при некоторых врожденных и приобретенных заболеваниях почек (тубулопатии, ОПП и др.) вследствие избыточной потери воды и электролитов с мочой                                                                                                             | дану, бүйректің кейбір туа біткен не жүре пайда болатын ауруларында (тубулопатиялар, БЖЗ т.б.) дамитын су мен тұздарды жоғалту                                                                                                                                                                              | in some congenital and acquired renal diseases (tubulopathies, AKI etc.) due to the excessive losses of water and electrolytes in urine                                                                                                                          |
| <b>Диабетическая болезнь почек</b> — хроническая болезнь почек, развивающаяся у пациентов с СД, причинами которой могут быть собственно ДН и другие заболевания почек (ГН, ПН и др.)                                                                                                 | <b>Бүйректің диабеттік ауруы (БДА)</b> — қант диабетімен ауыратын науқастарда дамитын бүйректің созылмалы ауруы, себебі — ДН-ң өзі және т.б. бүйректі зақымдайтын аурулар (ГН, ПН және т.б.) болуы мүмкін                                                                                                   | <b>Diabetic kidney disease</b> — chronic kidney disease developing in patients with diabetes and manifesting as DN per se or other renal diseases (GN, PN etc.)                                                                                                  |
| <b>Диабетическая нефропатия</b> — специфическое поражение клубочков почек (узелковый склероз и др. — синдром Kimmelstiel–Wilson) вследствие гемодинамических (гиперфльтрация, внутриклубочковая гипертензия) и метаболических изменений (гипергликемия, гиперлипидемия) у больных СД | <b>Диабеттік нефропатия</b> — ҚД-мен ауыратын науқастарға тән — гемодинамикалық өзгерістер (гиперфльтрация, шумақ ішілік гипертензия) мен метаболикалық өзгерістер (гипергликемия, гиперлипидемия) нәтижесінде дамитын бүйрек шумақтарының зақымдалуы — Kimmelstiel–Wilson синдромы — түйінді склероз дамуы | <b>Diabetic nephropathy</b> — specific damage to renal glomeruli (nodular sclerosis etc.— Kimmelstiel–Wilson’s syndrome) due to hemodynamic (hyperfiltration, intraglomerular hypertension) and metabolic (hyperglycemia, hyperlipidemia) changes in DM patients |
| <b>Диализ</b> — метод искусственной очистки крови у больных с почечной недостаточностью от токсинов, нормализация водно-электролитного баланса с помощью диализирующего раствора, отделенного от крови полупроницаемой мембраной                                                     | <b>Диализ</b> — жасанды жолмен, яғни диализ үшін дайындалатын ертіндінің көмегімен жартылай өткізгіш мембрана арқылы бүйрек ауруларының қанын онда жиналған «токсиндерден» тазалау, электролит, су балансын қалпына келтіру                                                                                 | <b>Dialysis</b> — method of artificial removal of toxins in patients with renal failure with normalization of the water and electrolyte balance using dialysis solution, separated from blood with semipermeable membrane                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Диализатор</b> — устройство, в котором полупроницаемая мембрана отделяет очищаемую кровь пациента от очищающего «диализирующего» раствора                                                                                          | <b>Диализатор</b> — бүйрек жетіспеушілігі бар науқастың қанын тазартатын («диализдейтін») аспап, қан диализдейтін ерітіндіден жартылай өткізгіш мембрана арқылы бөлінген                                                                                               | <b>Dialyzer</b> — device containing semipermeable membrane separating the patient's blood from dialysis solution                                                                                                                      |
| <b>Диализирующие растворы</b> — «очищающие» растворы, применяемые для диализа (перитонеального, гемодиализа) с различным составом электролитов, отделенные в диализаторе от крови больного полупроницаемой мембраной                  | <b>Диализдеуші ертінділер</b> — қанды тазалау (перитонеалды, не гемодиализ) үшін қолданылатын, электролиттері әртүрлі құрамды ерітінділер, диализаторда қаннан жартылай өткізгіш мембрана арқылы бөлінген                                                              | <b>Dialysis solutions</b> — purifying solutions used for dialysis (peritoneal, hemodialysis) with different electrolyte composition, separated from the patient's blood by semipermeable membrane                                     |
| <b>Дистальный каналец</b> — конечный отдел канальцевой системы, начинается с «плотного пятна»                                                                                                                                         | <b>Дисталды өзекше</b> — өзекше жүйесінің соңғы бөлігі, «тығыз дактан» басталады                                                                                                                                                                                       | <b>Distal tubule</b> — terminal portion of the tubular system beginning from the macula densa                                                                                                                                         |
| <b>Дистальный ренально-тубулярный ацидоз</b> — тубулопатия, для которой характерна неспособность снижать рН мочи меньше 6,0 при ацидозе                                                                                               | <b>Дисталды реналды-өзекшелік ацидоз</b> — қанда дамитын ацидозға қарамай несеп рН-ы 6-дан төмендемейтін тубулопатия                                                                                                                                                   | <b>Distal renal tubular acidosis (dRTA)</b> — tubulopathy characterized by the inability to acidify the urine to pH less than 6.0                                                                                                     |
| <b>Диуретические препараты</b> — препараты, усиливающие выделение мочи, в основном действуют, уменьшая реабсорбцию солей в канальцах (салуретики), осмотические диуретики действуют, повышая осмотическое давление крови и фильтрацию | <b>Диуретикалық препараттар</b> — несеп шығуын тездететін дәрілер, көбіне өзекшелерде тұздар реабсорбциясын азайту арқылы (салуретиктер) әсер етеді, осмотикалық диуретиктер қанның осмотикалық қысымын жоғарылату арқылы фильтрацияны жоғарылатып, диурезді көбейтеді | <b>Diuretic drugs</b> — products increasing urine volume and acting mostly through decreasing the salt reabsorption within the tubules (saluretics); osmotic diuretics act via increasing the blood's osmotic pressure and filtration |
| <b>Жедел пиелонефрит</b> — бүйрек тініндегі ми-                                                                                                                                                                                       | <b>Острый пиелонефрит</b> — острое воспалительное                                                                                                                                                                                                                      | <b>Acute pyelonephritis</b> — acute bacterial                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| қроб түсуімен дамитын жедел қабыну                                                                                                                                                                                                       | заболевание паренхимы почек, вызванное микробами                                                                                                                                                 | inflammatory disease of renal parenchyma                                                                                                                                                                                   |
| <b>Заместительная почечная терапия (ЗПТ)</b> — виды терапии замещения функции почек, проводимые для поддержания жизни пациента с необратимо утраченными функциями собственных почек (гемо-, перитонеальный диализ, трансплантация почки) | <b>Бүйрек алмастыру терапиясы (БАТ)</b> — өз бүйрегінің қызметін тұрақты жоғалтқан адамның өмірін сақтау үшін жүргізілетін емдеу әдістері (гемо-, перитонеальды диализ, бүйрек трансплантациясы) | <b>Renal replacement therapy (RRT)</b> — term covering life-supporting treatments used for renal function replacement in patient with irreversible renal function loss (hemo-, peritoneal dialysis, renal transplantation) |
| <b>Изолированный мочевой синдром</b> — появление в моче эритроцитов и/или белка (чаще употребляется как синдром при гломерулярных заболеваниях)                                                                                          | <b>Жекеленген несептік синдром</b> — эритроциттер мен протеин, не осылардың жеке біреуі көрінуі (гломерулалық аурулардың белгілері ретінде қолданылады)                                          | <b>Isolated urinary syndrome</b> — erythrocytes and / or protein appearance in the urine (often used as a syndrome in glomerular diseases)                                                                                 |
| <b>Иммуноглобулин А</b> — гломерулярное иммуннокомплексное заболевание, характеризующееся отложением преимущественно в мезангий IgA                                                                                                      | <b>Иммундыглобулин А</b> — иммунды-кешенді гломерулалық ауру, шумақта, көбінесе, мезангийде IgA табылады                                                                                         | <b>Immunoglobulin A</b> — glomerular immune complex disease with predominantly mesangial IgA deposition                                                                                                                    |
| <b>Иммуногистохимическое исследование</b> — метод исследования парафиновых срезов биоптата почки для выявления депозитов (Ig, фракций комплемента и др.)                                                                                 | <b>Иммуногистохимиялық зерттеу</b> — бүйрек құрамындағы, әр түрлі шөгінділерді (Ig-дер, комплемент фракциялары т.б.) табу үшін парафинделген биоптат кесінділерін зерттеу әдісі                  | <b>Immunohistochemistry</b> — method of kidney biopsy paraffin sections staining to reveal immune deposits (Ig, complement fractions etc.)                                                                                 |
| <b>Иммуноглобулинемия</b> — повышение уровня отдельных иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM или IgE в крови                                                                                                                                  | <b>Иммуноглобулинемия</b> - қанда әртүрлі иммуноглобулиндер деңгейі - IgG, IgA, IgM, не IgE жоғары болуы                                                                                         | <b>Immunoglobulinemia</b> — increase of the individual immunoglobulins IgG, IgA, IgM, or IgE in the blood                                                                                                                  |
| <b>Иммунокомплексный нефрит</b> — иммунное воспаление почечной ткани, в первую очередь клубочков, с участием иммунных комплексов                                                                                                         | <b>Иммунды кешенді нефрит</b> — бүйректің, соның ішінде шумақтардың иммундық қабыну ауруы, негізінен иммундық ке-                                                                                | <b>Immune complex nephritis</b> — immune inflammation of the renal tissue, predominantly glomeruli, with immune complexes deposition                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                           | шендер қатысуымен<br>дамида                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Иммуносупрессивная терапия</b> — применение лекарств, обладающих свойствами ослабить иммунные реакции путем различных механизмов                                                                       | <b>Иммуносупрессивті ем</b> — әртүрлі әсерлері арқылы иммундық үдерістерді басатын қасиеті бар дәрілермен емдеу                                                                   | <b>Immunosuppressive therapy</b> — using the drugs weakening immune reactions by various pathways                                                                                           |
| <b>Иммунофлюоресцентное исследование</b> — метод исследования замороженных срезов биоптата для выявления отложений в почечных структурах (Ig, фракции комплемента и др.)                                  | <b>Иммунды флюоресцендік зерттеу</b> — бүйрек құрамындағы, әр түрлі шөгінділерді (Ig-дер, комплемент фракциялары т.б.) табу үшін мұздатылған биоптат кесінділерін зерттеу әдісі   | <b>Immunofluorescent investigation</b> — method of staining the frozen sections of the renal biopsy to reveal immune deposits (Ig, complement fractions etc.)                               |
| <b>Имплантированный катетер</b> — длительно применяемый катетер, с помощью которого обеспечивается доступ в центральное венозное русло путем пункции периферических вен                                   | <b>Имплантацияланған u108катетер</b> — шеткі веналарды тесу арқылы веналық арнаға жол жасайтын ұзақ қолданылатын катетер                                                          | <b>Implantable catheter</b> — catheter for a long-term use providing the access to central venous bed via peripheral veins                                                                  |
| <b>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)</b> — препараты, снижающие синтез активного АП из неактивного АІ путем подавления эффекта АПФ                                                     | <b>Ангиотензин айналдырушы ферменттің тежегіші (ААФТ)</b> — ААФ-тің әсерін төмендету арқылы белсенді АІІ-нің АІ-ден түзілуін төмендететін дәрілік препараттар                     | <b>Angiotensine-converting enzyme inhibitors (ACEi)</b> — medicinal products inhibiting ACE with following preventing the active АІІ synthesis from non-active АІ                           |
| <b>Инструментальные исследования в нефрологии</b> — исследования, позволяющие визуализировать почечную паренхиму, мочевыводящий тракт и сосуды (УЗИ, КТ, МРТ, радионуклидные и рентгенологические методы) | <b>Аспаптық зерттеулер (нефрологиядағы)</b> — бүйрек паренхимасын, несеп жолын, қан тамырларды көруге көмектесетін тексерулер (УДЗ, КТ, МРТ, радионуклидті және рентген әдістері) | <b>Instrumental investigations in Nephrology</b> — tests allowing to visualization of the renal parenchyma, urinary tract and vessels (ultrasound, CT, MRI, radionuclide methods and X-ray) |
| <b>Интерстициальный нефрит</b> — воспаление межупочечной ткани почек                                                                                                                                      | <b>Интерстициалды нефрит</b> — бүйректің аралық тінінің қабынуы                                                                                                                   | <b>Interstitial nephritis</b> — inflammation of renal interstitial tissue                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфаркт почки</b> — очаговый некроз ткани почки, который развивается из-за тромбоза сосудов                                                                                         | <b>Бүйрек инфаркты</b> — бүйрек қан тамырларындағы тромбоз салдарынан дамитын бүйрек тініндегі некроз ошағы                                                                | <b>Renal infarct</b> — focal renal tissue necrosis resulting from vascular thrombosis                                                                           |
| <b>Инфекционный токсический шок</b> — тяжелое состояние с падением АД вследствие действия токсинов инфекции                                                                            | <b>Инфекциялық токсикалық шок</b> — инфекцияның токсиндерінің әсерінен ҚҚ кенеттен түсіп дамитын ауыр жағдай                                                               | <b>Infectious toxic shock</b> — severe condition with blood pressure drop due to effect of infectious toxins                                                    |
| <b>Инфекционный эндокардит</b> — болезнь с воспалительными изменениями в эндокарде, развивающимися вследствие инфекции                                                                 | <b>Инфекционды эндокардит</b> — инфекциялар әсерінен дамитын эндокардтағы қабынумен сипатталатын ауру                                                                      | <b>Infectious endocarditis</b> — disease with infectious inflammatory changes of the endocardium                                                                |
| <b>Инфекция мочевыводящих путей</b> — заболевания, при которых обнаруживается инфицированное поражение почки или мочевых путей                                                         | <b>Несеп шығару жолының инфекциясы</b> — несеп жолдарында не бүйректе инфекция түсуден дамитын аурулар                                                                     | <b>Urinary tract infection</b> — disease characterized by infection of kidney or urinary tract                                                                  |
| <b>Искусственная почка</b> — аппарат, заменяющий экскреторную функцию почек, тем самым способствующий сохранению гомеостаза у больных с острой и хронической почечной недостаточностью | <b>Жасанды бүйрек</b> — бүйректің жедел және созылмалы жетіспеушілігі кезінде бүйректің шығару қызметін атқаратын, сол арқылы гомеостаз сақталуы үшін қолданылатын аппарат | <b>Artificial kidney</b> — machine replacing the renal excretory function, thus allowing to homeostasis maintenance in acute and chronic renal failure patients |
| <b>Кальцидиол</b> — гидроксилированный в печени метаболит витамина D (25OHD3)                                                                                                          | <b>Кальцидиол</b> — гидроксиленген (бауырда) D витамин метаболиті (25OHD3)                                                                                                 | <b>Calcidiol</b> — vitamin D metabolite (25OHD3) hydroxylized in the liver                                                                                      |
| <b>Кальциево-фосфорный обмен</b> — это обмен, в регуляции которого участвуют витамин D, ПТГ, кальцитонин и другие вещества                                                             | <b>Кальций-фосфор алмасу</b> — алмасу, қалыпты болуына витамин D, ПТГ, кальцитонин және т.б. заттар қатысады                                                               | <b>Calcium and phosphorus metabolism</b> — metabolism regulated by vitamin D, PTH, calcitonin and other substances                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Кальцитонин</b> — гормон, вырабатываемый в С-клетках щитовидной железы                                                                                                                                                                               | <b>Кальцитонин</b> — қалқанша маңы бездің С жасушаларында түзілетін гормон                                                                                                                                                                        | <b>Calcitonin</b> — hormone produced by the C-cells of thyroid                                                                                                                             |
| <b>Кальцитриол</b> — активная форма витамина D (активируется в почках)                                                                                                                                                                                  | <b>Кальцитриол</b> — D витаминінің белсенді түрі (бүйректе белсенеді)                                                                                                                                                                             | <b>Calcitriol</b> — active form of vitamin D (activated in kidneys)                                                                                                                        |
| <b>Кальциурия</b> — выделения кальция с мочой, повышение может вызвать нефрокальциноз, камни в почках                                                                                                                                                   | <b>Кальциурия</b> — несеппен кальцийдің шығуы, несепте көбеюі нефрокальциноз, тас түзілуін туғызуы мүмкін                                                                                                                                         | <b>Calciuria</b> — urinary excretion of calcium, its increase may lead to nephrocalcinosis and renal stones                                                                                |
| <b>Кальцифилаксия</b> — тяжелый вид кальцификации с некрозом кожи и подкожных артериол                                                                                                                                                                  | <b>Кальцифилаксия</b> — терінің, теріасты артериолаларының некрозымен көрінетін кальцификацияның ауыр түрі                                                                                                                                        | <b>Calciophylaxis</b> — severe type of calcification with skin and subcutaneous arteriolar necrosis__                                                                                      |
| <b>Кардиоренальный синдром</b> — патологические изменения в одном органе, развивающиеся вследствие патологии другого органа. Различают острый, хронический кардиоренальный, ренокардиальный типы                                                        | <b>Кардио-реналды синдром</b> — бір мүшенің өзгерісі нәтижесінде екінші мүшедегі патологиялық зақымдалулар. Кардиореналдық, ренокардиалдық, жедел, созылмалы түрлері бар                                                                          | <b>Cardiorenal syndrome</b> — pathological changes in the heart resulting from renal disease, and vice versa; acute, chronic, cardiorenal and renocardial types are distinguished          |
| <b>Кислотно-щелочное равновесие</b> — равновесие между кислотами и основаниями, осуществляется почками и легкими                                                                                                                                        | <b>Қышқыл-сілтілік тепе-теңдік (ҚСТ)</b> — қышқылдар мен сілтілер тепе-теңдігі, бүйрек және өкпе арқылы реттеліп тұрады                                                                                                                           | <b>Acid-base balance</b> — balance between acids and base, regulated by kidneys and lungs                                                                                                  |
| <b>Кистозные заболевания почек</b> — группа наследуемых, врожденных или приобретенных заболеваний почек с обнаружением в них единичных или множественных кист, что может привести к фиброзным изменениям почек и протекать бессимптомно в течение жизни | <b>Бүйректің кисталық ауруы</b> — тұқым қуалайтын, туа біткен және жүре біткен әртекті аурулар тобы. Бүйректе орналасқан бірлі жарым немесе бірнеше кисталар бүйректің фиброзды өзгерістерін тудыруы мүмкін және өмір бойы симптомсыз өтуі мүмкін | <b>Cystic kidney disease</b> — refers to a group of hereditary, congenital or acquired conditions with solitary or multiple cysts which may lead to a lifelong asymptomatic renal scarring |
| <b>Креатининовый коэффициент</b> — отношение                                                                                                                                                                                                            | <b>Креатининдік коэффициент</b> — несептегі әр                                                                                                                                                                                                    | <b>Creatinine coefficient</b> — ratio of substance (protein,                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                              |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| концентрации вещества (белка, Са, Na) к концентрации креатинина в моче, позволяет судить о его суточной экскреции                                            | заттың (нәруыз, Са, Na) концентрациясын креатининнің концентрациясына бөлсек, ол заттың тәуліктегі экскрециясын білеміз.                    | Ca, Na) and creatinine concentrations in the urine allowing to assessment of the substance's daily urinary excretion                                        |
| <b>Криоглобулинемический нефрит</b> — поражение клубочков почек вследствие криоглобулинемии                                                                  | <b>Криоглобулинемиялық нефрит</b> — шумақтардың криоглобулиндер нәтижесінде зақымдалуы                                                      | <b>Cryoglobulinemic nephritis</b> — renal glomerular involvement in cryoglobulinemia                                                                        |
| <b>Криоглобулинемия</b> — патология, обусловленная появлением в крови иммуноглобулинов, которые при температуре ниже $-37^{\circ}\text{C}$ выпадают в осадок | <b>Криоглобулинемия</b> — $-37^{\circ}\text{C}$ төмен температурада қанда тұнбаға шөгетін иммуноглобулиндер пайда болғаннан дамитын аурулар | <b>Cryoglobulinemia</b> — pathological condition characterized by appearance of immunoglobulins precipitating at temperature less than $37^{\circ}\text{C}$ |
| <b>Легкие цепи</b> — легкие цепи иммуноглобулинов $\kappa$ и $\lambda$ , повышенное образование и выделение которых вызывает повреждение почек               | <b>Жеңіл тізбектер</b> — иммуноглобулиндердің жеңіл тізбектері $\lambda$ және $\kappa$ көп түзіліп, бүйректен шыққанда оны зақымдайды       | <b>Light chains</b> — immunoglobulin light chains $\kappa$ and $\lambda$ , increased production and release of which causes damage to kidneys               |
| <b>Лейкоцитурия</b> — повышенная экскреция лейкоцитов с мочой                                                                                                | <b>Лейкоцитурия</b> — зәрде лейкоциттер санының қалыптыдан жоғарылауы                                                                       | <b>Leucocyturia</b> — increased urinary excretion of leucocytes                                                                                             |
| <b>Макрогематурия</b> — гематурия, видимая на глаз (красная, темная моча)                                                                                    | <b>Макрогематурия</b> — көзге көрінетін гематурия (қызыл, күрең түсті несеп)                                                                | <b>Gross hematuria</b> — visible hematuria (red, dark urine)                                                                                                |
| <b>Массивная (нефротическая) протеинурия</b> — появление в моче $>3,5$ г/мЗ белка в сутки у взрослых, $>1$ г/мЗ у детей                                      | <b>Ауқымды (нефротикалық) протеинурия</b> — тәуліктегі несеппен шығатын нәруыз ересектерде 3,5 г/мЗ-нан асуы, балаларда 1 г/мЗ-тан асуы     | <b>Massive (nephrotic) proteinuria</b> — appearance of the protein $>3.5$ g daily in adults and $>1$ g/m3 of body surface in children                       |
| <b>Медуллярная губчатая почка</b> — врожденная болезнь почек с мелкими кистами пирамид мозгового слоя почек, осложняется нефролитиазом                       | <b>Кеуекті медулалық бүйрек</b> — туа біткен бүйректің миы қабатында пирамидалардағы ұсақ киста ауруы, нефролитиаз дамиды                   | <b>Medullary spongy kidney</b> — congenital renal disease with small medullary cysts of renal pyramids, complicating by the nephrolithiasis                 |
| <b>Медуллярная кистозная</b>                                                                                                                                 | <b>Медулалық кисталық</b>                                                                                                                   | <b>Medullary cystic disease</b>                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>болезнь</b> — аутосомно-доминантная кистозная болезнь у взрослых, кисты в кортико-медуллярном слое                                                                                                                                | <b>ауру</b> — бүйректің кортико-медулларлық бөлігінде кисталар болатын, аутосомды-доминантты түрде дамитын ересектерде болатын ауру                                                                                  | — autosomal dominant cystic disease in adults with cysts in corticomedullary layer                                                                                                               |
| <b>Мембранозная нефропатия</b> — иммунокомплексный гломерулонефрит, характерно утолщение и специфическое изменение ГБМ, без пролиферации, больше проявляется нефротическим синдромом у взрослых                                      | <b>Мембраналық нефропатия</b> — көбіне ересектерде нефротикалық синдроммен көрінетін, ГБМ жуандаған, шумақта пролиферация болмайтын, иммунды кешенді гломерулонефрит                                                 | <b>Membranous nephropathy</b> — immune complex GN with characteristic thickening and specific lesions in the GBM with no proliferation, clinically manifesting with nephrotic syndrome in adults |
| <b>Мембранопролиферативный гломерулонефрит</b> — тип иммунокомплексного гломерулонефрита, соответствующий прежним I и III типам МПГН                                                                                                 | <b>Мембраналы-пролиферативті ГН</b> — бұрында МПГН I және III тип деп аталатын иммунды кешенді гломерулонефрит түрі                                                                                                  | <b>Membranoproliferative GN</b> — immune complex GM corresponding to previous MPGN types I and III                                                                                               |
| <b>Метаболический алкалоз</b> — нарушение кислотно-основного состояния, проявляющееся снижением количества ионов водорода и хлора во внеклеточной жидкости, высокими значениями pH крови и высокой концентрацией бикарбоната в крови | <b>Метаболикалық алкалоз</b> — жасушадан тыс сұйықтықта сутегі мен хлор иондарының төмендеуімен, қанда pH жоғары болуымен және бикарбонаттардың жоғары концентрациясымен көрінетін қышқылсілтілік жағдайдың бұзылысы | <b>Metabolic alkalosis</b> — acid-base disbalance with decreasing of hydrogen and chlor ions levels in extracellular fluid, high blood pH and elevated bicarbonates levels in the blood          |
| <b>Метаболический ацидоз</b> — нарушение кислотно-основного состояния, проявляющееся низкими значениями pH крови и низкой концентрацией бикарбоната в крови                                                                          | <b>Метаболикалық ацидоз</b> — қанда pH төмен болуымен және бикарбонаттардың төмен концентрациясымен көрінетін қышқылсілтілік жағдайдың бұзылысы                                                                      | <b>Metabolic acidosis</b> — acid-base disbalance with low blood pH and decreased bicarbonates levels in the blood                                                                                |
| <b>Миеломная болезнь</b> (множественная мие-                                                                                                                                                                                         | <b>Миеломды ауру</b> (көбейген                                                                                                                                                                                       | <b>Multiple myeloma or generalized</b>                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| лома или генерализованная плазмацитома) — злокачественная опухоль плазматических клеток (ответственных за синтез антител)                                                                                                                                                                                | миелома немесе генерализацияланған плазмацитома) — плазматикалық жасушалардың (антиденелер түзеуге жауапты) қатерлі ісігі                                                            | <b>plasmacytoma</b> — malignant tumor from plasma cells (responsible for antibody synthesis)                                                                                                                                                                                       |
| <b>Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)</b> — анемия, обусловленная механическим повреждением эритроцитов                                                                                                                                                                                   | <b>Микроангиопатиялық гемолитикалық анемия (МАГА)</b> — эритроциттердің механикалық сынуымен байланысты дамитын анемия                                                               | <b>Microangiopathic hemolytic anemia (МАНА)</b> — anemia resulting from mechanical damage to erythrocytes                                                                                                                                                                          |
| <b>Микрогематурия</b> — повышенная экскреция эритроцитов в моче, выявляемая лишь при микроскопическом исследовании                                                                                                                                                                                       | <b>Микрогематурия</b> — микроскоп арқылы анықталатын несепте эритроциттердің көбеюі                                                                                                  | <b>Microscopic hematuria</b> — increased urinary excretion of erythrocytes revealed only microscopically                                                                                                                                                                           |
| <b>Микроскопический полиангиит</b> — заболевание, ассоциированное с выработкой антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и характеризующееся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов, чаще всего легких и почек, в основе которого лежит васкулит мелких сосудов без формирования гранулем | <b>Микроскопиялық полиангит</b> — АНЦА арқылы ұсақ капиллярлар (гранулемасыз) зақымдалып, көптеген мүшелерде, көбіне өкпе мен бүйректе қабыну дамитын жүйелі васкулиттердің бір түрі | <b>Microscopic polyangiitis</b> — disease associated with anti neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) production and characterized by the combined inflammatory lesions in several organs, mostly lungs and kidneys, resulting from microvasculitis with no granulomas formation |
| <b>Микционная цистография</b> — исследование мочевого пузыря путем введения контрастного вещества в мочевой пузырь для определения ПМР                                                                                                                                                                   | <b>Микционды цистография</b> — ҚНР анықтау үшін қуыққа контрасты зат енгізіе отырып, жасалатын тексеру әдісі                                                                         | <b>Voiding cystography</b> — investigation of the bladder with contrast media instillation into the bladder to detect the VUR                                                                                                                                                      |
| <b>Минеральные-костные изменения при ХБП</b> — характерны фосфорно-кальциевые изменения, нарушения ПТГ, витамина D и кальцификация сосудов и                                                                                                                                                             | <b>Минералды сүйек бұзылыстары (БСА-да)</b> — БСА-да болатын асқыну, онда кальций-фосфор өзгерістері, ПТГ, D витаминінің                                                             | <b>Mineral bone disease in CKD</b> is characterized by the disturbances in calcium and phosphorus metabolism, PTH, vitamin D and vascular and tissue calcification                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ткани                                                                                                                                                                                                                                          | өзгерістері дамиды және қантамырлардың кальцификациясы болады                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Миоглобулинурия</b> — повышение экскреции миоглобинов с мочой, вызывает ОПП                                                                                                                                                                 | <b>Миоглобулинурия</b> — миоглобиннің несепке шығуы БЖЗ-н туғызады                                                                                                                                                                       | <b>Myoglobinuria</b> — increase of urinary excretion of myoglobine, leads to AKI                                                                                                                                                  |
| <b>Мофетил микофенолат</b> — _____иммуносупрессор, применяется в трансплантологии и при лечении люпус-нефрита и др. заболеваний                                                                                                                | <b>Мофетил микофенолаты</b> — трансплантологияда қолданылатын иммунды супрессор. Люпус-нефритті және т.б. ауруларды емдеуге қолданылады                                                                                                  | <b>Mycophenolate mofetil</b> — immunosuppressive drug used in transplantology, for treatment of lupus nephritis and other diseases                                                                                                |
| <b>Мочекаменная болезнь</b> — болезнь, характеризующаяся обнаружением в почках или в мочевых путях камней различного размера и количества                                                                                                      | <b>Несептас ауруы</b> — бүйрек және несеп жолдарында әртүрлі тас пайда болуымен білінетін аурулар                                                                                                                                        | <b>Urolithiasis</b> — disease characterized by stones of various size and number in kidney or urinary tract                                                                                                                       |
| <b>Мультикистозная дисплазия почек</b> — врожденная ненаследственная аномалия, самый крайний вариант почечной дисплазии, обусловленный атрезией мочеточника на ранних стадиях развития. В 5–12% — небольшая обструкция контралатеральной почки | <b>Бүйректің мультикистозды дисплазиясы</b> — туа біткен тұқым қуаламайтын ақау. Несептардың атрезиясы салдарынан дамудың ерте сатыларында мен көрінетін бүйрек дисплазиясы. 5–12% — контралатералды бүйректің обструкциясы болуы мүмкін | <b>Multicystic kidney dysplasia</b> — non-hereditary congenital abnormality, the marginal renal dysplasia due urethric atresia at the early gestational age. In 5–12% a small obstruction of contralateral kidney may be observed |
| <b>Наследственный фосфат-диабет</b> — гипофосфатемический рахит, вариант наследственной тубулопатии                                                                                                                                            | <b>Тұқым қуалаушы фосфат-диабет</b> — тұқым қуалайтын тубулопатияның түрі — гипофосфатемиялық рахит                                                                                                                                      | <b>Hereditary phosphatediabetes</b> — hypophosphatemic rickets, a variant of hereditary tubulopathy                                                                                                                               |
| <b>Недостаточность витамина D</b> — может быть следствием недостаточного поступления с пищей, недостатка солнечных лучей, образования метаболитов или генетически детерминирована                                                              | <b>D витамин тапшылығы</b> , тамақпен аз түсуі, не күн сәулесінің жеткіліксіздігінен дамиды немесе метаболиттерінің түзілуі бұзылады, кейде генетикалық жолмен                                                                           | <b>Vitamin D deficit</b> may be due to insufficient supply with food, lack of insolation, metabolite formation or genetically determined                                                                                          |

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                 | дамиды                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                       |
| <b>Недостаточность кровообращения</b> — осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющееся отеками, жалобами на одышку, изменениями сердца на ЭКГ, ЭхоКГ | <b>Қан айналым жетіспеушілігі</b> — жүрек-қан тамыр ауруларының асқынулары, ісінулер байқалып, еңтігу болады және ЭКГ, ЭхоКГ-да өзгерістер анықталады                                                                        | <b>Circulatory insufficiency</b> — complication of cardiovascular diseases manifesting with edema, dyspnea complaints, cardiac changes on ECG, echoCG |
| <b>Нейроаминидаза</b> — токсин, выделяемый <i>Streptococcus pneumonia</i> и др. микроорганизмами                                                                | <b>Нейроаминидаза</b> — <i>Streptococcus pneumonia</i> және т.б. шығаратын микробтық токсин                                                                                                                                  | <b>Neuroaminidase</b> — toxin released by the <i>Streptococcus pneumonia</i> and other organisms                                                      |
| <b>Нефритический синдром</b> — умеренные отеки, АГ, гематурия, умеренная протеинурия, а также может быть азотемия                                               | <b>Нефриттік синдром</b> — орташа ісіну, АГ және несепте гематурия мен орташа протеинурия, сонымен қатар азотемия болуы мүмкін                                                                                               | <b>Nephritic syndrome</b> includes moderate edema, arterial hypertension, hematuria, moderate proteinuria and hyperazotemia                           |
| <b>Нефрогенный несахарный диабет</b> — генетическое или вторичное нарушение реабсорбции воды из-за резистентности V1-рецепторов к действию АДГ                  | <b>Бүйректік қантсыз диабет</b> — бүйректің дистальды өзекшелерінің жасушаларындағы V1 рецепторларының АДГ-ға резистенттігі салдарынан судың реабсорбциясының бұзылуы. Ауру генетикалық ауру не екіншілік себептерден дамиды | <b>Nephrogenic diabetes insipidus</b> — genetic or secondary water reabsorption disorder resulted from V1-receptor resistance to ADH effect           |
| <b>Нефронофтиз</b> — наследственное аутосомно-рецессивное тубулоинтерстициальное заболевание с образованием мелких кист в кортикомедуллярной области            | <b>Нефронофтиз</b> — аутосомды-рецессивті тубулоинтерстициалды ауру, кортико-медула аймағындағы ұсақ кисталар                                                                                                                | <b>Nephronophthisis</b> — hereditary autosomal recessive tubulointerstitial disease with formation of the multiple small cortico-medullary cysts      |
| <b>Нефропротективные препараты</b> — универсальные препараты, снижающие прогрессирование ХБП (иАПФ, БРА)                                                        | <b>Нефропротективті заттар</b> — бүйректің созылмалы ауруларының үдеуін бәсеңдететін универсалды дәрілер (ААФТ, АРБ)                                                                                                         | <b>Nephroprotective drugs</b> — drugs delaying the CKD progression (ACEi, ARB)                                                                        |
| <b>Нефротический синдром</b> — большие отеки (асцит и др.), протеи-                                                                                             | <b>Нефротикалық синдром</b> — үлкен ісіну (асцит т.б.) протеинурия                                                                                                                                                           | <b>Nephrotic syndrome</b> includes massive edema (ascites etc.), proteinuria                                                                          |

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нурия >3,5 г/сут, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия                                                                                     | >3,5 г/тәул., гипопропротеинурия, гипоальбуминурия, гиперхолестеринемия                                                                                       | >3.5 g>daily, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hypercholesterinemia                                                                                                 |
| <b>Никтурия</b> — частое мочеиспускание в ночное время                                                                                                          | <b>Никтурия</b> — түнгі несептің көп бөлінуі                                                                                                                  | <b>Nicturia</b> — frequent micturition at night                                                                                                                      |
| <b>Обструкция мочевых путей</b> — нарушение выделения мочи и застой в мочевых путях                                                                             | <b>Несеп жолының обструкциясы</b> — несептің жолдарында жиналып, жүрмеуі                                                                                      | <b>Urinary tract obstruction</b> — urinary excretion disturbance and urinary stasis                                                                                  |
| <b>Общая железосвязывающая способность сыворотки крови</b> — лабораторный показатель анемии, который повышается при ЖДА                                         | <b>Қан сарысуының жалпы темір байланыстырушы қабілеті</b> — темір тапшылығы бар анемияда жоғарылайтын зертханалық көрсеткіш                                   | <b>Total iron-binding capacity of the serum</b> – laboratory indicator of anemia increased in iron-deficient anemia                                                  |
| <b>Общий анализ мочи</b> — самый удобный и рекомендуемый метод исследования мочи в нефрологии — исследуются белок, форменные элементы, pH, плотность мочи и др. | <b>Жалпы несеп талдауы</b> — бүйрек ауруларында несепті тексеру үшін ең қолайлы әдіс — нәруыз, формалық элементтер, pH, несеп тығыздығы және т.б. тексеріледі | <b>Urinalysis</b> — most convenient and recommended method of urine testing in Nephrology; the total protein, urinary sediment, pH, relative gravity etc. are tested |
| <b>Объем циркулирующей крови</b> — кровь в кровеносных сосудах, часть внеклеточной жидкости, от него зависит обеспечение органов кровью                         | <b>Айналымдағы қан көлемі</b> — қан тамырларындағы қан көлемі, ол жасушадан тыс сұйықтықтың бөлігі, ағзаларды қанмен қамтамасыз етеді                         | <b>Circulatory volume</b> — blood within blood vessels, a part of the extracellular fluid and responsible for organ blood supply                                     |
| <b>Олигонекфрония</b> — Врожденный дефицит количества нефронов в почках                                                                                         | <b>Олигонекфрония</b> — нефрондардың саны туғаннан аз болуы                                                                                                   | <b>Oligonephronia</b> — congenital renal nephron number deficit                                                                                                      |
| <b>Остаточная функция почек</b> — объем выделенной мочи у пациентов, получающих диализ                                                                          | <b>Бүйректің қалдық қызметі</b> — диализбен емделетін БСА-ң терминалды сатысы бар науқастардағы бөлінетін несептің көлемі                                     | <b>Residual renal function</b> — urinary output in patients receiving dialysis                                                                                       |
| <b>Остеомалация</b> — тип остеодистрофии со снижением минерализации костей                                                                                      | <b>Остеомалация</b> — минерализациясы төмен, сүйек өзгерістерімен білінетін остеодистрофия түрі.                                                              | <b>Osteomalacia</b> — type of osteodystrophy with decreased bone mineralization                                                                                      |
| <b>Остеопороз</b> — костные нарушения с повышенной потерей кальция и фосфатов в процессе                                                                        | <b>Остеопороз</b> — резорбция үрдісі кезінде кальций және фосфаттардың тым көп                                                                                | <b>Osteoporosis</b> — bone disorder with increased Ca and P loss due to resorption                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| резорбции                                                                                                                                                                                                      | жоғалуымен жүретін сүйектік бұзылыстар                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Острая почечная недостаточность</b> — это синдром, определяемый как внезапная потеря почечных функций (острое снижение клубочковой фильтрации) с накоплением в крови соединений, экскретируемых почками     | <b>Бүйректің жедел жетіспеушілігі (БЖЖ)</b> — әр себептен дамитын синдром. Бүйрек қызметінің жедел нашарлауымен, яғни шумақтық сүзілу жылдамдағының жедел төмендеуімен, қанда бүйрек арқылы шығарылатын қалдық заттардың жоғарылауымен сипатталады | <b>Acute renal failure</b> — syndrome defined as an abrupt loss of renal function (acute glomerular filtration decrease) with accumulation of substances normally excreted by kidneys         |
| <b>Острое повреждение почек (ОПП)</b> — новый термин, введенный вместо термина «ОПН», позволяющий диагностировать острое снижение клубочковой фильтрации и диуреза с первых часов и дней                       | <b>Бүйректің жедел зақымдалуы (БЖЗ)</b> — «БЖЖ» орнына енгізілген жаңа термин, ол алғашқы сағаттарда күндерде шумақтық фильтрация жылдамдығының жедел түрде төмендегенін және диурез азаюын анықтауға мүмкіндік береді                             | <b>Acute kidney injury (AKI)</b> — new term replacing the ARF term and allowing to diagnose the acute drop in glomerular filtration and urinary output during first hours and days            |
| <b>Острый постинфекционный (постстрептококковый) гломерулонефрит</b> — острое воспалительное заболевание в клубочках почек, вызванное иммунными комплексами вследствие перенесенной инфекции (стрептококковой) | <b>Жедел постинфекциялық (постстрептококктық) гломерулонефрит</b> — инфекциядан (стрептококктан) кейін дамитын иммунды кешендер арқылы дамитын жедел бүйрек шумактарының қабынуы                                                                   | <b>Acute postinfectious (poststreptococcal) Glomerulonephritis</b> — acute inflammatory renal glomerular disease caused by immune complexes resulting from previous infection (Streptococcus) |
| <b>Отек</b> — выход жидкости из кровеносных сосудов в интерстиций                                                                                                                                              | <b>Ісіну</b> — сұйықтықтың қан тамыр ішінен интерстицийге шығуы                                                                                                                                                                                    | <b>Edema</b> — extravasation of the fluid into the interstitium                                                                                                                               |
| <b>Париетальный эпителий</b> — клетки, покрывающие изнутри боуменову капсулу                                                                                                                                   | <b>Париеталды эпителий</b> — боумен капсуласының жасушалары                                                                                                                                                                                        | <b>Parietal epithelium</b> — cells lining the Bowman's capsule from inside                                                                                                                    |
| <b>Педикла</b> — малые ножки подоцитов клубочков                                                                                                                                                               | <b>Педикла</b> — подоциттің кіші аяқшасы                                                                                                                                                                                                           | <b>Pedicule</b> — small processus on the podocyte                                                                                                                                             |
| <b>Перитонеальный транспорт</b> — брюшная полость выстлана естественной полупро                                                                                                                                | <b>Перитонеалды тасымал</b> — ішті қаптап жататын ішастар жартылай өткізгіш мембрана                                                                                                                                                               | <b>Peritoneal transport</b> — transport of substances through the peritoneal membrane — peritoneum                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нищаемой мембраной (брюшиной), через которую осуществляется транспорт веществ                                                                                                    | қызметін атқарады, яғни заттарды тасымалдайды                                                                                            | — lining the peritoneal cavity                                                                                                                                               |
| <b>Перитонеальный диализ</b> — метод искусственного очищения крови от токсинов, основанный на фильтрационных свойствах брюшины больного                                          | <b>Перитонеалдық диализ</b> — ішастардың фильтрациялық қасиеті негізінде қанды жасанды тазалау (диализдеу) әдісі                         | <b>Peritoneal dialysis</b> — method of artificial elimination of toxins from the blood based on the filtration properties of the peritoneum                                  |
| <b>Перитонит</b> — воспаление париетального и висцерального листков брюшины, осложнение перитонеального диализа                                                                  | <b>Перитонит</b> — ішастардың париеталды және висцералды қабаттарының қабынуы, ағзада дамиды ауыр жағдай, перитонеалды диализдің асқынуы | <b>Peritonitis</b> — inflammation of parietal and visceral peritoneal layers as a complication of peritoneal dialysis                                                        |
| <b>Пиелонефрит</b> — бактериальное воспаление в почечной паренхиме и лоханке                                                                                                     | <b>Пиелонефрит</b> — бүйректе және астаушада дамиды бактериялық қабыну                                                                   | <b>Pyelonephritis</b> — bacterial inflammation in the renal parenchyma and pelvis                                                                                            |
| <b>Плазмообмен</b> — это замещение плазмы пациента донорской плазмой и плазмозаместителями                                                                                       | <b>Плазма алмастыру</b> — донор плазмасы және плазманың орнына қолданылатын ерітінділермен науқастың плазмасын ауыстыру                  | <b>Plasma exchange</b> — replacement of the patient's plasma with donor plasma and plasma substitutes                                                                        |
| <b>Плотное пятно</b> — клетки дистального канальца, входящие в состав ЮГА                                                                                                        | <b>Тығыз дақ</b> — дистальды өзекшедегі ЮГА құрамына кіретін жасушалар                                                                   | <b>Macula densa</b> — distal tubular cells, a part of JGA                                                                                                                    |
| <b>Подоцит</b> — висцеральный эпителий боуменовой капсулы                                                                                                                        | <b>Подоцит</b> — боумен капсуласының висцералды жасушалары                                                                               | <b>Podocyte</b> — visceral epithelium of Bowman's capsule                                                                                                                    |
| <b>Полидипсия</b> — повышенная жажда и прием большого объема жидкости                                                                                                            | <b>Полидипсия</b> — қатты шөлдеп, көп сұйықтық қабылдау                                                                                  | <b>Polydipsia</b> — increased thirst and intake of the big amount of fluid                                                                                                   |
| <b>Полиурия</b> — увеличенное образование мочи                                                                                                                                   | <b>Несептің көп бөлінуі (полиурия)</b> — несептің қалыптыдан көп бөлінуі                                                                 | <b>Polyuria</b> — increased urinary production                                                                                                                               |
| <b>Полулуния в клубочках</b> — клеточные (париетальный эпителий капсулы Боумена), затем фиброзные — формируются в ответ на разрыв стенки капилляра клубочка при гломерулонефрите | <b>Жарты айшық (шумақтардағы)</b> — шумақтағы жасушалық немесе фиброзданған жартыайшықтар, экстракапиллярлы гломерулонефрит көрінісі     | <b>Crescents in glomeruli</b> — cellular (parietal epithelium of Bowman's capsule), then fibrous, are formed in response to glomerular wall disruption in glomerulonephritis |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ</b> — проведение перитонеального диализа в домашних условиях путем смены растворов в брюшной полости вручную 4–5 раз в сутки                                                                    | <b>Тұрақты амбулаторлық перитонеалды диализ</b> — БСА бар науқастарда үй жағдайында құрсақ қуысындағы ерітінділерді күніне 4–5 рет автомат не қолмен ауыстыру жолымен жүргізілетін перитонеалдық диализ                                                                            | <b>Continuous ambulatory peritoneal dialysis</b> — peritoneal dialysis at home with manual solutions exchange in the peritoneal cavity 4–5 times daily                                                                                                            |
| <b>Почечная ангиография</b> — метод контрастного рентгенологического исследования кровеносных сосудов почек                                                                                                                                      | <b>Бүйректік ангиография</b> — бүйрек қан тамырларына контрасты зат енгізіп жүргізілетін рентгендік зерттеу әдісі                                                                                                                                                                  | <b>Renal angiography</b> — method of contrast X-ray examination of the renal blood vessels                                                                                                                                                                        |
| <b>Почечные канальцы</b> — важный структурный отдел нефрона, где происходит реабсорбция и секреция веществ с качественным и количественным изменением первичной мочи                                                                             | <b>Бүйрек өзекшелері</b> — нефронның маңызды бөліктері. Мұнда реабсорбция және секреция процесстері нәтижесінде алғашқы несеп сандық, сапалық өзгерістерге ұшырайды                                                                                                                | <b>Renal tubules</b> — important part of the nephron responsible for reabsorption and secretion of substances with qualitative and quantitative changes of primary urine                                                                                          |
| <b>Почечные кисты</b> — наполненные жидкостью расширенные сегменты нефрона или собирательные трубки различной величины, выстланные одним слоем канальцевого эпителия                                                                             | <b>Бүйректік кисталар</b> — сұйықтыққа толған нефронның бір сегменті немесе кеңейген жинақтаушы түтікшелер. Мөлшері әртүрлі, іші өзекшелік бір қабатты эпителиймен төселген                                                                                                        | <b>Renal cysts</b> — dilated nephron segments or collective ducts of various size, containing fluid and lined with one-layered tubular epithelium                                                                                                                 |
| <b>Почечный клиренс веществ</b> — количество плазмы (мл), очищенное в единицу времени (мин) от вещества (например, мочевины, креатинина и др.). Рассчитывается по отношению выделенного в минуту количества вещества к его концентрации в плазме | <b>Бүйректегі заттар клиренсі</b> — бүйректе бір заттан (мысалы несеп нәрі, креатинин, т.б.) бір минутта тазаланатын плазма мөлшері (мл). Cleared сөзі тазалану деген мағынаны береді. Несеппен бір минутта шыққан зат мөлшерін оның плазмадағы мөлшеріне бөліну арқылы есептеледі | <b>Renal clearance of substance</b> — amount of plasma in ml cleared per unit of time in minutes from the substance (e.g., urea, creatinine, etc.) Estimation is performed by dividing the amount of the substance cleared per minute to its plasma concentration |
| <b>Предсердный натрийуретический пептид</b> — вырабатывается в предсердиях, участвует                                                                                                                                                            | <b>Жүрекшелік натрий уретикалық пептид</b> — жүрекшелерде түзіледі, АҚ-ң                                                                                                                                                                                                           | <b>Atrial natriuretic peptid</b> — formed in the atria and regulates the blood pressure                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| в регуляции АД                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | бақылануына қатысады                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Преэклампсия</b> — осложнение беременности, характеризуется развитием АГ >140/90 мм рт.ст. и протеинурии >0,3 г/л, или без нее после 20-й недели беременности                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Преэклампсия</b> — жүктіліктің 20 аптасынан кейін АГ >140/90 мм с.б. және протеинурия 0,3 г/л, пайда болуымен көрінетін асқыну                                                                                                                                                                                                                | <b>Preeclampsia</b> — complication of pregnancy with arterial hypertension 140/90 mm Hg with or without proteinuria >0.3 g/l after 20 weeks of gestation                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Прогрессирующее заболевание почек</b> — заболевание почек с постепенным снижением функции почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Үдемелі бүйрек ауруы</b> — бүйрек қызметі бірте-бірте кеме беретін бүйрек ауруы                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Progressive renal disease</b> — renal disease with gradual renal function decrease                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Простая киста почек</b> — одна или несколько кист, выявляемые при отсутствии наследственных кистозных заболеваний почек                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Бүйректің қарапайым кистасы</b> — тұқым қуалайтын бүйректік киста аурулары жоқ адамдарда табылатын бір немесе бірнеше киста                                                                                                                                                                                                                   | <b>Simple renal cyst</b> — one or more cysts revealed in the absence of hereditary cystic kidney disease                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Пузырно-мочеточниковый рефлюкс</b> — выброс мочи вверх из мочевого пузыря                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Қуық-несепәғар рефлюксі</b> — несептің қуықтан кері шапшуы                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Vesico-uretheric reflux</b> — backward discharge of the urine from the bladder                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Радионуклидное исследование почек</b> — исследование, основанное на наружной регистрации излучения над областью почек от введенного внутривенно радиоизотопа (РИ), который избирательно захватывается и выводится почками. Некоторые РФП позволяют оценить общую функцию, положение, симметричность функции, одни (DMSA) позволяют определить очаги пиелонефрита, а другие (Tc99MAG-3) — уродинамику | <b>Бүйректі радионуклеидті зерттеу</b> — изотопты ренография, венаға енгізілетін радиоизотоптардың (РИ) әртүрлі бүйрек құрамында ұсталуы бүйректің бетіндегі сәуле арқылы тіркеледі. РФП бүйрек қызметін, орналасуын, екі жақтың симметриясын көрсетеді. Кейбіреуі (DMSA) пиелонефрит ошақтарын, ал басқасы (Tc 99MAG-3) уродинамиканы анықтайды | <b>Renal radionuclide investigation</b> — visualization method based on external recording of radiation over the area of the kidneys from the radioisotope (RI) injected intravenously, selectively captured and renally excreted. Some RI allow to estimation the overall function of the position, the symmetry of the function, some of them (DMSA) allow to localize pyelonephritic focuses and others (Tc- 99MAG- 3) — the urodynamics |
| <b>Реабсорбция</b> — процесс обратного всасывания веществ в канальцах почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Кері сіңірілу, реабсорбция</b> — бүйрек өзекшелеріндегі кері сіңірілу үдерісі                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Reabsorption</b> — process of re-absorption of substances within the renal tubules                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)</b> — это                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесі (РААЖ)</b> — адамдар                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Renin-angiotensinaldosteron system</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| гормональная система человека и млекопитающих, которая регулирует кровяное давление и объем крови в организме                                                                                                                                            | мен сүтқоректілердегі гормондар жүйесі — ҚҚ мен ағзадағы қан көлемін реттейді                                                                                                                                                  | <b>(RAAS)</b> — hormonal system of the human and mammals regulating the blood pressure and circulatory volume in the body                                                                                                                          |
| <b>Рефлюкс-нефропатия</b> — очаговое воспаление почечной ткани, обусловленное ПМР с исходом в нефросклероз                                                                                                                                               | <b>Рефлюкс-нефропатия</b> — ҚНР-мен байланыстытуа біткен жоғары дәрежелі ҚНР болғанда дамитын бүйректің қыртысты қабатының жұқарған ошақтары                                                                                   | <b>Reflux nephropathy</b> — focal inflammation of the renal tissue resulting from VUR and leading to a nephrosclerosis                                                                                                                             |
| <b>Ритм спонтанного мочеиспускания</b> — фиксируемое время мочеиспускания, объем каждой порции, общий объем за сутки при обычном для ребенка ритме мочеиспускания и питья                                                                                | <b>Өзіндік несеп шығару ырғағы</b> — несеп шыққан уақыт, әр несеп мөлшері, жалпы тәуліктік несеп есепке алынады. Баланың су ішуі, несеп жинауы күнделікті қалыпты жағдайда тексеріледі                                         | <b>Spontaneous micturition rhythm</b> — recording of time, volume and daily volume of the urine in normal micturition and drinking conditions                                                                                                      |
| <b>Семейная средиземно-морская лихорадка</b> — генетическая болезнь («периодическая болезнь») у выходцев из Средиземноморья (у армян, турков, евреев)                                                                                                    | <b>Жанұялық жерорта теңіздік қызба</b> — жерорта теңіз өңірінен шыққан халық арасында (армян, түрік, еврей) таралған тұқым қуалайтын ауру (кезеңдік ауру)                                                                      | <b>Familial Mediterranean fever</b> — genetic disease (“periodic disease”) originating from the Mediterranean region (Armenians, Turks, Jews)                                                                                                      |
| <b>Синдром Альпорта</b> — наследственное заболевание почек, развивающееся вследствие генетической патологии IV коллагена ГБМ клубочка                                                                                                                    | <b>Альпорт синдромы</b> — Бүйректің тұқым қуалайтын ауруы, ол шумақ ГБМ-ң құрамындағы IV коллагеннің генетикалық бұзылысынан дамиды                                                                                            | <b>Alport syndrome</b> — hereditary renal disorder developing due to pathological collagen type IV in glomeruli                                                                                                                                    |
| <b>Синдром Барттера</b> — форма тубулопатии с сольтеряющим синдромом. В восходящем толстом отделе петли Генле имеется генетическое нарушение ко-транспортера NaK2Cl. Развиваются потеря их в моче и снижение Na, K, Cl в крови и метаболический алкалоз. | <b>Барттер синдромы</b> — тұздар жоғалтушы тубулопатия түрі. Генле ілмегінің өрлеуші жуан бөліміндегі NaK2Cl котранспортының гендік бұзылысы. Na, K, Cl несеппен жоғалып, қанда төмендейді, метаболикалық алкалоз дамиды. ЮГА- | <b>Bartter syndrome</b> — form of tubulopathy with saltloosing syndrome due to mutation in NaK2Cl cotransporter with Na, K and Cl urinary loss, blood levels decrease and following metabolic alkalosis. JGA hyperplasia is revealed, however, the |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Выявляется гиперплазия ЮГА, но АД в норме, так как повышен синтез простагландинов                                                                                                                                                                                                                             | гиперплазиясы бар, бірақ АҚ қалыпты, өйткені простагландиндер көп өндіріледі                                                                                                                                                                                                      | blood pressure is normal due to increased prostaglandin synthesis                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Синдром Гительмана</b> — гипокальциурическая, гипомагниемическая наследственная тубулопатия, характеризующаяся мутацией гена тиазидчувствительного Na-Cl котранспортера в дистальных извитых канальцах, стимуляцией РААС с развитием гипокалиемии и метаболического алкалоза, гипомагниемии, гипонатриемии | <b>Гительман синдромы</b> — гипокальциуриялық, гипомагниемиялық тұқым қуалайтын тубулопатия, дисталды ирек өзекшелердегі тиазид сезімтал Na-Cl котранспортер мутациясы негізінде дамиды. РААЖ ынталанып, гипокалиемия, метаболикалық алкалоз, гипомагниемия, гипонатриемия дамиды | <b>Gitelmann's syndrome</b> — hypocalciuric, hypomagnesemic hereditary tubulopathy characterized by the Na-Cl cotransporter mutation in the distal convoluted tubules, RAAS stimulation leading to hypokalemia and metabolic alkalosis, hypomagnesemia and hyponatremia |
| <b>Синдром Гудпасчера</b> — легочно-почечный синдром, аутоиммунное заболевание с поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек вследствие образования анти-ГБМ-антител                                                                                                          | <b>Гудпасчер синдромы</b> — өкпе-бүйрек синдромы, жүйелі аутоиммунды өкпе альвеолалары мен бүйрек шумақтарының базалды мембранасына қарсы анти-ГБМ антиденелер түзілуі нәтижесінде дамитын ауру                                                                                   | <b>Goodpasture's syndrome</b> — pulmonary-renal syndrome, an autoimmune disease with damage to pulmonary alveoli and glomerular basement membranes resulting from anti-GBM antibodies production                                                                        |
| <b>Синдром Иценко–Кушинга</b> — проявления гиперкортицизма (ожирение, лунообразное лицо, гипертрихоз и др.). Экзогенный тип — осложнения кортикостероидной терапии                                                                                                                                            | <b>Иценко–Кушинг синдромы</b> — гиперкортицизм белгілері (толықтық, бетінің дөңгеленуі, гипертрихоз т.б.), экзогендік түрі — кортикостероидтармен емдегендегі асқыну                                                                                                              | <b>Itsenko–Kushing syndrome</b> — hypercorticism manifestation (obesity, moon face, hypertrichosis etc.) Exogenous type is the corticosteroid therapy complication                                                                                                      |
| <b>Синдром Фанкони</b> — комбинированная тубулопатия проксимального канальца                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Фанкони синдромы</b> — проксималды өзекшелерде көп заттардың қайта сіңірілуі бұзылатын тубулопатия                                                                                                                                                                             | <b>Fanconi syndrome</b> — combined proximal tubulopathy                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Системная красная волчанка</b> — аутоиммунное                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Жүйелі қызыл жегі</b> — аутоиммунды жүйелі                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Systemic lupus erythematosus</b>                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| системное заболевание, при котором, наряду с другими, часто поражаются почки (люпус-нефрит)                                                                                                                                                         | ауру, бұл ауруда басқа мүшелер мен қатар бүйрек жиі зақымдалады (люпус-нефрит)                                                                                                                                                      | — autoimmune systemic disease commonly with renal involvement (lupus-nephritis)                                                                                                                                                                              |
| <b>Системные васкулиты</b> — системное воспалительное заболевание стенки кровеносных сосудов. При воспалении мелких сосудов часто поражаются почки, в патогенезе которых играет роль АНЦА                                                           | <b>Жүйелік васкулиттер</b> — қантамырлар қабырғасында қабыну дамитын жүйелі аурулар, ұсақ қантамырлары АНЦА арқылы қабынғанда жиі бүйрек зақымдалады                                                                                | <b>Systemic vasculitides</b> — systemic inflammatory disease of the blood vascular wall. Inflammation of small vessels often involves kidneys, with ANCA playing a role in the pathogenesis                                                                  |
| <b>Склеродермический почечный криз</b> — это состояние, для которого характерны быстро нарастающая почечная недостаточность с олигурией и задержкой жидкости, МАГА и неврологические нарушения                                                      | <b>Склеродермиялық бүйрек кризі</b> — тез үдейтін бүйрек жетіспеушілігі, олигурия және су іркілісі, МАГА және неврологиялық бұзылыстарымен көрінетін асқыну                                                                         | <b>Sclerodermal renal crisis</b> — status characterized by rapidly progressive renal failure with oliguria and water retention, MAHA and neurological disturbances                                                                                           |
| <b>Смешанная криоглобулинемия</b> — тип системного васкулита, характеризующийся отложением в стенке мелких сосудов криоглобулинов II и III типов, состоящих по крайней мере из 2 иммуноглобулинов (IgG, IgM). Чаше поражаются кожа и клубочки почек | <b>Аралас криоглобулинемия</b> — II және III типті криоглобулиндердің ұсақ қан тамырларына қонуының әсерінен дамитын жүйелік васкулиттің түрі, жиі тері және бүйрек шумақтарын зақымдайды. Құрамында кемінде 2 Ig (IgG, IgM) болады | <b>Mixed cryoglobulinemia</b> — type of systemic vasculitis associated with cryoglobulin types II and III consisting of, at least, two Ig types (IgG, IgM), and depositing within the small vascular walls. Skin and renal glomerular are commonly affected. |
| <b>Собираательные трубочки</b> — из каждого нефрона моча поступает в собирательные трубочки, которые открываются в чашечки (сосочки)                                                                                                                | <b>Жинақтаушы түтікшелер</b> — әр нефроннан жиналған несеп осы түтікшелер арқылы тостағаншаларға (емізіктерге) түседі                                                                                                               | <b>Collecting ducts</b> — from any nephron urine enters the collecting ducts which open into the calyces (papillae)                                                                                                                                          |
| <b>Сольтеряющий синдром</b> — повышенная потеря почками хлористого натрия (иногда и других электролитов)                                                                                                                                            | <b>Тұз жоғалту синдромы</b> — бүйректен натрий хлоридінің (кейде басқа да электролиттердің)                                                                                                                                         | <b>Salt loss syndrome</b> — increased renal losses of NaCl (and sometimes other electrolytes)                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | көп шығуы                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Стеноз почечных артерий</b> — причина реноваскулярной гипертензии, развивается вследствие окклюзии почечной артерии или ее ветвей.</p> <p>Причины: врожденная аномалия (фибромускулярная дисплазия) или атеросклеротическое изменение сосудов. Редкие причины — тромбоз, опухоли, воспаление и др.</p> | <p><b>Бүйрек артериясының стенозы</b> — реноваскулярлық гипертензия туғызатын ауру, бүйрек артериясының, не оның тармақтарының бітелуі (окклюзиясы). Себептері: туа біткен аномалия (фибромускулярлық дисплазия) немесе артериосклероз нәтижесі. Сирек себептері — тромбоз, ісік, қабыну т.б.</p> | <p><b>Renal artery stenosis</b> — narrowing of the renal artery and its branches due to congenital abnormalities (fibromuscular dysplasia) or atherosclerotic lesions, rarely — thrombosis, tumors, inflammation etc., and manifesting with renovascular hypertension</p> |
| <p><b>Стероид-зависимый нефротический синдром</b> — стероидчувствительный НС, рецидив которого возникает сразу или в течение 2 нед после отмены преднизолона</p>                                                                                                                                             | <p><b>Стероид-тәуелді нефротикалық синдром</b> — стероидсезімтал, бірақ стероидты алып тастағанда бірден, не 2 апта ішінде қайта рецидив беретін НС</p>                                                                                                                                           | <p><b>Steroid-dependent nephrotic syndrome</b> — steroid-sensitive NS relapsing immediately or after 2 weeks after prednisolone withdrawal</p>                                                                                                                            |
| <p><b>Стероид-резистентный нефротический синдром</b> — отсутствие полной ремиссии НС при лечении до 8 нед терапевтическими дозами преднизолона или после 6 нед с добавлением 3 пульсов КС</p>                                                                                                                | <p><b>Стероид-резистентті нефротикалық синдром</b> — 8 аптаға дейін преднизолонның терапевтік мөлшерімен емдегенде немесе 6 аптадан кейін қосымша КС-пен 3 пульс жүргізгеннен кейін де толық ремиссия бермейтін НС</p>                                                                            | <p><b>Steroid-resistant NS</b> is a lack of complete remission achievement of NS after 8 weeks of prednisolone in therapeutic doses or even after 6 weeks + 3 IV boluses of corticosteroids</p>                                                                           |
| <p><b>Стероид-чувствительный нефротический синдром</b> — исчезновение всех симптомов НС при лечении до 8 нед терапевтическими дозами преднизолона или после 6 нед с добавлением 3 пульсов КС</p>                                                                                                             | <p><b>Стероид-сезімтал нефротикалық синдром</b> — барлық белгілері 4–6 апта преднизолонмен емдеген соң, не 8 апта берген соң, не қосымша кортикостероидтармен 3 пульс-терапия жасағанда,</p>                                                                                                      | <p><b>Steroid-sensitive NS</b> is a disappearance of all symptoms of the NS after 8 weeks of prednisolone in therapeutic doses or even after 6 weeks + 3 IV boluses of corticosteroids</p>                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | түгел кететін НС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП) или хронической почечной недостаточности</b> — 5-я стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин)                                                                                                                                                                                                       | <b>Терминалды бүйректің созылмалы ауруы (тБСА)</b> — БСА-ның 5 сатысы (ШСЖ <15 мл/мин)                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>End-stage renal disease (ESRD)</b> — CKD stage 5 (GFR<15 ml/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Тест-полоски</b> — скрининговый метод исследования мочи                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Тест сызықша</b> — скрининг ретінде тез несепті тексеретін әдіс                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Urinary strips</b> — screening method of urine testing                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Толстое восходящее колено петли Генле</b> — дистальный прямой каналец. Непроницаем для воды, происходит реабсорбция Na <sup>+</sup> посредством Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> 2Cl <sup>-</sup> —котранспортера, что играет ключевую роль в концентрации мочи, обмен Na <sup>+</sup> –H <sup>+</sup> играет важную роль в поддержании КЩС | <b>Генле ілмегінің жуан өрлеуші бөлімі</b> — немесе дисталды тік өзекше. Мұнда суға өткізгіштік жоқ, Na <sup>+</sup> реабсорбциясы Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> 2Cl <sup>-</sup> —котранспортердің көмегімен жүреді, бұл несептің қоюлануында басты рөлді атқарады, Na <sup>+</sup> –H <sup>+</sup> алмасуы КСТ тұрақты ұсталуында маңызды рөлге ие | <b>The thick ascending limb</b> — henle's loop or the distal straight tubule is impermeable for water, Na <sup>+</sup> reabsorption occurs via Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> 2Cl <sup>-</sup> cotransporter playing a crucial role in the urine concentration; Na <sup>+</sup> –H <sup>+</sup> exchange plays an important role in the maintaining acid-base balance |
| <b>Трансплантация почки</b> — хирургическая операция, пересадка больному с тХПН почки, полученной от другого человека (донора). Наилучший метод заместительной почечной терапии                                                                                                                                                              | <b>Бүйрек трансплантациясы</b> — БСЖ дамыған науқасқа басқа адамның (донордың) бүйрегін қоятын хирургиялық ем. Бұл бүйрек қызметінің орнын толтыру үшін қолданылатын әдістердің ең қолайлысы                                                                                                                                                          | <b>Renal transplantation</b> — surgical intervention with implantation of the kidney taken from the donor to an ESRD patient, best method of the renal replacement therapy                                                                                                                                                                                            |
| <b>Тромбоз почечных артерий</b> — процесс образования тромба в почечных артериях<br><b>Биопсия почки</b> — один из основных методов, позволяющих установить диагноз, выработать адекватную терапию и определить прогноз многих почечных паренхиматозных заболеваний                                                                          | <b>Бүйрек артериясының тромбозы</b> — бүйрек артерияларында тромбтардың түзілуі<br><b>Бүйрек биопсиясы</b> — бүйректің паренхимасы зақымдалған көп ауруларды анықтауға, дұрыс ем тактикасын, болжамын шешуге мүмкіндік беретін ең негізгі тексеру әдістерінің бірі                                                                                    | <b>Renal artery thrombosis</b> — blood clots formation within the renal arteries<br><b>Kidney biopsy</b> — one of the main diagnostic methods for adequate management strategy and prognosis for many renal parenchymatous diseases                                                                                                                                   |
| <b>Тромботическая микроангиопатия (ТМА)</b> — повреждение эндоте-                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Тромботикалық микроангиопатия (ТМА)</b> — ГУС, ТТП және т.б.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Thrombotic microangiopathy (TMA)</b> — endothelial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| лия и тромбоз мелких сосудов, свойственное ГУС, ТТП и др.                                                                                                                                       | сияқты ауруларға тән, эндотелийдің зақымдалуы және ұсақ қантамырлардың тромбозы                                                                                                                      | damage and microvascular thrombosis inherent for HUS, TTP etc.                                                                                                                    |
| <b>Тромботическая тромбоцитарная пурпура (ТТП)</b> — относится к ТМА, обусловлена больше образованием антител к фактору ADAMTS-13, меньше его генетическим дефектом                             | <b>Тромботикалық-тромбоцитарлы пурпура (ТТП)</b> — ADAMTS -13 факторына қарсы антиденелер түзілуі, не сирек — ол фактордың генетикалық дефектісі себебінен дамитын ТМА түрі                          | <b>Thrombotic thrombocytic purpura (TTP)</b> refers to a TMA and results from mostly by the antibodies against ADAMTS-13 than its genetic mutation                                |
| <b>Тубулоинтерстициальный нефрит</b> — воспаление в канальцах и интерстиции (вследствие лекарств и др.)                                                                                         | <b>Тубулоинтерстициалды нефрит</b> — өзекшелер мен интерстицийдегі қабыну (дәрі-дәрмектер және т.б. әсерінен)                                                                                        | <b>Tubulointerstitial nephritis</b> — inflammation in tubules and interstitium (due to influence of drugs etc.)                                                                   |
| <b>Тубулопатия</b> — нарушение транспорта веществ в канальцах почек, преимущественно обусловленное генетическими мутациями белков-переносчиков. Вторичные формы — проявления других заболеваний | <b>Тубулопатия</b> — бүйрек өзекшелердегі белок-тасымалдаушылардың, негізінен генетикалық мутациясына байланысты заттардың тасымалдануының бұзылуы. Екіншілік түрлері басқа ауруларға байланысты     | <b>Tubulopathy</b> — substances transport disorder in the rena; tubules mostly resulting from genetic mutation of transport proteins. Secondary forms result from other diseases. |
| <b>Тубулярная протеинурия</b> — белки в моче вследствие нарушения их реабсорбции в канальцах                                                                                                    | <b>Тубулалық протеинурия</b> — өзекшелерде реабсорбциясы бұзылғаннан несепке шығатын нәруыздар                                                                                                       | <b>Tubular proteinuria</b> — proteinuria due to disturbances of protein reabsorption in tubules                                                                                   |
| <b>Тубулярный почечный ацидоз</b> — нарушение экскреции H <sup>+</sup> в канальцах (проксимальный, дистальный) с нарушением роста и другими симптомами. Есть врожденные вторичные формы         | <b>Тубулалық бүйрек ацидозы</b> — өзекшелерде (проксималды, дисталды) H <sup>+</sup> экскреция бұзылғаннан ацидоз дамиды, бойы өспеу және т.б. белгілер тән. Туа біткен, екіншілік түрлері де болады | <b>Renal tubular acidosis</b> — disorder of H <sup>+</sup> tubular excretion (proximal, distal) with growth retardation and other symptoms. Might be congenital or acquired       |
| <b>Узелковый полиартериит</b> — системный некротизирующий васкулит средних и мелких артерий                                                                                                     | <b>Түйінді _____ полиартериит</b> — орташа және ұсақ аретриялардың жүйелі некроздайтын васкулиті                                                                                                     | <b>Nodular poliarteriitis</b> — systemic necrotizing vasculitis of the mediumsize and small arteries                                                                              |

|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ультрафильтрация</b> — метод при ГД с использованием фильтрации под давлением через полупроницаемую мембрану                                                                         | <b>Ультрафильтрация</b> — гидростатикалық қысыммен сұйықтың жартылай өткізгіш мембранасынан өту үрдісі (диализ кезінде)                                               | <b>Ultrafiltration</b> — method in HD using filtration through the semipermeable membrane under the pressure                                                   |
| <b>Уратная нефропатия</b> — повреждение почек вследствие повышенной экскреции уратов                                                                                                    | <b>Ураттық нефропатия</b> — ураттар несеппен көп шыққанда бүйрек зақымдалуы                                                                                           | <b>Urate nephropathy</b> — damage to kidneys caused by the increased urate excretion                                                                           |
| <b>Уратные камни</b> — камни, образующиеся из солей мочевой кислоты в почках                                                                                                            | <b>Ураттық тастар</b> — несеп қышқылы тұздарынан түзілетін тастар                                                                                                     | <b>Urate stones</b> — stones formed in the kidneys from uric acid                                                                                              |
| <b>Уремия</b> — синдром, развивающийся в конечной стадии почечной недостаточности                                                                                                       | <b>Уремия</b> — бүйректің созылмалы жетіспеушілігінің соңғы сатысында дамидын синдром                                                                                 | <b>Uremia</b> — syndrome developing at the end-stage renal disease                                                                                             |
| <b>Уретрит</b> — воспаление мочеиспускательного канала                                                                                                                                  | <b>Уретрит</b> — несеп шығаратын түтіктегі қабыну                                                                                                                     | <b>Urethritis</b> — inflammation of the urethra                                                                                                                |
| <b>Уродинамическое исследование</b> — методы исследования функции мочевого пузыря (урофлоуметрия, цистоманометрия и др.)                                                                | <b>Уродинамикалық зерттеу</b> — қуықтың қызметін бағалайтын тексерулер (урофлоуметрия, цистоманометрия және т.б.)                                                     | <b>Urodynamic investigation</b> — methods of the bladder function assessment (uroflowmetry, cystomanometry etc.)                                               |
| <b>Фабри болезнь</b> — наследственная (X-сцепленная) болезнь накопления, для которого характерен дефицит либо отсутствие фермента альфа-галактозидазы, поражающая почки и другие органы | <b>Фабри ауруы</b> — альфа-галактозидаза ферментінің жетіспеушілігінен туатын, тұқым қуалайтын X- хромосомаға байланысты ауру, бүйрек және басқа ағзаларды зақымдайды | <b>Fabry disease</b> — hereditary (X-linked) storage disease characterized by the alfa-galactosidase deficit or absence affecting the kidneys and other organs |
| <b>Ферритин</b> — показатель запаса железа в организме, контролируется у больных ХБП                                                                                                    | <b>Ферритин</b> — БСА-мен ауыратын науқастарда темір қорын көрсететін және бақылаып тұратын көрсеткіш                                                                 | <b>Ferritine</b> — indicator of iron depots in the body, monitored in all CKD patients                                                                         |
| <b>Фибробластоподобные интерстициальные клетки</b> — клетки в почках, где синтезируется эритропоэтин                                                                                    | <b>Фибробласт тәрізді интерстиций жасушалары</b> — бүйректе эритропоэтин түзілетін жасушалар                                                                          | <b>Fibroblast-like interstitial cells</b> — cells in the renal interstitium synthesizing the erythropoietin                                                    |
| <b>Фокально-сегментарный гломерулосклероз</b> — склероз и гиали-                                                                                                                        | <b>Фокалды-сегментарлы гломерулосклероз (ФСГС)</b> — кейбір                                                                                                           | <b>Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)</b> —                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ноз отдельных петель клубочка, менее чем в половине клубочков. Наличие сегментарного склероза даже в одном клубочке обосновывает диагноз ФСГС                                   | шумақтардың бөлек капилляр ілмектерінде склероздың (гиалиноздың) болуы. Сегментарлы склероз бір шумақта ғана табылса да, ФСГС диагнозын қою негізді                                                                       | sclerosis and hyalinosis of some capillary loops of the less than 50% glomeruli. Segmental sclerosis in 1 glomerulus is already FSGS                                                     |
| <b>Формула Кокрофта–Голта</b> — метод, позволяющий определить СКФ по креатинину, возрасту, полу, весу                                                                           | <b>Кокрофт–Голт формуласы</b> — қандағы креатинин, арудың салмағы, жасы, жынысы бойынша ШСЖ есептеуге қолданылатын әдіс                                                                                                   | <b>Cockroft–Gault formula</b> — method of GFR estimation based on serum creatinine, age, gender, body mass                                                                               |
| <b>Формула Шварца</b> — расчетный метод определения СКФ у детей с использованием коэффициента 40, роста ребенка и уровня креатинина сыворотки крови (мкмоль/л)                  | <b>Шварц формуласы</b> — балаларда ШСЖ-н анықтау үшін қолданылатын арнайы формула, мұнда коэффициент — 40, баланың бойы, қан сарысуындағы креатинин (мкмоль/л) ескеріледі                                                 | <b>Schwartz formula</b> — equation for GFR estimation in children using the coefficient 40, height and serum creatinine level in mcmol/l                                                 |
| <b>Фосфат-биндеры</b> — фосфатсвязывающие препараты (ФСП), уменьшают всасывание Р в кишечнике                                                                                   | <b>Фосфат-биндерлер</b> — ішекте Р сіңірілуін азайту мақсатымен тағайындалатын фосфатбайланыстырушы препараттар (ФБП)                                                                                                     | <b>Phosphate-binders</b> — phosphate-binding drug decreasing the phosphate absorption in the intestine                                                                                   |
| <b>Хроническая болезнь почек (ХБП)</b> — повреждение почек или снижение их функций, сохраняющиеся в течение 3 мес и более независимо от диагноза. Стадии определяются по СКФ    | <b>Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) деп,</b> кемінде 3 ай және одан көп уақыт сақталған бүйректің зақымдалуы немесе қызметінің төмендеуі (диагнозға байланыссыз) табылса, айтылады. Сатылары ШСЖ есептеу арқылы анықталады | <b>Chronic kidney disease (CKD)</b> — a kidney injury or kidney function decrease persisting for three months or longer independently on primary diagnosis. Stages are determined by GFR |
| <b>Хроническая почечная недостаточность (ХПН)</b> — клинический синдром, развивающийся вследствие необратимых прогрессирующих повреждений почек и снижения функции почек, заме- | <b>Бүйректің созылмалы жетіспеушілігі (БСЖ)</b> — бүйректің үдемелі қайтымсыз зақымдануынан және бүйректің қызметінің төмендеуінен дамитын клиникалық синдром, БСА терминіне ауы-                                         | <b>Chronic renal failure (CRF)</b> — clinical syndrome resulting from irreversible and progressive damage to kidneys and loss of renal function; replaces the term CKD                   |

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                     |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нен на термин ХБП                                                                                                                                     | стырылды                                                                                                                            |                                                                                                                                               |
| <b>Цилиндры зернистые</b> — клеточные цилиндры (лейкоцитарные) в моче                                                                                 | <b>Түйіршікті цилиндрлер</b> — несепте табылатын жасушалық (лейкоцитарлық) цилиндрлер                                               | <b>Granular casts</b> — cellular casts containing leucocytes in the urine                                                                     |
| <b>Циркулирующие иммунные комплексы</b> — иммунные комплексы (антиген + антитело) в крови                                                             | <b>Айналымдағы иммундық кешендер</b> — қандағы иммундық кешендер (антиген + антидене)                                               | <b>Circulating immune complexes</b> — immune complexes (antigen + antibody) in the blood                                                      |
| <b>Цистит</b> — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря                                                                                         | <b>Цистит</b> — қуықтың шырышты қабатының қабынуы                                                                                   | <b>Cystitis</b> — inflammation of the bladder's mucosa                                                                                        |
| <b>Цистоскопия</b> — эндоскопический метод исследования мочевого пузыря                                                                               | <b>Цистоскопия</b> — қуықтың жағдайын бағалау үшін жасалатын эндоскопиялық зерттеу әдісі                                            | <b>Cystoscopy</b> — endoscopic investigation of the bladder                                                                                   |
| <b>Чашечно-лоханочная система</b> — верхняя часть мочевыводящих путей, куда образованная в нефронах моча поступает из собирающих трубок через сосочки | <b>Астауша-тостағанша жүйесі</b> — несеп шығару жолының ең жоғарғы жағы, оған несеп емізікшелер арқылы жинағыш түтікшелерден түседі | <b>Calyceo-pelvic system</b> — upper urinary tract where the urine is being formed in nephrons and supplied via collective ducts and papillae |
| <b>Шигатоксин</b> — токсин, выделяемый <i>E. coli</i> и др. микробами, причина развития Д + ГУС                                                       | <b>Шигатоксин</b> — Д + ГУС шақыратын <i>E. coli</i> және т.б. микробтар шығаратын токсин                                           | <b>Shiga-toxin</b> — toxin released by the <i>E. coli</i> and other organisms, a cause of the D+ HUS                                          |
| <b>Шунт-нефрит</b> — нефрит, развивающийся вследствие инфицирования шунта у больных с гидроцефалией                                                   | <b>Шунт-нефрит</b> — гидроцефалияға байланысты шунт операциясы жасалған науқастарда шунт инфекциясына байланысты дамитын нефрит     | <b>Shunt-nephritis</b> — nephritis resulting from the infected shunt in hydrocephalic patients                                                |
| <b>Щелевая диафрагма</b> — диафрагма, натянутая между отростками подоцитов, через которую происходит фильтрация                                       | <b>Саңылаулы диафрагма</b> — подоцит аяқшаларының арасындағы фильтрация жүретін тесіктер                                            | <b>Slit diaphragm</b> — membranes between the pedicles providing the filtration                                                               |
| <b>Щеточная кайма</b> — микроворсинки, покрывающие апикальный отдел эпителия проксимальных канальцев                                                  | <b>Кірпікшелі жиек</b> — проксималды өзекше эпителийінің апикальді бөлімін жауып жататын микробүртіктер                             | <b>Brush border</b> — microvilli lining the apical aspect of the proximal tubular epithelium                                                  |
| <b>Экстрагломерулярные мезангиальные клетки</b> —                                                                                                     | <b>Экстрагломерулалық мезангиалды жасушалар</b>                                                                                     | <b>Extraglomerular mesangial cells</b> — cells                                                                                                |

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| клетки в составе ЮГА                                                                                                                                                     | — ЮГА құрамына кіретін жасушалар                                                                                                                           | being a part of the JGA                                                                                                                                                     |
| <b>Экстраренальные осложнения</b> — осложнения со стороны других органов, исключая почки                                                                                 | <b>Экстрареналды асқыну</b> — бүйректен тыс басқа мүшелердің зақымдалуын туғызатын асқынулар                                                               | <b>Extrarenal complications</b> — complications in other organs except kidneys                                                                                              |
| <b>Энурез</b> — недержание мочи                                                                                                                                          | <b>Энурез</b> — зәрін ұстай алмау                                                                                                                          | <b>Enuresis</b> — urinary incontinence                                                                                                                                      |
| <b>Эозинофильный гранулематозный полиангиит</b> — системный васкулит, прежнее название — болезнь Черджа–Стросса (до 2013 г.)                                             | <b>Эозинофилді гранулематозды полиангиит</b> — жүйелі васкулит, бұрын (2013 ж дейін) —Черджа–Стросс ауруы                                                  | <b>Eosinophilic granylomatous polyangiitis</b> — systemic vasculitis (Charg–Strauss disease until 2013)                                                                     |
| <b>Эритропоэтин</b> — белок, преимущественно синтезируемый в почках, является стимулятором эритропоэза                                                                   | <b>Эритропоэтин</b> — негізінен бүйректе өндірілетін нәруыз, эритропоэзді ынталандырады                                                                    | <b>Erythropoietin</b> is a protein predominantly sythesized in the kidneys and stimulating the erythropoiesis                                                               |
| <b>Эритропоэтин-стимулирующие препараты</b> — препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина, применяемые для лечения анемии у больных ХБП                        | <b>Эритропоэтин ынталандырушы заттар</b> — адамның рекомбинантты эритропоэтин препараттары, БСА-да анемияны емдеуге қолданылады                            | <b>Erythropoietin stimulating drugs</b> is a medicinal products of recombinant human erythropoietin usied for anemia treatment in CKD patients                              |
| <b>Эссенциальная артериальная гипертензия</b> — первичная артериальная гипертензия                                                                                       | <b>Эссенциалды артериялық гипертензия</b> — біріншілік артериялық гипертензия                                                                              | <b>Essential arterial hypertension</b> — Primary arterial hypertension                                                                                                      |
| <b>Эффективность диализа</b> — эффективность (адекватность) гемодиализа достигается 12-часовым диализом (по 4 ч ×3 раза) в неделю, для контроля дозы рассчитывается Kt/v | <b>Диализдің тиімділігі</b> — ГД тиімді болу үшін кемінде аптасына 12 сағат (4 сағаттан 3 рет) жүргізу керек, диализ дозасы Kt/v есептеу арқылы бақыланады | <b>Dialysis efficiency</b> — efficiency (adequacy) of hemodialysis is achieved in 12 hours (4 hours × 3 times a week) hemodialysis, with dose control using Kt/V estimation |

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naushabayeva A.Y., Kabulbayev K.A., Rumyantsev A.L., Brocker V., Ehrich J. Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children // *Pediatric Pharmacology*. — 2009. — Vol.4. — P.48–83.
2. О'Каллагхан К.А. Наглядная нефрология / пер. с англ. под ред. Е.М.Шилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 128 с.
3. Шейман Дж.А. Патофизиология почки / пер. с англ. М.З. Певзнера, под ред. Ю.В. Наточина. — М.: Восточная Книжная Компания, 1997. — 224 с.
4. Канатбаева А.Б., Нурбекова А.А., Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А. Клиническая морфология и физиология почек / Учебное пособие.— Алматы. — 2010. — 39 с.
5. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39, № 1.— P. 17–31.
6. Детская нефрология: практическое руководство / под ред. Э. Лоймана, А.Н.Цыгина, А.А.Саркисяна. — М.: Литтера, 2010. — 400 с.
7. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов / пер. с англ. под редакцией Е.В.Захаровой // *Нефрология и диализ*. — 2014. — 163 с. Приложение.
8. Нефрология / под ред. Е.М. Шилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. —696 с.
9. Weening J.J., Ronco P., Remuzzi G. Advances in the pathology of glomerular diseases // *Contrib Nephrol.* — 2013. — Vol. 181. — P. 12–21.
10. Канатбаева А.Б., Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А. и др. Клинико-морфологические особенности и варианты лечения синдрома изолированной гематурии и/или протеинурии у детей в Казахстане // *Нефрология и диализ*. — 2013. — Т.15. — № 2. — С.148–151.
11. Coppo R., Cook T. et al. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society / Cattran D., The Oxford Classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification // *Kidney. Int.* — 2009. — Vol. 76. — P.1934–1938.
12. Руководство по нефрологии / под ред. Р.Шраера; пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 560 с.
13. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension / Ed. S.Steddon, N.Ashman, A.Chesser, J.Cunnungham. 2014. — 657 p.
14. Standards of Medical Care in Diabetes, 2014 (American Diabetes Association) // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, suppl. 1. — S. 42–44.
15. Волгина Г.В. Механизмы неблагоприятного воздействия трав и растительных препаратов на почки // *Нефрология и диализ*. — 2006. — Т.8. — № 4. — С.321–328.
16. Stamm W.E., Hooton T.M. Management of urinary tract infection in adults // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol.329. — P. 1328.

17. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению / пер. с англ. А.М. Андрусева, Е.С. Камышовой под редакцией Е.В.Захаровой // Нефрология и диализ. — 2014. — Т.16, № 4. С. 16-155.
18. Клинические практические рекомендации по диагностике и лечению гипонатриемии (ERBP) / пер. с англ. Е.С.Камышовой под редакцией Е.В.Захаровой // Нефрология и диализ. — 2015. — Т.17, № 2. С. 114-130.
19. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary // Am. J. Kidney Dis. — 2009. — Vol. 53, № 3.— P. 11–104.
20. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 / пер. с англ. А.Ю. Земченкова под редакцией Е.В.Захаровой // Нефрология и диализ. — 2013. — Т.15, № 1. С. 14-53.
21. Ахмад С. Клинический диализ: руководство / пер. с англ. под ред. Е.А.Стецюка. — М.: Логосфера, 2011. — 304 с.
22. Руководство по диализу / под ред. Дж.Т. Даугирдас, П.Дж. Блейк, Т.С.Инг./ пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова., В.Ю. Шило. — М.: Центр диализа. — Тверь: Триада, 2003. — 744 с.
23. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP. et al. Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 23. —356. — P. 2349- 60.
24. Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney // Nephrol Dial Transplant. — 2012. — Vol. 3. — P. 1097-101.
25. Torpey N, Moghal NE, Watson E et al. Renal transplantation // Oxford specialist handbooks. —2010. —436 p.
26. Данович Г. Перевод Я.Мойсюка. Трансплантация почки // 5-е издание. ГОЭТАР-медиа. —2014. — 838 с.