

# МОЖНО ЛИ ПРЕДУПРЕДИТЬ УРЕМИЮ

## (Вклад клинической школы Е.М. Тареева<sup>1</sup>)

Н.А. Мухин

*ММА им. И.М. Сеченова*

В последние десятилетия, но особенно с начала 1990-х годов, врачебная тактика при многих болезнях, в том числе наиболее распространенных и по-прежнему определяющих заболеваемость и смертность взрослого населения развитых стран, претерпела качественные изменения. Благодаря внедрению в клиническую практику методов лечения, эффективность которых обоснована результатами экспериментальных работ, а также данными, полученными в ходе продолжительных контролируемых клинических исследований, сегодня во многих областях клинической медицины появилась реальная возможность не только устранять отдельные проявления заболеваний, но и в целом значительно улучшать их долгосрочный прогноз.

Высокоточные методы диагностики, новые технологии обследования, в том числе инвазивные, а также терапевтические стратегии делают еще более демонстративной тенденцию к углубленной специализации интерниста в одной из областей внутренней медицины (пульмонология, кардиология, гастроэнтерология и гепатология, нефрология, гематология). Вместе с тем и в этих условиях способность объединить клинические признаки болезни, иногда кажущиеся разрозненными, своевременно предсказать и распознать вовлечение новых органов, в том числе обусловленное неадекватным лечением, остается признаком высокой квалификации клинициста.

Традиционно сохраняется представление о редкости хронических заболеваний почек, особенно в сравнении с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Продолжительное отсутствие выраженных клинических проявлений, а также не всегда адекватная интерпретация изменений мочи и биохимических показателей крови приводят к тому, что хронические нефропатии нередко впервые выявляются на этапе стойкого ухудшения функции почек, часто уже необратимого, когда возможности лечения ограничены лишь методами заместительной

почечной терапии – программным гемодиализом, постоянным амбулаторным перитонеальным диализом или трансплантацией почки. Именно поэтому и сегодня нередки случаи «тихой» уремии, когда пациент первоначально обращается не к нефрологу, а к врачам других специальностей – гематологу по поводу впервые выявленной анемии, кардиологу в связи с одышкой и/или (чаще) повышением артериального давления, офтальмологу из-за ухудшения зрения. Попытки симптоматического лечения в этой ситуации всегда оказываются малоэффективными (полноценное обследование нередко не проводится), а гиперкреатинемия и гиперкалиемия (особенно остро угрожающая жизни), выявленные, по существу, случайно, становятся в последующем основанием уже для выполнения экстренного гемодиализа.

Трудности изучения эпидемиологии хронических заболеваний почек понятны, и одной из наиболее значимых является отсутствие диагностических признаков, одновременно достаточно чувствительных, специфичных и вместе с тем доступных для определения в повседневной клинической практике, не требующих больших материальных затрат при выполнении соответствующих тестов (одно из основных условий, делающих метод пригодным для использования в качестве скринингового). Хорошо известные маркеры, в том числе протеинурия, превышающая 300 мг/сут, и тем более гиперкреатинемия всегда свидетельствуют об уже сформировавшейся нефропатии – ситуации, когда целью лечения зачастую становится стабилизация, но не полное устранение почечного поражения, поэтому в нефрологии особенно перспективна именно ранняя, т.е., по существу, доклиническая диагностика.

Один из наиболее известных признаков стойкого ухудшения функции почек – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – чаще всего применяют в популяционных исследованиях для определения распространенности хронических заболеваний почек. По данным крупных регистров NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность стойкого снижения СКФ (15–59 мл/мин) составляет не менее 3,8% в общей популяции, что сопоставимо с ча-

<sup>1</sup>В статье анализируются современные подходы к проблеме предупреждения уремии и задержки прогрессирования почечной недостаточности. Автор анализирует вклад клинической школы Е.М. Тареева в решение этой проблемы и поэтому ограничивается цитированием исследований, проводимых в клинике им. Е.М. Тареева.

стотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые – бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца и другими, при этом лишь около четверти лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них хронической почечной недостаточности. Очевидно, что большинство случаев стойкого ухудшения функции почек в общей популяции не связано с заболеваниями, которые так или иначе попадают в сферу внимания специалиста-нефролога – хроническим гломерулонефритом, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек взрослых, амилоидозом почек, а обусловлено иными причинами.

Очень важен ответ на вопрос, какие факторы могут приводить к росту распространенности почечной недостаточности в общей популяции? В настоящее время можно четко утверждать важнейшую роль в развитии почечной патологии часто встречающихся у жителей цивилизованных стран обменных нарушений – сахарного диабета (СД) 2-го типа, ожирения, гиперурикемии, а также эссенциальной артериальной гипертонии (гипертонической болезни), нередко существующих в ассоциации других признаков, которая обозначается как «метаболический синдром» (МС).

По данным уже упоминавшихся регистров NHANES, распространенность МС в общей популяции превышает 20%, и его наличие само по себе увеличивает вероятность снижения СКФ не менее чем в 1,7 раза. Известно, что уже на стадии инсулинорезистентности появляются первые признаки диабетической нефропатии, при этом формирование последней определяется не только повреждающим действием избытка глюкозы на структуры почечной ткани, но и «нефротоксическими» эффектами конечных продуктов гликозилирования и собственно избытка инсулина. Последний индуцирует увеличение экспрессии мезангиоцитами и клетками почечного тубулоинтерстиция некоторых медиаторов фиброгенеза, в том числе трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ). Не меньшее значение в становлении и прогрессировании диабетического поражения почек имеет эндотелиальная дисфункция, провоцируемая инсулином, конечными продуктами гликозилирования и сопутствующими СД 2-го типа метаболическими расстройствами, в частности липопротеинами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридами, а также артериальной гипертонией.

Ранний признак поражения почек при сахарном диабете 1-го и 2-го типов – микроальбуминурия (МАУ) – наиболее четко отражает формирование эндотелиальной дисфункции, при обменных нарушениях имеющей не только локально-почечный, но и системный характер. Общепризнано, что у больных с МАУ максимальна вероятность не только

ухудшения функции почек, но и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных.

МАУ является, как и при СД, маркером поражения почек у больных эссенциальной АГ – гипертонического нефроангиосклероза, занимающего важное место среди причин необратимого ухудшения почечной функции. Своевременное выявление МАУ приобретает особое значение с точки зрения назначения антигипертензивных препаратов, оказывающих максимально благоприятное влияние на внутрисочечную гемодинамику. При эссенциальной АГ, как и при СД 2-го типа, решающая роль в перестройке внутрисочечного кровотока принадлежит нарушению функции эндотелиоцитов, связанному, прежде всего, с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В недавно завершившемся исследовании PREVENT IT удалось подтвердить антимикроальбуминурический эффект ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) также у лиц с нормальным АД.

Сегодня можно с уверенностью утверждать роль ожирения как одного из ведущих факторов, предрасполагающих не только к развитию сердечной недостаточности, некоторых злокачественных опухолей, остеоартроза, СД 2-го типа и желчнокаменной болезни, но и к стойкому ухудшению функции почек: вероятность терминальной почечной недостаточности у лиц с морбидным ожирением более чем в 7 раз превышает таковую в группе с нормальной массой тела.

С точки зрения предупреждения ассоциированной с ожирением нефропатии важно выделение ее ранней стадии. Наиболее надежным ранним маркером поражения почек при ожирении является МАУ, частота обнаружения которой, как было показано исследованиями в нашей клинике, достоверно возрастает по мере увеличения сывороточной концентрации лептина. Эта закономерность объясняется возможностью прямого воздействия лептина на клубочковые эндотелиоциты с увеличением экспрессии ими эндотелина-1 – одного из ключевых медиаторов продолжительной вазоконстрикции. В наших исследованиях были также выявлены нарушения внутрисочечной гемодинамики, обусловленные индуцируемой лептином и подтверждаемой появлением МАУ дисфункцией эндотелия [1], которые приводят к постепенному истощению почечного функционального резерва (феномен так называемой относительной олигонефронии), регистрируемому при радиоизотопной сцинтиграфии почек в острой пробе с каптоприлом. Косвенными признаками нарушений внутрисочечной гемодинамики у больных ожирением можно считать также обнаруженную тенденцию к росту сывороточной концентрации мочевой кислоты и гомоцистеина. Провоцируемая гиперлептеинемией дисфункция эндотелия у больных

абдоминальным ожирением носит генерализованный характер: по мере истощения почечного функционального резерва у них было констатировано нарастающее ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации, зарегистрированное при ультразвуковой доплерографии плечевой артерии с использованием нитроглицеринового теста. На экспериментальной модели ожирения, ассоциированного с СД 2-го типа, нами получены данные, позволяющие предполагать существенную роль продуцируемых адипоцитами медиаторов в становлении и диабетической нефропатии. Очевидно, что и нефропатия, ассоциированная с ожирением, и диабетическая нефропатия имеют общее центральное патогенетическое звено – генерализованную (включая локально-почечную) дисфункцию эндотелия. Курс лечения блокатором рецептора ангиотензина II, положительно влияющим на эндотелиальную функцию, позволил добиться регресса МАУ и восстановления параметров, характеризующих эндотелийзависимую составляющую вазодилатации.

Обследование всех больных ожирением, особенно абдоминальным, на МАУ и назначение при ее выявлении блокаторов РААС можно считать наиболее реальным в настоящее время путем профилактики поражения почек у больных ожирением, хотя очевидна также необходимость настоячивых попыток снижения массы тела с помощью различных методов.

Наряду с повышением АД, преимущественно систолического, и ожирением среди общепопуляционных факторов риска стойкого ухудшения функции почек существенное значение имеет гиперурикемия. Ассоциация повышенного сывороточного уровня мочевой кислоты с ожирением, особенно абдоминальным, выявленная в наших исследованиях [2], делает правомерным включение нарушенного обмена мочевой кислоты в число составляющих МС. Прогностически серьезным последствием этих нарушений является поражение почек, варианты которого не исчерпываются только уратным нефролитиазом. Существенно большее значение имеет хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), прежде всего в связи с возможностью длительного, практически бессимптомного течения, завершающегося, тем не менее, стойким ухудшением почечной функции. Закономерности формирования уратного ТИН в настоящее время во многом уточнены [3].

Хроническим уратным ТИН, по-видимому, можно объяснить целый ряд случаев АГ, появляющейся у молодых лиц, особенно при наличии помимо нарушенного обмена мочевой кислоты других метаболических расстройств (ожирение, инсулинорезистентность), плохо уступающей антигипертензивной терапии и часто расцениваемой как эссенци-

альная. Именно АГ можно рассматривать как наиболее ранний признак уратного поражения почек, которое начинает формироваться уже на стадии стойкого повышения экскреции мочевой кислоты еще при отсутствии гиперурикемии. Своевременное определение урикозурии у этих пациентов позволяет выделить их из группы больных так называемой эссенциальной артериальной гипертонией с последующей оптимизацией тактики ведения (низкопуриновая диета, достаточный питьевой режим, исключение алкоголя, осторожность в отношении тиазидовых и петлевых диуретиков), направленной на предупреждение прогрессирования поражения почек и почечной недостаточности.

Возможность участия мочевой кислоты и ее солей в процессах фиброгенеза в почечном тубулоинтерстиции определяется ее прямым хемотаксическим действием на клетки макрофагального ряда и прямой активацией локально-почечной РААС в условиях гиперурикемии. В формировании уратного поражения почек существенное значение имеет также и констатированная нами с помощью теста снижения активности урокиназы в моче депрессия локально-почечных процессов фибринолиза, выраженная уже на стадии гиперурикозурии и заметно нарастающая при стойком повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке [4].

Нарушения обмена мочевой кислоты и их «почечные» последствия требуют особого внимания не только у больных МС, но и при хронической сердечной недостаточности, при которой гиперурикемия, связанная с применением тиазидовых или петлевых диуретиков, отмена которых нередко невозможна, усугубляет поражение почек, обусловленное их длительной гипоперфузией (хорошо известный феномен «застойной почки»). При этом возрастает риск роста креатининемии и сывороточного уровня калия, прямо связанного с приемом ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов альдостерона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Избыточное образование мочевой кислоты и повышенная экскреция ее с мочой при массивном распаде ткани злокачественной опухоли (так называемый tumor lysis syndrome), в том числе при химио- и/или лучевой терапии, может приводить к мочекишечной обструкции просвета почечных канальцев с острой почечной недостаточностью, нередко необратимой. Таким образом, именно гиперурикемия может обусловить поражение почек при ряде состояний, для которых «почечные» осложнения, как правило, считаются не вполне характерными.

Другие метаболические нарушения, например, различные варианты дислипидемии, также представляют значимые детерминанты стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Так, по данным регистра NHANES III, при гипертриглице-

церидемии и снижении сывороточного уровня липопротеидов высокой плотности частота снижения СКФ и МАУ достоверно превосходит таковую в группе лиц, у которых названные параметры находятся в пределах нормы.

Обращает на себя внимание очевидная общность факторов риска хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний, а также общность ключевых звеньев патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы и обусловленных метаболическими расстройствами почечных поражений, среди которых особую роль сегодня отводят дисфункции эндотелия, маркеры которой, в частности МАУ, всегда отражают высокую вероятность соответствующих осложнений. Именно поэтому любой «кардиологический» пациент сегодня является в равной степени «нефрологическим». В связи с этим необходимо наличие у клинициста любой специальности нефрологической настороженности, заключающейся в умении выявлять и правильно интерпретировать ключевые признаки поражения почек, а также распознавать почечные осложнения, в том числе связанные с лечением.

Очевидно, что успех терапии хронических прогрессирующих болезней почек, как и любых других заболеваний, в наибольшей степени определяется возможностями воздействия на этиологический фактор. Принято считать, что причину хронических заболеваний почек, как правило, установить трудно; исключение составляет лишь типичный постстрептококковый острый гломерулонефрит, как показывает опыт, не столь редкий и сегодня.

Опыт наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией свидетельствует о возможности развития у них своеобразного поражения почек — так называемой ВИЧ-ассоциированной нефропатии, чаще наблюдаемой у афроамериканцев и употребляющих наркотики внутривенно. ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой один из вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза, характерными чертами которого являются отек эндотелиальных клеток клубочка с коллапсом его петель («коллапсирующая гломерулопатия»), атрофия канальцев с участками их кистозного расширения, пролиферация подоцитов, зоны лимфоцитарной инфильтрации и тубулоинтерстициальный фиброз. Особенности клинической картины ВИЧ-ассоциированной нефропатии являются высокие величины экскреции белков с мочой и быстрое прогрессирование почечной недостаточности, обратимое при назначении антиретровирусных препаратов. АД длительно остается нормальным. В течение менее чем 10-летнего периода ВИЧ-ассоциированная нефропатия заняла важное место в структуре причин терминальной почечной недостаточности. Однако даже при выраженном ухудшении функции по-

чек применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) способствует регрессу почечной недостаточности, а при раннем назначении предупреждает ее. ВААРТ является основой лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии, хотя определенное значение имеют и другие терапевтические методы, например, направленные на снижение протеинурии (ингибиторы АПФ).

Проблема HCV-инфекции, эпидемиологически подтвердившая в последнее десятилетие свой общепопуляционный характер, а также сохраняющая для нашей страны значение HBV-инфекция продолжают привлекать внимание различных специалистов — не только гепатологов, но и дерматологов, ревматологов, а также нефрологов, что во многом определяется частотой и выраженным полиморфизмом их внепеченочных проявлений [5]. Вовлечение почек у этих больных нередко играет наибольшую прогностическую роль.

Среди возможных вариантов HCV-ассоциированного поражения почек особое значение придают гломерулонефриту, связанному со смешанной криоглобулинемией. Свойственные HCV-инфекции активация и пролиферация В-лимфоцитов приводят к повышенной продукции иммуноглобулинов, в том числе поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора, и образованию криоглобулинов II и III типов, формированию иммунных комплексов, отложение которых в тканях (преимущественной мишенью является сосудистая стенка) сопровождается их активным иммуновоспалительным повреждением. Образование иммунных комплексов дополняется активным потреблением комплемента с развитием васкулита, часто очень тяжелого течения, приводящего к значительному ухудшению функции пораженных органов.

Результаты обследования большого числа больных с HCV-инфекцией в нашей клинике свидетельствуют о том, что криоглобулины обнаруживаются более чем у трети из них. Анализ клинической картины HCV-ассоциированной криоглобулинемии указывает на то, что вероятность многих ее проявлений, в том числе составляющих классическую триаду Meltzer (сосудистая пурпура, артралгии, слабость), повышается по мере увеличения сывороточного уровня криоглобулинов; у этой категории пациентов также достоверно чаще выявляли синдром Рейно и синдром Шегрена. Вместе с тем наиболее тяжелые варианты криоглобулинемической нефропатии — рецидивирующий остроснефритический синдром, нефротический синдром, быстро прогрессирующее течение — были констатированы только при высокой величине криоглобулинемии и чаще всего у пациентов со II ее типом, хотя поражение почек обнаруживалось и при низкой концентрации криоглобулинов в сыворотке крови [6].

В тактике лечения криоглобулинемического поражения почек многое остается неясным; прежде всего это касается применения противовирусных препаратов. Очевидна, особенно в периоды обострения почечного процесса, необходимость плазмаферезов (криоаферезов), благодаря которым концентрация криоглобулинов в плазме крови снижается, что позволяет добиться восстановления функции почек у значительной части пациентов. Аферезные методы следует сочетать с назначением кортикостероидов в больших дозах, нередко бывает целесообразна их комбинация с циклофосфамидом. Длительная противовирусная терапия с использованием высоких доз  $\alpha$ -интерферона, в том числе его пегилированных форм, целесообразна при стабилизации течения заболевания.

Различные варианты вовлечения почек при хронических вирусных гепатитах, таким образом, нередко имеют существенно большее прогностическое значение, чем прогрессирование печеночного процесса. Варианты HBV-ассоциированного гломерулонефрита, детально описанные в течение первых 15 лет с момента открытия HBs-антигена и внедрения в клиническую практику методов его определения в сыворотке крови, дополняются почечными проявлениями развивающегося узелкового полиартериита, в этиологии которого именно HBV сегодня отводят преобладающую роль, что убедительно доказывается существенным снижением числа новых случаев узелкового полиартериита в тех странах, где вакцинация на уровне общей популяции является обязательной.

Возможность длительно проследить судьбу более 120 больных узелковым полиартериитом в нашей клинике позволила детально уточнить особенности клинической картины с выделением некоторых закономерностей эволюции этого заболевания [7] и подтверждением определяющей с точки зрения долгосрочного прогноза и влияния на выживаемость роли поражения почек, признаки которого были отмечены у 80% больных. Риск смерти был максимален при злокачественной АГ, констатированной почти у трети обследованных больных, и наличии «большой» ( $>3,5$  г/сут) протеинурии.

Констатация связи узелкового полиартериита с HBV-инфекцией — всегда аргумент в пользу применения противовирусных препаратов (в частности, ламивудина), оказывающихся эффективными у значительной части больных, хотя режим их использования требует дальнейшей оптимизации. Вместе с тем при наличии явных органных проявлений болезни — не только поражения почек, но также кишечника с формированием ишемических язв и некрозов, часто фатальных, кожи, орхита, полинейропатии, как правило, требуется назначение кортикостероидов и цитостатиков.

Современные возможности иммуносупрессивного лечения изменили судьбу большинства больных системными васкулитами, что четко подтверждают данные нашей клиники, основывающиеся на большом опыте наблюдения пациентов с узелковым полиартериитом, гигантоклеточными артериитами Такаясу и Хортон, пурпурой Шенлейна — Геноха, а также ANCA-ассоциированными формами — гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом.

Анализ группы больных гранулематозом Вегенера (187 человек), наблюдавшихся в нашей клинике, свидетельствует о значительной (61%) частоте поражения почек: наряду с хорошо известным хроническим гломерулонефритом (почти у 20% пациентов с чертами быстро прогрессирующего), более чем у 30% больных приводившим к стойкому ухудшению почечной функции, все большее значение приобретают и «поздние» — рак мочевого пузыря и, особенно, геморрагический цистит, всегда связанный с неадекватным применением циклофосфамида. Благодаря большой продолжительности наблюдения (более 10 лет, у отдельных больных — 15 лет) удалось рассчитать примерную суммарную дозу цитостатиков, превышение которой не сопровождается дальнейшим увеличением эффективности лечения, но приводит к существенному увеличению риска осложнений, в том числе фатальных [8].

При выделении маркеров неблагоприятного почечного прогноза одним из ведущих оказалась высокая протеинурия, при длительном сохранении которой риск терминальной почечной недостаточности максимален. Эта закономерность, подтвержденная данными крупных зарубежных нефрологических центров [9] и нашей клиники [10], в настоящее время обосновывается концепцией так называемого нефротоксического действия протеинурии. Эта концепция подразумевает влияние компонентов белкового ультрафильтрата (прежде всего, альбумина, но также и трансферрина, ЛПНП и ЛПОНП, компонентов комплемента, способных активироваться в первичной моче с образованием мембранатакующего комплекса) на эпителиоциты проксимальных канальцев, меняющих свой фенотип (трансдифференциация) и приобретающих способность экспрессировать основные профиброгенные хемокины, в том числе регулируемые ключевым ядерным фактором транскрипции NFB моноцитарный хемоаттрактантный протеин типа 1 (MCP-1), молекулу RANTES, а также эндотелин-1. Аналогичные свойства получают и другие клетки, в частности мезангиоциты; одновременно наблюдается активация резидентных макрофагов с привлечением новых клеток этого ряда, а также фибробластов. В результате нарастает тубулоинтерстициальный фиброз (ТИФ), которому сегодня придают ведущее значение в формировании нарастающего ухудшения функции почек.

Среди медиаторов, играющих роль в модулировании тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), особую роль отводят уже упоминавшемуся МСР-1, а также TGF- $\beta$ , непосредственно регулирующему процессы пролиферации фибробластов и накопления экстрацеллюлярного матрикса, а также способствующего локально-почечной экспрессии компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза, в частности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). Подробно изучено клиническое и прогностическое значение названных маркеров ТИФ при хроническом гломерулонефрите [11]. Экскреция с мочой продуцируемого эпителиоцитами проксимальных канальцев МСР-1 оказалась особенно высокой при максимальной площади ТИФ. В связи с этим исследование концентрации МСР-1 в моче открывает перспективы неинвазивной оценки активности почечного поражения, в том числе и изменения ее под действием проводимой патогенетической терапии. Как показали и наши исследования, экскреция TGF- $\beta$  с мочой оказалась наибольшей при нефротической протеинурии, но особенно – при сформировавшейся почечной недостаточности, для которой весьма характерен выраженный ТИФ.

Наряду с оценкой мочевой экскреции хемокинов о выраженности ТИФ и, в конечном итоге, глобального нефросклероза, обуславливающего утрату почечной функции, можно также судить по содержанию в моче  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -ГМА), экспрессируемого преимущественно миофибробластами, активно участвующими в продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Величина экспрессии  $\alpha$ -ГМА при пролиферативных формах гломерулонефрита достоверно превосходит таковую по сравнению с непролиферативными его вариантами, однако максимальна она при наличии явных склеротических изменений, выявляемых при морфологическом исследовании ткани почки [12].

TGF- $\beta$ - и NF $\kappa$ B-зависимые механизмы тканевого ремоделирования, реализуемые при участии МСР-1 и других профиброгенных хемокинов, очевидно, не являются строго специфичными для почечной ткани, но именно экспериментальные и клинические исследования в области нефрологии в наибольшей степени способствовали пониманию их роли в этом процессе. В настоящее время четко показано сходство путей формирования нефросклероза и миокардиального фиброза, лежащего в основе развития хронической сердечной недостаточности. Такое же сходство имеют дезадаптивные изменения сосудистой стенки, определяющие риск многих сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышающийся из-за ускорения процессов атерогенеза. Более того, индукторы названных вариантов развития тканевого фиброза часто также идентичны, и среди них у больных хроническими прогрессирующими

нефропатиями особенно велико значение компонентов РААС, прежде всего ангиотензина II.

Универсальность органопротективных свойств блокаторов РААС обосновывает единство механизмов дезадаптивного ремоделирования многих органов – почек, миокарда, сосудистой стенки, поражение которых часто взаимообусловлено и сопряжено, что с общебиологической точки зрения позволило сформулировать концепцию кардиоренальных взаимоотношений – кардиоренального синдрома [13]. Генетические детерминанты нарушения кардиоренальных взаимоотношений пока в большей степени установлены в нефрологии: носительство D-аллеля гена АПФ, в том числе в гомозиготной форме, а также определенные варианты гена альдостеронсинтазы, по видимому, предрасполагают к большей экскреции белков с мочой и увеличению темпов прогрессирования хронического гломерулонефрита [14], и именно у этой категории пациентов польза от раннего назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II оказывается максимальной.

Вклад тромбогенеза, в том числе его эндотелийзависимой составляющей, четко доказанный при сердечно-сосудистых осложнениях – остром коронарном синдроме, остром инфаркте миокарда, ишемическом мозговом инсульте, в настоящее время является предметом интенсивного изучения в нефрологии. Распространенный тромбоз, вовлекающий в том числе внутривисцеральные сосуды, включая уровень микроциркуляции, определяет клинические признаки одного из наиболее распространенных в популяции тромбофилических состояний – антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного и вторичного, в частности, ассоциированного с системной красной волчанкой [15].

Один из наиболее постоянных признаков поражения почек при АФС – АГ, наблюдающаяся более чем у 80% пациентов и часто имеющая черты злокачественной; у значительной части этих больных к моменту диагностики АФС уже регистрируют стойкое ухудшение почечной функции, хотя почти у трети ему предшествуют эпизоды транзиторной гиперкреатининемии. Опыт нашей клиники свидетельствует о том, что длительное применение антикоагулянтов при поражении почек, ассоциированном с АФС, предупреждает нарастание почечной недостаточности; можно обсуждать максимально раннее начало использования этих препаратов (низкомолекулярные гепарины, варфарин) у подавляющего большинства подобных больных [16].

Нефропатия, ассоциированная с АФС, является ярким примером так называемой сосудистой (ишемической) нефропатии. Ишемическая нефропатия также характеризует тип поражения почек у подавляющего большинства больных узелковым полиартериитом. Выявление признаков ишемической

нефропатии у пожилого пациента настоятельно требует обсуждения особого ее варианта – ишемической болезни почек (атеросклеротического стеноза почечных артерий).

В начале 1950-х годов А.В. Сумароков, ближайший ученик Е.М. Тареева, одним из первых отделил атеросклеротический стеноз почечных артерий от других вариантов распространенной в то время злокачественной АГ. Сегодня ишемическая болезнь почек лидирует среди причин необратимого ухудшения почечной функции у пожилых и, несмотря на значительно расширившиеся в последние два десятилетия возможности ее диагностики и лечения, нередко остается нераспознанной вплоть до терминальной почечной недостаточности, наступление которой именно у этих пациентов может быть ускорено часто применяемыми у пожилых лекарственными препаратами и диагностическими вмешательствами (в частности, с использованием рентгеноконтрастных средств).

«Агрессивность» факторов риска – не только АГ, но нарушений обмена липопротеидов, СД 2-го типа, ожирения и часто наблюдающейся у этих пациентов никотиновой зависимости – определяет высокую вероятность фатальных сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни почек. В ухудшение сердечно-сосудистого прогноза при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, по-видимому, значителен вклад гипергомоцистеинемии, которая, по результатам обследования этих пациентов в нашей клинике, достигает максимальной выраженности именно при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации.

Обосновано своевременное устранение усугубляющих нарушение почечной функции ятрогенных факторов – нестероидных противовоспалительных препаратов, петлевых диуретиков в больших, вызывающих относительную гиповолемию, дозах, но, в первую очередь, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, часто назначаемых без должного контроля пожилым больным АГ, ошибочно расцениваемой как эссенциальная.

Улучшение прогноза пациентов с ишемической болезнью почек возможно при применении инвазивных методов реваскуляризации почек, из которых наибольший опыт накоплен в отношении стентирования почечных артерий, возможно более раннего. Как правило, после вмешательства удается констатировать утрату резистентности к антигипертензивным препаратам.

Традиционный для школы Е.М. Тареева интерес к амилоидозу подтверждается сегодня и результатами изучения вторичных его форм. В настоящее время среди причин вторичного амилоидоза лидирует ревматоидный артрит, при котором, как свидетельствует опыт нашей клиники, обобщенный на осно-

вании обследований более 100 больных, вероятность терминальной почечной недостаточности определяется продолжительностью протеинурической стадии поражения почек, при этом особое внимание обращено на длительность существования и степень выраженности острофазового ответа, прежде всего стойкого повышения сывороточного уровня С-реактивного белка. Изучение клинического значения отдельных вариантов гена MEFV (mediterranean fever – средиземноморская лихорадка – синоним периодической болезни), определяющего предрасположенность к периодической болезни, уже сегодня позволяет предсказывать вероятность формирования у этих пациентов амилоидоза почек, что, в свою очередь, может являться аргументом к более настойчивому профилактическому применению колхицина.

Вовлечение почек свойственно помимо амилоидоза и многим системным заболеваниям, а его проявления часто преобладают в клинической картине болезни. Продолжают уточняться варианты поражения почек при саркоидозе, ранее считавшиеся казуистически редкими и включающие не только хорошо известные гранулематозный ТИН и гиперкальциемическую нефропатию, но и различные варианты хронического гломерулонефрита, а также вторичный амилоидоз [17].

Именно «почечные» маски остаются одной из главных причин поздней диагностики инфекционного эндокардита. Патогенез их, как правило, определяется иммунопатологическими реакциями с изменениями активности системы гемостаза, в ряде случаев достигающими степени, соответствующей локальному синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. У обследованных в нашей клинике больных частота последнего в группе с поражением почек в 2,5 раза превышала такую при инфекционном эндокардите без признаков почечного процесса [18]. Наряду с хорошо известным хроническим диффузным гломерулонефритом, в структуре вариантов поражения почек при инфекционном эндокардите одно из центральных мест занимают тубулоинтерстициальные нефропатии, в частности, лекарственные, прежде всего, связанные с избыточным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, а также последствиями антибактериальной терапии.

Опыт изучения вариантов поражения почек при инфекционном эндокардите четко подтверждает, что любой больной на определенном этапе может стать нефрологическим, причем именно почечный процесс нередко приобретает ведущее клиническое и прогностическое значение.

Участие нефролога в диагностическом и лечебном процессах многопрофильной терапевтической клиники не исчерпывается предупреждением и лечением «почечных» осложнений различных заболева-

ний. Число нефрологических синдромов, требующих подробного дифференциального диагноза в связи с большим разнообразием скрывающихся за ними нозологических форм, продолжает увеличиваться. Одну из ключевых проблем нефрологии сегодня представляют острые ситуации, напоминающие клиническую картину быстро прогрессирующего нефрита, требующие ургентного лечения, чаще всего в отделениях интенсивной терапии. Они часто бывают связаны не только с «классическим» подострым экстракапиллярным гломерулонефритом, отличающимся наличием типичных «полулуний» во многих почечных клубочках, но также и с системными васкулитами, прежде всего, ANCA-ассоциированным микроскопическим полиангиитом, а также тромботическими микроангиопатиями (АФС, гемолитико-уремический синдром) и холестериновой эмболией внутривисцеральных артерий, развивающейся чаще у больных распространенным атеросклерозом при ангиографии или ангиохирургических вмешательствах вследствие нарушения целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, локализующейся в аорте или непосредственно в почечных артериях. Очевидно, что расшифровка характера почечного процесса, лежащего в основе этих острых ситуаций, иногда диктует применение терапевтической стратегии, отличающейся от общепринятых схем иммуносупрессивной терапии, используемой при классическом быстро прогрессирующем («подостром») гломерулонефрите (например, массивное лечение антикоагулянтами, сеансами повторного плазмафереза).

Неоднократно предпринимались попытки унификации подходов к выявлению хронических почечных заболеваний; одной из таких попыток, наиболее широко внедряемой сегодня, стало предложенное National Kidney Foundation (США) понятие «хроническая болезнь почек» с выделением на основании степени снижения СКФ нескольких стадий, вплоть до терминальной, требующей заместительной почечной терапии.

Представление о хронической болезни почек подразумевает регулярный скрининг ее признаков в группах риска, своевременное начало наблюдения этих пациентов нефрологом с адекватной коррекцией осложнений хронической почечной недостаточности (прежде всего, анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, АГ) еще до начала заместительной почечной терапии. Так, именно нефрогенная анемия способствует развитию концентрической, а затем эксцентрической гипертрофии и, в дальнейшем, дилатационного поражения миокарда с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, что является одним из ключевых факторов, существенно ухудшающих прогноз больных со стойким снижением СКФ независимо от его происхождения. Результаты обследования этой категории па-

циентов, проведенного в нашей клинике, свидетельствуют о том, что раннее (на додиализном этапе) лечение анемии комбинацией рекомбинантного эритропоэтина и препаратов железа с достижением целевых величин гемоглобина ассоциировано со значительно большей продолжительностью жизни на программном гемодиализе; сердечно-сосудистые осложнения, в том числе фатальные, наблюдали преимущественно у тех пациентов, у которых анемия сохранялась к моменту начала заместительной почечной терапии [19].

В ремоделировании сосудистой стенки при хронической почечной недостаточности, способствующем росту риска сердечно-сосудистых осложнений, помимо значительно ускоряющихся при стойком снижении СКФ процессов атеросклероза играют роль нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Эти нарушения появляются уже при умеренном ухудшении функции почек и достигают максимума при терминальной почечной недостаточности, усугубляясь присоединяющимся вторичным гиперпаратиреозом. Данные обследования больных хронической почечной недостаточностью с помощью специальных методов – ультразвуковой доплерографии и мультиспиральной компьютерной томографии, позволяющей количественно оценить кальциноз сосудистой стенки, указывают на возможность одновременного вовлечения большинства сосудистых бассейнов – сонных, коронарных, бедренных артерий [20]. В отличие от лиц с сохранной функцией почек, у больных хронической почечной недостаточностью кальциноз может опережать атеросклероз, не будучи при этом одной из стадий последнего. В связи с этим ранняя коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена, как и анемии, наряду с оптимизацией нутритивного статуса, является одной из первоочередных задач длительного ведения пациентов с хронической болезнью почек.

Улучшения прогноза нефрологического больного сегодня удастся добиться в том числе благодаря новым терапевтическим стратегиям; при этом источником многих из них стали другие отрасли медицины – онкология, трансплантология и гематология (цитостатические препараты), кардиология (антикоагулянты, антигипертензивные и гиполипидемические препараты), эндокринология (пероральные сахароснижающие препараты, инсулинсенситайзеры).

Сегодня трудно представить разделы клиники внутренних болезней, которые не имели бы хорошо очерченных и сохраняющих актуальность нефрологических аспектов. В свою очередь, объединение усилий специалистов различных отраслей науки и клиники определяет перспективы решения многих проблем нефрологии (в том числе ключевой – предотвращения уремии) и клиники внутренних болезней в целом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Тер арх 2006;78(5):36–41.
2. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия/бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с уровнем мочевой кислоты в крови. Клин мед 2002;(1):31–4.
3. Балкаров И.М., Лебедева М.В., Щербак А.В., Мухин Н.А. Клиника, диагностика и лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита. Клин фармакол тер 2000;9(5):81–5.
4. Подорольская Л.В., Щербак А.В., Андреев Г.В. и др. Фибринолитическая система при нарушении метаболизма мочевой кислоты. Вестн РАМН 2005;(10):15–9.
5. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. и др. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005;(2).
6. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Мальшко Е.Ю. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии. Рос мед журн 2003;(4):11–5.
7. Клименко О.В., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г. Особенности поражения почек при узелковом полиартериите. Клин мед 2006;(2):44–50.
8. Клименко С.В., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г. Применение человеческого иммуноглобулина в комплексном лечении гранулематоза Вегенера. Леч врач 2005;(4):50–2.
9. Ruggenti P., Perna A., Lesti M. et al. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. GISEN Group. Kidney Int 2000;58(5):2093–101.
10. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Тер арх 2000;72(6):9–14.
11. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  как показатель прогрессирования хронического гломеруло-нефрита. Тер арх 2006;78(5):9–14.
12. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Варшавский В.А. и др. Роль гладкомышечного  $\alpha$ -актина в развитии фиброза почек у больных хроническим гломерулонефритом. Тер арх 2006;78(5):17–21.
13. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер арх 2004;76(6):39–46.
14. Камышова Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В. и др. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента, синтазы альдостерона и эндотелиальной синтазы оксида азота с прогрессированием хронического гломеруло-нефрита. Тер арх 2004;76(9):16–20.
15. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. Тер арх 2006;78(5):21–31.
16. Козловская Н.Л., Шахнова Е.А., Кушнир В.В., Шилов Е.М. Низкомолекулярные гепарины в лечении АФС-нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. Тер арх 2004;76(9):35–40.
17. Корнев Б.М., Козловская Л.В., Фомин В.В. и др. IgA-нефропатия с нефротическим синдромом как внелеточное проявление саркоидоза. Клин мед 2005;(6):83–6.
18. Таранова М.В., Белокриницкая О.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. «Маски» подострого инфекционного эндокардита. Тер арх 1999;71(1):47–50.
19. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В. и др. Сердечно-сосудистые эффекты эритропоэтина у больных с консервативной стадией ХПН. Врач 2004;(10):57–9.
20. Дзитоева М.Ю., Милованов Ю.С., Шилов Е.М. и др. Кальцификация периферических артерий у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. Тер арх 2005;77(6):50–4.

**У в а ж а е м ы е к о л л е г и !**

**Подписку на журнал «КЛИНИЦИСТ» на 2008 г.  
можно оформить в любом отделении связи.**

**Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12294.**