

ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра внутренних болезней №2

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
ПО НЕФРОЛОГИИ
В КУРСЕ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ**

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

Владикавказ

Методические материалы предназначены для обучения студентов 4 курса (7,8 семестры) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Факультетская терапия».

СОСТАВИТЕЛИ:

Зав. Кафедрой внутренних болезней № 2 М.М. Теблов к.м.н., доцент
Ассистент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. Кцоева А.А.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Д.В. Бестаев - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА
И.Н. Тотров - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО СОГМА

СОДЕРЖАНИЕ:

ОСТРЫЙ ДИФфуЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	4
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	8
ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ.....	11
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	21
НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	29
АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК.....	34

ОСТРЫЙ ДИФFUЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый диффузный гломерулонефрит - острое иммунно-воспалительное заболевание почек с поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс почечных структур, клинически проявляющееся почечными и (или) внепочечными симптомами.

Этиология.

Наиболее частая причина заболевания - β -гемолитический стрептококк группы А. Но наряду с этим были обнаружены антигены пневмококка, стафилококка. Интересной находкой является антиген гепатита В (10 %).

В последние годы чётко установлена связь заболевания с определённым фенотипом HLA-системы. Это свидетельствует о генетической природе заболевания. Иначе говоря, гломерулонефрит - это патологический процесс, локализующийся в исходно дефектном органе и реализованный под воздействием различных раздражителей. Так как HLA-система иммунная, то и её дефективность прослеживается на всех этапах формирования ГН.

Сразу отметим, что острый ГН - в основном заболевание детского возраста. Однако, встречается и у взрослых, особенно в 60 лет.

Патогенез.

В развитии заболевания участвует антиген, который может быть либо эндогенным, либо экзогенным. В роли антигенов могут выступать некоторые лекарства и тяжёлые металлы. Что касается эндогенных антигенов, то классическим примером являются ядра собственных клеток при волчаночном нефрите.

Кроме того, есть определённая группа ГН, которые развиваются при злокачественных новообразованиях и антигеном является ткань опухоли.

Если коротко охарактеризовать традиционную схему патогенеза, то можно рассмотреть следующие варианты.

I этап.

- 1) пассивный занос иммунных комплексов, реагирующих со структурным антигеном;
- 2) циркуляция антител, реагирующих со структурным антигеном;
- 3) вариант реакции с фиксированным АТ самой базальной мембраны.

II этап. Нарушение микроциркуляции.

Иммунные комплексы вызывают нарушение микроциркуляции, активируют XII фактор и агрегацию тромбоцитов. Результатом гиперкоагуляции являются микротромбозы, что, естественно, приводит к микронекрозам.

III этап. Этап реактивного воспаления.

Классификация острого гломерулонефрита (С. И. Рябов 1982 г, В.В.Серов 1987 г).

I. Этиопатогенез:

1. Инфекционно-иммунный;
2. Неинфекционно-иммунный.

II. Морфологическая форма:

1. Пролиферативный эндокапиллярный;
2. Пролиферативный экстракапиллярный;
3. Мезангио-пролиферативный;
4. Мезангио-капиллярный;

5. Склерозирующий.

III. Клинические формы:

1. Классическая триадная развёрнутая форма (мочевой, нефротический синдром, артериальная гипертензия);
2. Бисиндромная форма (мочевой синдром в сочетании или с нефротическим синдромом, или с артериальной гипертензией);
3. Моносиндромная форма;
4. Нефротическая форма.

IV. Осложнения:

1. Острая почечная недостаточность;
2. Преэклампсия, эклампсия;
3. Острая сердечная недостаточность.

V. Характер исхода:

1. Выздоровление;
2. Выздоровление с «дефектом» - «малый мочевой синдром» с преобладанием протеинурии или микрогематурии;
3. Смертельный исход;
4. Переход в хроническую форму.

Клиника.

Заболевание должно возникать не ранее, чем через 14-25 дней после стрептококковой инфекции. Отёки и повышение АД регрессируют в течение 10-15 дней и к концу 3-й недели уже отсутствуют. Мочевой синдром сохраняется более 2 мес. Основными клиническими синдромами являются: *мочевой, гипертонический, нефротический.*

Мочевой синдром - гематурия, протеинурия. Разнообразие и неспецифичность вносит дополнительные трудности в поиск причин его возникновения. Обнаружение гематурии, протеинурии - это только начало поиска. Для выяснения иной природы гематурии необходимо выявление и учёт других признаков этих заболеваний. Установление природы заболевания нужно проводить, ориентируясь не на характер гематурии, а на сопутствующие признаки:

- цилиндрурия - не обязательный признак ГН;
- лейкоцитурия - незначительная;
- олигурия - один из первых симптомов острого ГН (400-700 мл мочи).

Нефротический синдром. Это симптомокомплекс, включающий в себя массивную протеинурию (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и отёки. Это маска многих очень не схожих заболеваний. Патофизиология нефротического синдрома звучит очень определённо. Всё начинается с повышения проницаемости гломерулярного фильтра для белка. Далее следует не только потеря протеина как такового, но и потеря гормонов, металлов, витаминов, коагуляционных факторов, отсюда и возможность тромбоэмболических осложнений.

Снижение содержания белка сопровождается нарушением синтеза и обмена иммуноглобулинов, следовательно, идёт снижение иммунитета и возможное инфицирование организма. Снижение альбумина ведёт к увеличению синтеза альбумина печенью и липопротеидов (отсюда, повышение холестерина, β -липидов).

А также снижение онкотического давления ведёт к развитию отёков.

Гипертонический синдром.

Повышение АД с обязательным наличием таких

признаков, как изменения глазного дна и признаки гипертрофии левого желудочка. Наблюдается у 1/3 больных. Прогностически неблагоприятно наличие этого синдрома. Патогенез схож с гипертонической болезнью:

1. Задержка Na и, соответственно, воды;
2. Активация прессорных систем (ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadреналовой системы);
3. Снижение депрессорных систем (калликреин-кининовая система, выработка простагландинов).

Объективно характерно лицо нефритика: цвет кожных покровов - кофе с молоком, пастозность лица; часто жидкость скапливается в плевре, перикарде, брюшной полости.

Различают две формы острого ГН:

Циклическая - бурное начало, отёки, одышка, головная боль, боли в поясничной области, олигурия, повышение АД.

Латентная - постепенное начало заболевания, длительность около 2-6 месяцев.

Всякий острый ГН не закончившийся выздоровлением в течение года считает хроническим.

Дифференциальная диагностика.

1. Острый ГН необходимо дифференцировать с обострением хронического ГН по следующим параметрам:

- разное время возникновения. Острый ГН никогда не возникает в первые дни заболевания, в то время как хронический ГН даёт обострение в первые дни;
- их различит цикличность течения - при ОГН она всегда имеет место, при ХГН - нет;
- гипертрофия левого желудочка никогда не бывает при ОГН, но может быть при хроническом ГН;
- гипокомплементемия в первые недели при ОГН наблюдается у всех, при ХГН - нет;
- рост титра антистрептолизина-О бывает только при ОГН;
- нарушение концентрирования мочи (гипостенурия) не бывает при ОГН, а при ХГН может быть.

2. Инфекционно-токсическая почка.

При этом состоянии характерно только наличие мочевого синдрома. Не бывает отёков, повышения АД. Возникает с первых дней основного заболевания (пневмония, алкогольная интоксикация) и проходит к тому времени, когда должен возникнуть ОГН. Гипокомплементемия и повышение титра антистрептолизина-О бывает только при ОГН.

Диагностика.

Диагноз острого гломерулонефрита основывается на таких клинических данных, как появление отёков у лиц молодого возраста после перенесенной ангины или ОРЗ, наличие головной боли, повышение АД. Установлению диагноза помогает выявление белка, эритроцитов и цилиндров в моче, повышение титров АСЛ-О, АСГ.

Осложнения.

1. Острая сердечная недостаточность.
2. Острая почечная недостаточность.
3. Кровоизлияние в головной мозг.

Прогноз.

Чаще всего наступает выздоровление в течение от 1 мес. до 1 года. (у 70%). Возможен переход в хроническую форму (примерно у 28 %).

Лечение острого ГН.

I. Режим постельный 2 недели до ликвидации отёков и нормализации АД. В среднем сроки госпитализации - 4-8 недель.

II. Диета с ограничением соли и воды, ограничение белка.

III. Этиологическое лечение:

Пенициллин - 500 тыс. ЕД 4 раза в день в/м, 10-14 дней.

Оксациллин - 0,5 г 4 раза в день в/м.

Эритромицин - 0,25 г 6 раз в день per os.

IV. Патогенетическая терапия.

1) *Иммунодепрессанты* (цитостатики, глюкокортикоиды). Обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим действием.

Показания к их назначению: нефротический синдром без повышения давления, при затянувшемся течении гломерулонефрита.

Преднизолон - 1 мг/кг- 1-2 мес. с постепенным снижением дозы каждые 5 дней.

Азатиоприн -2-3 мг/кг в сутки.

2) *Антикоагулянты и антиагреганты.*

Гепарин 5 тыс. х 4 раза в день п/к. Эффективен, если время свёртывания увеличивается в 2-3 раза (6 недель). Улучшает микроциркуляцию почек, усиливает диурез, снижает АД, уменьшается проницаемость капилляров.

Вессел (низкомолекулярный) - 600 МЕ 2 раза в день в/м.

Курантил - 200-400 мг/сут (6-8 недель).

Трентал - 0,2-0,3 г в сутки.

3) *Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).*

Вольтарен - 150 мг в сутки, 4-8 недель.

4) *Аминохинолиновые соединения.*

Делагил - 0,5-0,75 г в сутки.

V. Симптоматическое лечение.

1) Нормализация АД.

Антагонисты Са.

Коринфар по 1 таб х 2 раза в день.

Кордафен по 2 таб х 2 раза в день.

Ингибиторы АПФ.

Капотен 25 мг в сутки.

Энам 10 мг в сутки.

Эднит 5 мг в сутки.

2) Отёчный синдром.

Мочегонные средства.

Гипотиазид 50-100 мг.

Фуросемид 40-80 мг.

Триампур 1 таб. 2 раза в день.

Верошпирон 75-200 мг.

Если отёки при нефротическом синдроме можно вводить в/в альбумин.

3) Гематурический синдром.

Всё перечисленное выше, а также при упорной гематурии:

Аминокапроновая кислота 150,0 5 % в/в, № 3.

Дицинон 2,0 в/м 2 раза в день, 7-10 дней.

Аскорбиновая кислота по 1 таб. 3 раза в день.

Рутин по 1 таб. 3 раза в день.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ГН).

Хронический ГН - это хроническое иммуновоспалительное заболевание обеих почек, с преимущественным поражением клубочков, вовлечением в патологический процесс почечных структур, в результате чего развивается почечная недостаточность.

Около 90 % болезней почек начинается как хронический ГН.

Этиология.

1. Стрептококковая инфекция, наиболее часто 12-й штамм β -гемолитического стрептококка группы А.
2. Другие виды бактериальной инфекции : пневмо-, стафилококк.
3. Вирусная инфекция: аденовирусы, вирус герпеса, краснухи, гепатита В.
4. Различные вакцины и сыворотки.
5. Алкоголь.

Патогенез.

Аналогичен патогенезу острого гломерулонефрита, но кроме того, большую роль играют механизмы самопрогрессирования хронического гломерулонефрита, которые можно разделить на 2 группы: 1) иммуновоспалительные и тесно связанные с ними воспалительно-гемокоагуляционные; 2) неиммунные (И.Е. Тареева, 1988). Иммуновоспалительные механизмы развиваются по двум путям: а) образование аутоантител к базальной мембране капилляров клубочков, фиксация их на базальной мембране, активация комплемента и повреждение базальной мембраны; б) образование циркулирующих иммунных комплексов, отложение их на базальной мембране капилляров клубочков и повреждение последних. Неиммунные механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита: а) повреждение канальцев почек вследствие длительной протеинурии; б) согласно гипотезе Бреннера, по мере прогрессирования поражения почек функцию выпавших, склерозированных нефронов берут на себя оставшиеся нефроны, что ведёт к возрастанию в них клубочковой фильтрации, в свою очередь, эта гиперфильтрация повреждает клубочки, способствуя их склерозированию; в) артериальная гипертензия ухудшает функцию сохранившихся клубочков и тоже ведёт к их склерозированию.

Классификация хронического гломерулонефрита

(С.И. Рябов, 1982 г, В.В. Серов, 1987 г).

I. Этиопатогенез:

1. Инфекционно-иммунный.
2. Неинфекционно-иммунный.
3. При системных заболеваниях.
4. Особые формы нефрита.

II. Морфогенез:

1. Пролиферативный эндокапиллярный.
2. Пролиферативный экстракапиллярный.
3. Мезангио-пролиферативный.
4. Мембранозно-пролиферативный.
5. Склерозирующий.

III. Клинические формы:

1. Нефротическая.
2. Гипертоническая.
3. Латентная (изолированный мочевого синдром).
4. Смешанная.
5. Гематурическая.
6. Быстро прогрессирующий.

IV. Фазы:

1. обострения;
2. ремиссии.

V. Стадия хронической почечной недостаточности.

Клиника.

Латентная форма (с изолированным мочевым синдромом).

Самочувствие удовлетворительное, экстраренальные симптомы (отёки, артериальная гипертензия, изменения глазного дна) отсутствуют, изменения в моче - протеинурия (не больше 1-2 г в сутки), микрогематурия, цилиндрурия.

Нефротическая форма. Слабость, отсутствие аппетита, значительно выраженные отёки, артериальная гипертензия, массивная протеинурия (больше 4-5 г в сутки), цилиндрурия, микрогематурия (мало характерна), гипопроteinемия, диспротеинемия, анемия, увеличение СОЭ.

Гипертоническая форма. Интенсивные головные боли, головокружения, снижение зрения, «туман» перед глазами, боли в области сердца, одышка, сердцебиения, артериальная гипертензия, расширение границ сердца влево, на ЭКГ - гипертрофия левого желудочка, глазное дно - сужение и извитость артерий, отёк соска зрительного нерва.

Гематурическая форма. Преобладает макрогематурия или значительная и упорная микрогематурия, протеинурия невелика, артериальное давление нормальное, отёков нет или они незначительны. Болезнь Бурже - гематурический нефрит с отложением в клубочках Ig A, встречается чаще у молодых мужчин.

Смешанная форма.

Сочетает признаки нефротической и гипертонической форм. При обострении любой формы хронического нефрита увеличивается СОЭ, уровень в крови α_2 и β -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина.

Клиника ХГН характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). ХПН это симптомокомплекс, обусловленный резким уменьшением числа и функции нефронов, что приводит к нарушениям экскреторной и инкреторной функции почек, расстройством всех видов обмена веществ. Критерием массы действующих нефронов является определение креатинина крови.

Дифференциальная диагностика.

Проводится с такими заболеваниями, как острый ГН, гипертоническая болезнь, диабетический гломерулосклероз, застойная почка, амилоидоз.

При диагностике ХГН обратить внимание на:

1. Подробно собранный анамнез;
2. Год появления и характер признаков болезни;
3. Частота обострений;
4. Динамика мочевого синдрома и функциональное состояние больного;
5. При повышении АД - какие колебания давления, когда появляются и как связано с обострениями.

Осложнения ХГН

1. Инфекция - за счёт снижения иммуноглобулинов, иммунитета.
2. Поражение сосудов - атеросклероз.
3. Развитие сердечной недостаточности.
4. ХПН.

Лечение ХГН

1. Режим - избегать переохлаждений, нельзя работать в ночное время, в горячих и холодных цехах.
2. Диета - в период ремиссии с изолированным мочевым синдромом общий стол с 10 г. соли. При гипертонической форме до 6 г. соли. При стойком повышении АД до 3 г. соли. Полное исключение соли может привести к электролитным нарушениям и вызвать ухудшение состояния. При нефротическом синдроме - стол № 7, до 3 г. соли.
3. Этиологическое лечение.
 - антибактериальная терапия;
 - санация хронических очагов инфекции.
4. Патогенетическое лечение.
 - глюкокортикоиды;
 - цитостатики;
 - антикоагулянты, антиагреганты;
 - НПВС;
 - аминоксинолиновые средства.
5. Пассивная иммунотерапия анти НЦА-антителами.
Оказывает иммунодепрессантное действие, снижает продукцию противпочечных аутоантител, снижает протеинурию. Показания - нефротический синдром.
6. Эфферентная терапия.
Плазмаферез, гемосорбция 1-2 раза в неделю.

Нефротическая форма.

1. Ограничение режима труда, решение вопроса об инвалидности.
2. Диета № 7 с ограничением соли и воды.
3. При нефротическом синдроме не более 2 лет показаны глюкокортикоиды, при сроке более 2 лет - цитостатики.
4. При их неэффективности 4-х компонентная терапия: цитостатик, преднизолон, гепарин, курантил.

Гипертоническая форма.

1. Диета с ограничением соли.
2. Гипотензивные препараты.
3. Гепарин, курантил.

4. Фитотерапия.

Латентная форма ХГН (форма с изолированным мочевым синдромом).

1. Активный общий режим с исключением переохлаждений, интенсивных нагрузок.
2. Трудоустройство с исключением неблагоприятных условий.
3. При протеинурии более 1-2 г белка: курантил - 400 мг в сутки, индометацин - 150 мг в сутки.

Если протеинурия + гематурия : цитостатики, преднизолон.

4. Фитотерапия.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Хронический пиелонефрит (ХП) - хронический неспецифический инфекционно-воспалительный процесс с преимущественным и первоначальным поражением интерстициальной ткани чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов почек.

ХП занимает первое место среди заболеваний, приводящих к почечной недостаточности. Это самое частое заболевание почек и второе по частоте заболевание человека (после инфекции органов дыхательной системы).

Заболевание пиелонефрита (П) имеет три возрастных пика, связанных с полом.

Первый пик приходится на раннее детство (до 3 лет), отмечается значительное преобладание девочек, что связано с особенностями строения женской мочеполовой сферы.

Второй пик заболеваемости П приходится на наиболее активный репродуктивный возраст (18-30 лет). Сохраняется также преобладание женщин над мужчинами 7:1. Хорошо известна частота циститов и П так называемого медового месяца.

Способствует развитию П у женщин наличие у них гинекологических заболеваний воспалительной или опухолевой природы, частота П в этих случаях достигает 36%.

Третий пик заболеваемости П приходится на пожилой и старческий возраст и характеризуется увеличением заболеваемости мужчин. Это связано с прогрессирующим снижением функциональной активности предстательной железы у мужчин, с уменьшением в её секрете особого вещества, обладающего антибактериальным действием, а также нарастанием частоты гипертрофических и опухолевых процессов в простате, ведущих к нарушению уродинамики.

В последнее время все большее значение среди факторов, предрасполагающих к развитию П, занимают сахарный диабет, осложняющийся П в 30—35% случаев, подагра, миеломная болезнь. Могут способствовать развитию П предшествующие заболевания почек - интерстициальный нефрит и другие нефропатии, патология почечного синуса (педункулит, склероз), лекарственные влияния на почки (фенацетин, другие анальгетики, сульфаниламиды, антибиотики), бытовые и профессиональные интоксикации.

Различают первичный (ПХП), т.е. протекающий без видимого анатомического поражения мочевыводящих путей, и вторичный ХП (ВХП), когда таковое имеет место. Как при первичном, так и при вторичном П всегда обязательно сочетаются два момента: проникновение инфекции в лоханку и нарушение оттока мочи. Но при вторичном П нарушение уродинамики более выраженное, стойкое и обусловлено анатомическими изменениями мочевых путей, а при первичном оно имеет функциональный характер.

ЭТИОЛОГИЯ ХП.

Пиелонефрит - заболевание бактериальной природы. Возможна роль вирусов в его возникновении, но, видимо, эти микроорганизмы либо являются пусковыми факторами, либо, выступая в ассоциации с бактериями, играют вспомогательную роль в развитии заболевания.

Ведущее место в этиологии занимают грамотрицательные микроорганизмы: кишечная палочка, протей. Наряду с ними высеваются стафилококки, энтерококки, клебсиелла, грибы.

Сейчас чаще встречаются ассоциации микробов. Положительные результаты бактериальных посевов мочи удается получить далеко не всегда. Процесс высева в последние годы сокращается и составляет 42 - 85%. Отсутствие бактериурии при клинически бесспорном П может быть связано с ограничением гнойного очага или блокадой всей почки, с переходом бактерий в L-формы (трансформация микроорганизмов с потерей клеточной стенки).

В настоящее время подведены итоги изучения бессимптомной, т.е. выявляемой у практически здоровых лиц, бактериурии.

Доказано, что определенная часть лиц страдает латентными формами ХП. Причинами бессимптомной бактериурии могут быть некоторые урологические заболевания (простатит, уретрит, везикулит). В этих случаях она является фактором риска для возникновения П.

ПАТОГЕНЕЗ ХП

Основными патогенетическими звеньями являются проникновение бактерий в почку и состояние противоинфекционной защиты макроорганизма. Большое значение имеют нарушения уродинамики, почечного крово- и лимфообращения.

Угроза инфицирования почек существует практически при любом заболевании бактериальной природы и при наличии очагов хронической инфекции, особенно в мочеполовой системе.

Микроорганизмы проникают в почку уриногенным путем и реже - гематогенным. Гематогенный путь возможен на фоне острых заболеваний бактериальной природы (бронхит, пневмония, ангина) или в случае существования очага хронической инфекции в полости рта, в желчных путях, в малом тазу и т.д. Уриногенный путь реализуется при инфицировании нижних отделов мочевыделительного тракта или за счет активации сапрофитов, бытующих в дистальном отделе уретры.

В развитии П важное значение имеют нарушения почечного крово- и лимфообращения вследствие повышения внутрилоханочного давления, что осложняется почечно-лоханочными рефлюксами с флебо- и лимфостазом в паренхиме почки.

В инфицировании почки большую роль играют расстройства уродинамики. Существует много органических причин для нарушения оттока мочи из почки: мочекаменная болезнь (МКБ), аномалии развития мочевыводящих путей, сужение мочеточников вследствие воспалительных процессов, спаек, перегибов при нефроптозе, при сдавлении добавочным сосудом или увеличенными прилежащими органами (матка при миоме или во время беременности) и др. Расстройства уродинамики нередко имеют и функциональный генез. Так, у женщин возможны изменения тонуса мочевых путей вследствие гормонального дисбаланса.

Велика роль пузырно-мочеточниково-лоханочных рефлюксов в патогенезе восходящей мочевой инфекции. Недостаточность замыкательной функции устьев мочеточников может быть врожденной, но нередко она возникает вторично вследствие воспалительных процессов или повышения внутрипузырного давления (аденома предстательной железы, интравезикальная обструкция и др.). Все вышеописанные факторы ведут к застою мочи в лоханке и размножению в ней микрофлоры, проникшей через клубочковый фильтр, или забросу в лоханку мочи, инфицированной в нижних мочевых путях.

Течение и исход П определяются также общими и местными нарушениями защитных свойств организма. Имеют значение унаследованные и приобретённые особенности неспецифической реактивности, характер общего иммунного ответа, состояние местного иммунитета. Иммунный дисбаланс при ХП может вести к частой активации процесса при интеркуррентных инфекциях, охлаждениях.

Отмечена генетическая обусловленность к развитию П. Оказывается, что у больных ХП только 50% клубочков имеют четкую связь с проксимальными канальцами, 15% - с атрофированными канальцами и 35% вообще не имеют связи с канальцами, Размер таких «ущербных» клубочков заметно меньше, чем нормальных.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХП

Инфекционно-воспалительный процесс в почке при вторичном ХП долго может быть односторонним, при первичном - двусторонний. Он имеет очаговый характер и отличается полиморфизмом. Участки воспалительной инфильтрации интерстициальной ткани, атрофии и склероза чередуются с относительно нормальной почечной тканью. При ХП поражены все структуры почек: интерстициальная ткань, канальцы, сосуды, клубочки, чашечки и лоханки, последние - у всех больных ВХП. По мере прогрессирования ХП поражение теряет очаговость и охватывает всю почку.

Функциональная способность клубочков при ХП длительное время сохранена. С развитием склероза интерстициальной ткани, атрофии канальцев и замещением их рубцовой тканью вокруг клубочков формируются воспалительные инфильтраты, которые затем преобразуются в перигломерулярный склероз. Он ведет к снижению функции клубочка. Паренхима пиелонефритической сморщенной почки истончена.

При ВХП лоханка пораженной почки расширена. Стенки лоханки и чашечек утолщены. На стадии нефросклероза происходит склероз лоханок и окружающей их клетчатки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХП

Клинические классификации могут иметь различное назначение, поэтому отличаются количеством и характером критериев.

В приводимой ниже классификации учтены рекомендации А.Я. Пытеля (1977), Г.П. Шульцева (1983).

1. Механизмы поражения:
 - первичный (гематогенный);
 - вторичный (уриногенный).
2. Локализация:
 - односторонний;
 - двусторонний;
 - пиелонефрит единственной почки.
3. Фаза болезни:
 - обострение;
 - неустойчивая ремиссия;
 - ремиссия.
4. Течение:
 - латентное;
 - рецидивирующее;
 - прогрессирующее.
5. Основные синдромы и осложнения:
 - артериальная гипертензия (АГ);
 - хроническая почечная недостаточность (ХПН);

- паранефрит;
- гидронефроз;
- уросепсис;
- анемия.

ХП - это заболевание нарушенной уродинамики в сочетании с инфекцией. Пиелонефритом заболевают в любом возрасте, но чаще в детстве и юности. Хронический пиелонефрит, как правило, является исходом острого, при котором выздоровление наступает через 2-4 недели, но возможно затяжное течение. Считается, что если симптомы П сохраняются свыше 3-6 месяцев, следует думать о переходе П в хроническую форму. Однако и полное исчезновение клинических и лабораторных проявлений не является гарантией излечения. Процесс может продолжаться в скрытой форме. ХП течет волнообразно с периодическими обострениями, которые не всегда распознают, если они олигосимптомны или их проявления мало выражены - латентный тип течения. При четко очерченных обострениях отмечают рецидивирующее течение.

Более чем у половины больных острое начало болезни проходит незамеченным. У 35% больных ХП диагностирован при обследовании по поводу АГ, болей в пояснице, астенического синдрома, длительного субфебрилитета, частых ОРВИ.

Тип течения в некоторой степени характеризует тяжесть ХП. При рецидивирующем течении возможны тяжелые осложнения, как и при остром гнойном П (паранефрит, уросепсис, бактериемический шок, острая почечная недостаточность). Другие, свойственные ХП осложнения - АГ и ХПН - возникают при обоих вариантах течения.

Молодым пациентам более свойственно латентное течение ХП.

Особенности вариантов течения ХП обусловлены и иммунной реакцией индивида на инфекцию. Если иммунный ответ недостаточен, заболевание переходит в хроническую форму, рецидивы могут быть связаны с запаздыванием формирования иммунитета вследствие бесконтрольного применения бактериостатических препаратов, из-за способности некоторых возбудителей менять свою антигенную структуру и т.д. Повторные рецидивы могут вызвать истощение защитных сил - возникает непрерывно рецидивирующее течение.

ХП всегда является прогрессирующим заболеванием, для которого характерна асимметрия изменений, даже если поражены обе почки, они редко поражены одинаково.

Для ХП считаются классическими три синдрома: дизурический, интоксикационный, мочево́й.

Боль в поясничной области — самая частая жалоба больных ХП (90%). В активную фазу заболевания она возникает вследствие растяжения фиброзной капсулы увеличенной почкой. Выраженность боли различна: от ощущения тяжести, неловкости, дискомфорта до очень сильной боли при рецидивирующем течении. Бывает необычная локализация боли в области крестца или копчика.

Выраженная асимметрия боли, особенно односторонняя локализация, значительная интенсивность характерны для ВХП. При ПХП боль чаще двусторонняя, ноющая, тупая, без выраженной иррадиации. Приступы почечной колики у больных ХП свидетельствуют об острой окклюзии мочеточника вследствие миграции конкрементов, блуждающей почки и др. Возможна почечная колика у больных ПХП вследствие обтурации мочеточника сгустками гноя при таком осложнении, как некроз почечных сосочков.

При обострениях ХП часто наблюдаются поллакиурия (50%) и странгурия (40%). Обычно больной ХП мочится часто и малыми порциями, что может быть следствием нервно-рефлекторных нарушений мочевого выделения и дискинезии мочевыводящих путей, изменения состояния уротелия и качества мочи. Если поллакиурия сопровождается чувством жжения, рези в мочеиспускательном канале, болью в низу живота, ощущением неполного мочевого выделения, это указывает на признаки цистита. Дизурия особенно характерна для ВХП на фоне заболеваний мочевого пузыря, предстательной железы, солевого диатеза.

Дизурические симптомы преходящи. Постоянные поллакиурия и никтурия являются результатом нарушения концентрационной функции почек.

Синдром интоксикации выражен у подавляющего большинства (у 80- 90%) больных ХП. При рецидивирующем течении ХП его обострения сопровождаются тошнотой, рвотой, обезвоживанием организма, общей слабостью обычно на фоне потрясающих ознобов и высокой лихорадки. Лихорадка и озноб могут не сопровождаться вначале локальными субъективными симптомами. Однократный озноб чаще является результатом экстравазации мочи вследствие пиеловенозного рефлюкса, для гнойного П характерны многократные ознобы.

В латентном периоде больных беспокоят общая слабость, утомляемость, головная боль, раздражительность, потливость, неопределенные боли в животе, плохой аппетит. У врача иногда складывается впечатление об астеническом синдроме «функционального генеза». Инфекционную природу астенизации заставляют предположить длительный субфебрилитет, «беспричинное» познабливание при нормальной температуре тела.

Частота АГ у взрослых больных ХП достигает 50-70%. Ведущим патогенетическим звеном АГ при ХП полагают увеличение секреции ренина, стимулом к которому являются нарушение кровообращения в почках, ишемия клубочков, снижение перфузионного давления.

Нарушение внутрпочечной гемодинамики при ХП связано с инфильтрацией интерстиция, отеком почечной ткани, сдавлением ее сосудов, что объясняет обратимость АГ на ранних этапах заболевания.

Стойкое и значительное повышение АД (170/100 - 200/ 120 мм рт.ст.) отмечается у трети больных. Чаще АГ транзиторна и лабильна. Клиническими особенностями почечной АГ считают преимущественное повышение диастолического давления, слабую выраженность субъективных проявлений, отсутствие сосудистых кризов.

Мочевой синдром.

П р о т е и н у р и я. При ХП она может быть обусловлена патологией канальцевого аппарата почек и появляющейся при этом недостаточной реабсорбцией белка в проксимальных канальцах. Выход белка в мочу возможен и из интерстициального экссудата непосредственно через стенку канальцев, если значительно повреждена их структура. Позднее возможна и клубочковая протеинурия, т.к. возрастает проницаемость базальных мембран капилляров. Помимо этого, часть белка в моче имеет внепочечное происхождение из распадающихся клеточных элементов и бактерий.

Величина протеинурии при П обычно не превышает 1 г/л, гиалиновые цилиндры обнаруживаются редко.

Цилиндрурия обнаруживается у 33% больных ХП - обычно это единичные гиалиновые цилиндры.

Л е й к о ц и т у р и я - прямой признак воспалительного процесса в мочевыделительной системе. Причина ее при ХП - проникновение лейкоцитов в мочу из очагов воспаления в интерстиций почки через поврежденные канальцы, а также воспалительное изменение эпителия канальцев и лоханки. Лейкоцитурия при ХП есть практически всегда, однако часто на протяжении даже одного обострения могут чередоваться совершенно нормальные анализы и измененные из-за того, что в активную фазу воспаления лейкоцитурия может отсутствовать в результате нарушения оттока мочи из больной почки, ограниченности гнойного очага, а на поздних стадиях - следствие выраженного нефросклероза. Поэтому возможны расхождения между яркой клиникой П и скудным мочевым осадком или чередование патологических анализов мочи с почти нормальными без соответствующих изменений в клинической картине.

Для диагностики П определяют "активные" лейкоциты и клетки Штернгеймера-Мальбина. Первоначально их расценивали как специфический признак ХП, однако сейчас

доказано, что они присутствуют в моче при обострении гломерулонефрита (ГН), цистита, простатита, кольпита. При ХП это исследование целесообразно для уточнения активности воспалительного процесса. При обострениях ХП количество клеток Штернгеймера-Мальбина может достигать до 40-80 в поле зрения, а активных лейкоцитов – 30-47 %. Характерно значительное содержание активных лейкоцитов и клеток Штернгеймера-Мальбина в сочетании с преобладанием в лейкоцитарной формуле мочи нейтрофилов (до 95-100%). Подобные изменения в моче наблюдаются и при других воспалительных заболеваниях мочеполовой системы инфекционной природы. Поэтому, прежде чем поставить диагноз П, необходима консультация гинеколога, уролога для исключения иных заболеваний мочеполовой системы.

Гематурия обусловлена тубуло-интерстициальными, стромально-сосудистыми и тубуло-стромальными повреждениями. Причиной макрогематурии при П могут стать осложнения П или фоновой урологической патологии (некроз почечных сосочков, гиперемия слизистой оболочки мочевых путей при пиелостите, её повреждение конкрементом).

В активную фазу П микрогематурия выявляется у 40% больных, чаще она небольшая: 3-8 эритроцитов в поле зрения. При стихании обострения гематурия уменьшается или исчезает. При ВХП гематурия обнаруживается чаще - у половины больных.

Бактериурия - второй (после лейкоцитурии) по значимости диагностический признак П.

Основной метод определения бактериурии — посев на твердые питательные среды, дающий возможность уточнить вид микроорганизмов, их количество в 1 мл мочи и чувствительность к лекарственным препаратам. В диагностике П важна бактериурия, достигающая 10^5 микробных тел в 1 мл. Однако повторные высевы одного вида бактерий имеют диагностическое значение и при меньшем микробном числе, особенно если это такие бактерии, как *E. coli*, протей, *Klebsiella* или даже *S. Saprophyticus* (Сура В.В., 1996).

Результаты бактериологического исследования мочи положительны у 55-80% больных ХП. Относительная редкость бактериурии при ХП объяснима тем, что больным повторно проводили курсы антибактериальной терапии, что ведет к исчезновению микрофлоры, либо переходу бактерий в L-формы, для обнаружения которых необходимы специальные среды. Применение «сред обогатения» повышает частоту посева бактерий на 10-50%.

Истинная бактериурия (10^5 микробных тел в 1 мл) считается доказательством активной фазы ХП, даже если другие симптомы выражены слабо. На посев возбудителя при ХП влияют два условия: посев мочи из средней струи и доставка материала в лабораторию в течение 1 часа после взятия.

Специальные методы исследования

Цистоскопия. Эндоскопия мочевого пузыря позволяет обнаружить заболевания нижних отделов мочевыводящих путей и половых органов, которые сопровождаются такими же изменениями мочи, как и ХП. Эти заболевания могут стать причиной ВХП. Обычно проводят хромоцистоскопию одновременно с цистоскопией, внутривенно вводят раствор индиго-кармина и оценивают скорость его выделения из устьев мочеточников.

Обзорная рентгенография позволяет определить форму, величину, расположение и контуры почек, сохранность тени поясничной мышцы, выявить тени конкрементов.

Метод выбора в диагностике ХП - **экскреторная урография**. Она позволяет обнаружить нарушение функции почки или пассажа контрастного вещества по мочевым путям. Могут выявляться изменения тонуса мочевыводящих путей, признаки снижения функций почек по накоплению и выведению контрастного вещества, возможны деформации чашечно-лоханочной системы почек вследствие склеротических изменений почечной паренхимы.

При необходимости экскреторную урографию дополняют другими

рентгенологическими исследованиями (инфузионная урография, ретроградная пиелография, восходящая и микционная цистография) и специальными инструментальными исследованиями — катетеризация мочеточников с целью определения их проходимости и селективного исследования мочи из обеих почек. Восходящая цистография позволяет выявить пассивный, а микционная цистография - активный пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс.

Ультразвуковое сканирование при ХП позволяет установить уменьшение размеров почки при изменении отношения толщины паренхимы к площади чашечно-лоханочного комплекса (в N 2:1, при ХП оно уменьшается до 1,5:1). Возможны неровные контуры почек, уплотненная паренхима. Характерны уплотнения и деформация чашечно-лоханочной системы, чашечки в виде нечетко различимых структур, расширены, деформированы.

Радионуклидная ренография позволяет судить о нарушениях кровоснабжения и функции каждой из почек. Для ренографии используют тубулотропный препарат J^{131} - гиппуран и аппаратуру, регистрирующую захват и выведение изотопа почками в виде кривых - радиоренограмм, на которых выделяют сосудистый, секреторный и экскреторный сегменты, отражающие соответственно кровоснабжение паренхимы почек, секреторную функцию канальцев и пассаж препарата через полостную систему почек и мочеточники.

Другие радионуклидные методы исследования - динамическая и статическая сцинтиграфия, нефросканирование, радионуклидная ангиография - дают представление о функциональном и морфологическом состоянии почек, но использовать их для диагностики ХП нецелесообразно.

Биопсия. Пункционная биопсия почек дает возможность исследовать гистологические изменения почечных структур при жизни.

Биопсия убедительно показала, что при ХП в периоды отсутствия клинических, лабораторных и функциональных изменений почек возможен воспалительный процесс.

Оценка функционального состояния почек.

В начальных стадиях заболевания функциональные нарушения обратимы. В дальнейшем нефросклероз, развитие вторичносморщенной почки, уменьшение массы действующих нефронов ведут к стойким нарушениям функций почек, к хронической почечной недостаточности (ХПН), уремии.

Наиболее постоянным признаком тяжелой почечной недостаточности является повышение азотистых шлаков в крови, которое при нефросклерозе характеризует уменьшение массы действующих нефронов. Определяют креатинин крови, на концентрацию которого не влияют характер питания и степень белкового катаболизма.

Срок от возникновения П до развития ХПН индивидуален. Обычно через 10-15 лет от выявления заболевания уровень креатинина крови повышается почти у половины больных.

Концентрационную способность почек оценивают по относительной плотности мочи в утренней порции и в пробе Зимницкого. В связи с преимущественным поражением канальцев при ХП возможно раннее нарушение концентрационной функции с гипостенурией, никтурией.

При стертом мочевом синдроме для диагностики обострения ХП необходимо использовать количественные методы оценки элементов мочевого осадка - пробы Нечипоренко, Каковского-Аддиса, Амбурже. С этой же целью используют провокационные тесты с пирогеналом, преднизолоном, воздействием УФО или УВЧ на область почек. Особенно сложно оценивать активность ХП в стадии ХПН, т.к. при выраженном нефросклерозе мочевой синдром становится скудным, а в клинике преобладают симптомы уремической интоксикации.

Схема диагноза ХП

1. Установить наличие инфекционно-воспалительного поражения мочевыводящих путей (пиелита, пиелостита).

Клинические признаки: пиелит в анамнезе, дизурические симптомы (резь и боли при мочеиспускании, задержка или учащенное мочеиспускание, боли в пояснице), общие признаки воспаления; лихорадка, познабливание, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.

Длительность заболевания. Лабораторные данные:

- анализ мочи: лейкоцитурия;
- пробы Нечипоренко, Каковского- Аддиса, Амбурже;
- бактериурия (>50000 в 1 мл);
- «активные» лейкоциты (клетки Штернгеймера-Мальбина);
- посев мочи с определением возбудителя.

При наличии пиурии установить место ее происхождения (подмывание, катетеризация, трехстаканная проба). При малых изменениях мочи - провокационный тест с преднизолоном.

2. Привести доказательства поражения почек.

Клинические симптомы: артериальная гипертензия, возникшая на фоне дизурических эпизодов и не связанная с другими очевидными причинами, полидипсия и полиурия, могут быть проявления хронической почечной недостаточности (ХПН).

Дополнительные методы исследования:

- обычный анализ мочи: протеинурия, цилиндры, почечный эпителий;
- признаки поражения канальцев (канальцевой недостаточности): полиурия, никтурия и изогипостенурия (проба по Зимницкому), снижение канальцевой реабсорбции (проба Реберга);
- признаки поражения чашечно-лоханочной системы: внутривенная или ретроградная пиелография;
- признаки неравномерного поражения почек: раздельное исследование функции почек - радиоизотопная ренография, сканирование;
- контрастная урография.

Сочетание признаков воспаления мочевого тракта и неравномерного поражения почек с учетом анамнеза достаточно для диагноза ХП. Учсть, что ХП - наиболее частое поражение почек у лиц пожилого и старческого возраста.

3. Определить стадию и фазу заболевания.

Стадия	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Латентная	Отсутствие жалоб, удовлетворительное общее состояние. Может быть артериальная гипертензия	Лейкоцитурия. Сохраненная функция почек
Канальцевой недостаточности	Поли- и никтурия, гипогидратация	Изогипостенурия, снижение канальцевой реабсорбции; гипонатриемия, гипохлоремический ацидоз
Тотальной недостаточности	Признаки ХПН: слабость, диспепсия, похудание и др.	КФ< 20-35 %, повышение остаточного азота крови, его ингредиентов, анемия и др.

Фаза обострения: проявления активного воспаления (дизурия, пиурия), артериальная гипертензия, признаки почечной недостаточности.

Фаза ремиссии: уменьшение субъективных и объективных нарушений.

Дифференциальный диагноз.

Заболевание	Общие симптомы	Отличия от ХП
Хронический гломерулонефрит, гипертоническая форма	Артериальная гипертензия, протеинурия, цилиндрурия, субфебрилитет, ускорение СОЭ	Преобладает гематурия, рано снижается клубочковая фильтрация, связь с очаговой инфекцией, нет дизурии и бактериурии, равномерное поражение почек
Гипертоническая болезнь, почечная стадия	Артериальная гипертензия, изменения мочи	Изменения мочи на фоне длительной АГ, нет признаков поражения мочевого тракта
Амилоидоз почек	Признаки поражения канальцев, протеинурия, лейкоцитурия	Наличие основного заболевания, преобладание поражения клубочков

ЛЕЧЕНИЕ ХП

Лечебная программа при хроническом пиелонефрите.

1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое лечение (восстановление оттока мочи и антиинфекционная терапия).
4. Применение НПВС.
5. Улучшение почечного кровотока.
6. Функциональная пассивная гимнастика почек.
7. Фитотерапия.
8. Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия.
9. Физиотерапевтическое лечение.
10. Симптоматическое лечение.
11. Санаторно-курортное лечение.
12. Плановое противорецидивное лечение.
13. Лечение ХПН.

Лечение больных ХП - трудная задача в связи с частыми рецидивами болезни и устойчивостью бактериальной флоры ко многим препаратам.

В последнее десятилетие принята активная тактика консервативной терапии, как в период обострения, так и клинической ремиссии. Необходима госпитализация больных с выраженным обострением процесса, нарушением уродинамики, прежде всего, с подозрением на обструкцию мочевыводящих путей, прогрессированием почечной недостаточности, тяжелой АГ, а также декомпенсацией сопутствующих заболеваний, особенно сахарного диабета.

Режим больного зависит от тяжести состояния, выраженности интоксикации, лихорадки, АГ и почечной недостаточности. В диете целесообразно ограничение пряностей, овощей, содержащих эфирные масла (лук, хрен, редька). Наличие АГ требует умеренного ограничения поваренной соли (до 5-7 г в сут). Необходима коррекция диеты в зависимости от метаболических нарушений в почке, сопровождающихся кристаллурией (оксалурия, фосфатурия, мочекислый диатез и т.д.).

При высокой лихорадке и тяжелой интоксикации в первые 2-3 дня рекомендуют фруктово-овощную диету, обильное питье. Гиперазотемия требует ограничения белка, прежде всего, мяса и рыбы, до 40-50 г в сут.

Обязательным компонентом терапии являются антибактериальные препараты, при этом успех терапии во многом зависит от восстановления уродинамики. Применение высоких доз бактерицидных антибиотиков на фоне сохраняющейся обструкции мочевыводящих путей чревато развитием инфекционно-токсического шока.

Лечение больных проводят в два этапа: первый - купирование обострения, второй - поддерживающая терапия.

Выбор антибактериального средства желательно проводить с учетом результатов бактериологического исследования.

Антиинфекционные препараты – уроантисептики.

1. Антибиотики (препараты группы пенициллинов, цефалоспоринов, препараты карбапенемов, монобактамов, аминогликозидов, линкозаминов).
2. Сульфаниламиды (уросульфам, бисептол, гросептол, лидаприм).
3. Хинолоны (I поколение: налидиксовая кислота - невигамон, оксолиновая кислота - грамурин, пипемидиевая кислота - палин; II поколение - фторхинолоны: ципробай, таривид, абактал, нолицин, максаквин).
4. Нитрофурановые соединения (фурадонин, фурагин).
5. Хинолины (нитроксолин - 5-НОК).

При легком течении неосложненного П (без тяжелых сопутствующих заболеваний, структурных изменений почек и мочевыводящих путей) рекомендуется терапия налидиксовой кислотой (невигамон), нитроксолином (5-НОК, 5-Нитрокс), нитрофурантоином, триметопримсульфаметоксазолом (котримоксазол, бактрим, бисептол), триметопримом (тримопан, триприм), а также фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин и др.). Все указанные препараты при неосложненных инфекциях могут применяться внутрь. При выявлении *Enterococcus faecalis* средством выбора является амоксициллин, эффективность которого при наличии другого частого возбудителя - *E. coli* - последние годы значительно снизилась. В этом случае целесообразно назначение амоксициллина в комбинации с ингибитором бета-лактамаз (например, клавулановой кислотой).

Для лечения неосложненного П применяют также оральные цефалоспорины 1-2-го поколений (цефалексин, цефаклор, цефуроксим). Однако их чаще рассматривают как средства второго ряда (например, при наличии почечной недостаточности). Продолжительность антибактериальной терапии не менее 14 дней; если элиминации возбудителя добиться не удастся, лечение продолжают до 4 недель и более.

При более тяжелом течении П антибактериальные препараты, по крайней мере первые несколько дней, рекомендуется вводить внутривенно и лишь затем переходить на пероральный их прием. Для парентеральной терапии могут быть использованы фторхинолоны, аминогликозиды (нетилмицин, гентамицин, амикацин, канамицин и др.), цефалоспорины 3-го поколения (клафоран, цефобид, фортум и др.), антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, азлоциллин, пиперациллин и др.), имипенем/циластатин (тиенам).

Хорошо зарекомендовали себя при лечении осложненных инфекций почек и мочевыводящих путей, в т.ч. госпитальных, комбинированные препараты бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз (сульбактамом и клавулановой кислотой): уназин, аугментин, тиментин, сульперазон, тазоцин.

Применение в этих случаях препаратов типа налидиксовой кислоты, нитроксолина нецелесообразно.

При активном П на фоне ХПН предпочтение отдают антибиотикам, не оказывающим нефротоксического действия: макролидам (сумамед, рулид, кларитромицин, линкомицин), аминопенициллинам, цефалоспорином и фторхинолонам. Однако оправдано назначение и таких нефротоксичных антибиотиков, как гентамицин, мономицин, канамицин при чувствительности возбудителя к антибиотику.

При повторно выявленной бессимптомной бактериурии при наличии П в анамнезе

проводят курсы антибактериальной терапии с учетом чувствительности флоры с контрольными исследованиями мочи. Лечение П сопровождается формированием резистентности возбудителей к препаратам, в связи с чем необходима частая их смена (каждые 10-14 дней), чередование препаратов различных групп.

После купирования активного воспаления переходят к длительной поддерживающей (противорецидивной) терапии, продолжительность которой от 3 до 6 месяцев и более. В этот период используют преимущественно препараты налидиксовой кислоты, невигамон, сульфаниламиды, назначая их на 7-10 дней каждого месяца и чередуя с фитотерапией (листья толокнянки, лист брусники, настой плодов петрушки, клюквенный морс и др.). Этот этап лечения проводится амбулаторно или в условиях санатория.

Длительная антибактериальная терапия даже при ХПН и упорной инфекции позволяет стабилизировать процесс на значительный срок. Современные антибиотики с широким спектром позволяют уменьшить длительность противорецидивной терапии.

К дополнительным методам лечения относят применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию (трентал, агапурин, троксевазин), иммуномодуляторы (тималин, Т-активин, левамизол и др.), витамины, анаболические стероиды и др.

Диспансеризация - один из важных моментов ведения больных ХП. Больные проходят регулярное обследование, включающее изучение анамнеза, жалоб, контроль АД, анализы мочи, в т.ч. бактериологические, исследование функционального состояния почек (пробы Зимницкого, Реберга, определение уровня креатинина и мочевины крови). По показаниям - консультация окулиста, уролога, гинеколога и других специалистов. Больных ХП направляют на бальнеологические курорты: Трускавец, Железноводск, Саирме и др.

Вторичная профилактика предусматривает соблюдение общегигиенических мер, полноценное питание, санацию очагов хронической инфекции.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) - синдром, развивающийся вследствие уменьшения числа и изменения функции оставшихся нефронов, что приводит к нарушению экскреторной и секреторной функции почек, которые не могут больше поддерживать нормальный состав внутренней среды организма (т.е. идет нарушение гомеостатической функции почек). Совокупность клинических и лабораторных симптомов, развивающихся при ХПН, называется уремией.

По выражению Е.М. Тареева (1983) «ХПН - это неизбежный исход многих неизлеченных хронических заболеваний почек». Этим подчеркивается, что клинические проявления при ХПН мало зависят от заболевания, приведшего к ней.

Число больных с ХПН составляет 100-120 на 1 млн населения.

Этиология и патогенез ХПН.

- Хронический гломерулонефрит: латентная, гипертоническая формы, нефротический синдром, реже гематурическая форма.
- Подострый (злокачественный) гломерулонефрит.
- Хронический пиелонефрит на фоне врожденных аномалий строения почек или тяжелой мочекаменной болезни, при аденоме простаты (в том числе и при наложении цистостомы): к почечной недостаточности приводят только тяжелые, длительно существующие, постоянно рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.
- Туберкулез почек.
- Системные васкулиты с поражением почек - системная красная волчанка, узелковый периартериит, реже геморрагический васкулит

- Амилоидоз как первичный, так и являющийся следствием ревматоидного артрита, хронических инфекций (туберкулез, остеомиелит, хроническая пневмония), миеломной болезни.

Диффузные заболевания соединительной ткани

- Поликистоз почек: чем выраженнее явления пиелонефрита, тем раньше наступает почечная недостаточность.
- Аренальные состояния, связанные с удалением единственной почки при травмах, опухолях, тяжелой мочевой инфекции.

По данным диализаторных центров (С.И. Рябов, 1982) 71% больных к ХПН привел гломерулонефрит, 27 - пиелонефрит и 2% - другие заболевания почек. В США у каждого четвертого больного, поступающего на лечение программным гемодиализом, причиной ХПН является сахарный диабет.

Несмотря на многообразие этиологических факторов, морфологические изменения в почках при выраженной ХПН однотипны и сводятся к преобладанию фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью, гипертрофии оставшихся нефронов и утрате морфологического своеобразия исходного процесса.

В последние годы большое распространение получила гипотеза о компенсаторной гиперфилтрации в остаточных нефронах, способствующей их прогрессирующему поражению, усугубляющей их структурные изменения; повышенная нагрузка на функционирующие нефроны является, по современным представлениям, основным неиммунным механизмом прогрессирования ХПН.

Резкое снижение массы действующих нефронов при ХПН клинически проявляется в неспособности почки поддерживать нормальный гомеостаз. Таким образом, при ХПН существенно нарушается обмен веществ. Следствия его разнообразны.

Нарушения выведения азотистых шлаков.

При ХПН в организме задерживаются продукты обмена, азотистые шлаки (мочевина, креатинин, мочевая кислота и др.), которые не могут быть выведены из организма другим путем. Азотистые шлаки долгое время считались «уремическими токсинами», ответственными за многие клинические симптомы уремии - диспепсию, кровоточивость, поражение нервной системы и т. д. В настоящее время установлено, что задержка мочевины, являясь показателем степени ХПН, сама по себе большого клинического значения не имеет, хотя может играть некоторую роль в развитии диспепсических явлений и энцефалопатии. Задержка креатинина, являясь наиболее четким показателем степени ХПН, не дает какой-либо клинической симптоматики. Задержка мочевой кислоты приводит лишь к развитию уремических артритов. Известно, что при введении в кровь добровольцам креатинина и мочевины не развивалось симптомов интоксикации.

В последние годы в качестве универсальных «уремических токсинов» рассматривают вещества с молекулярной массой от 300 до 5000 («средние молекулы»), а также биологически активные вещества - гормоны, в первую очередь паратгормон, а также инсулин, глюкагон. Не отрицается и определенная роль продуктов белкового метаболизма - гуанидинов (гуанидинсукциновая кислота), пуриновых производных, полиаминов, миоинозитола и др.

Нарушения водно-электролитного обмена.

Изменения в работе K^+ , Na^+ -насоса приводят к внутриклеточному накоплению ионов натрия и дефициту ионов калия. Избыток внутриклеточного натрия сопровождается осмотически индуцированным накоплением воды в клетке. Концентрация ионов натрия в крови остается постоянной вне зависимости от степени снижения скорости клубочковой

филътрации: чем она ниже, тем интенсивнее экскретирует ионы натрия каждый из оставшихся функционирующих нефронов. Гипернатриемии при ХПН практически не бывает. В регуляции экскреции ионов натрия играют роль разнонаправленные эффекты альдостерона (задержка ионов натрия) и предсердного натрийуретического фактора (выведение ионов натрия).

По мере развития ХПН также происходит усиление экскреции воды каждым из оставшихся функционирующих нефронов. Поэтому даже при скорости клубочковой филътрации, составляющей 5 мл/мин, почки обычно бывают способны поддерживать диурез, но за счёт снижения концентрационной способности. При скорости клубочковой филътрации ниже 25 мл/мин почти всегда отмечают изостенурию. Отсюда следует важный практический вывод: потребление жидкости должно быть адекватным для обеспечения экскреции суммарной суточной солевой нагрузки. Опасны как чрезмерное ограничение, так и избыточное введение жидкости в организм.

Содержание внеклеточных ионов калия зависит от соотношения калийсберегающих и калийснижающих механизмов. К первым относят состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (инсулин в норме увеличивает поглощение калия мышечными клетками), а также метаболический ацидоз (индуцирующий выход ионов калия из клеток). Снижению уровня калия способствуют чрезмерно строгая гипокалиемическая диета, употребление диуретиков (кроме калийсберегающих), вторичный гиперальдостеронизм. Сумма этих противодействующих факторов выражается в нормальном или слегка повышенном уровне калия в крови у больных ХПН (за исключением терминальной фазы, для которой типична гиперкалиемия). Гиперкалиемия - одно из самых опасных проявлений ХПН. При высокой гиперкалиемии (более 7 ммоль/л) мышечные и нервные клетки теряют способность к возбудимости, что ведет к параличам, поражению ЦНС, АВ-блокаде, вплоть до остановки сердца.

Изменения кислотно-щелочного равновесия.

В результате канальцевого транспорта водородных и бикарбонатных ионов почки принимают активное участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Ионы водорода активно выделяются путём канальцевой секреции в проксимальных отделах канальцев в обмен на ионы натрия. В просвете почечного канальца H^+ взаимодействует с HCO_3^- с образованием H_2CO_3 . Гидролиз угольной кислоты приводит к образованию H_2O и CO_2 . CO_2 под воздействием карбоангидразы соединяется с OH^- (последний появляется в результате гидролиза воды), регенерируя HCO_3^- . Таким образом, почки располагают механизмом удержания бикарбонатных ионов в организме, важных в связывании ионов водорода.

Кроме бикарбонатного буфера, клетки почечных канальцев располагают аммиачным буфером. Аммиак синтезируется в клетках почечных канальцев в ходе гидролиза глутамина. Роль аммиачного буфера резко возрастает при избытке в организме кислотных остатков и увеличенной вследствие этого потребности в регенерации HCO_3^- .

Буферные системы почек справляются с задачей поддержания необходимого рН крови до тех пор, пока величина скорости клубочковой филътрации не снизится ниже 50% её нормального уровня. При дальнейшем её снижении мощности функционирующих нефронов не хватает, чтобы компенсировать силами бикарбонатного и аммиачного буферов образующиеся в организме кислотные остатки. Не исключено, что в этих условиях организм подключает резервы других щелочных солей (фосфата кальция, карбоната кальция), содержащихся в костной системе. Тем не менее, неизбежно наступает момент срыва суммарных компенсаторных возможностей буферных систем и развития метаболического ацидоза.

Изменения углеводного обмена

Содержание циркулирующего в крови инсулина при ХПН повышено. Тем не менее, в условиях ХПН часто нарушена толерантность к глюкозе, хотя значительной гипергликемии и тем более кетоацидоза не отмечают. Причин для этого выяснено несколько: резистентность периферических рецепторов к действию инсулина, внутриклеточный дефицит калия,

метаболический ацидоз, повышение уровней контринсулярных гормонов (глюкагона, гормона роста, глюкокортикоидов, катехоламинов). Нарушение толерантности к глюкозе при ХПН называют азотемическим псевдодиабетом; это явление не требует самостоятельного лечения.

Изменения метаболизма жиров

Гипертриглицеридемия, повышенные уровни ЛПА и снижение содержания ЛПВП характерны для ХПН. В то же время содержание холестерина в крови остаётся в пределах нормы. Несомненный вклад в усиление синтеза триглицеридов вносит гиперинсулинизм. Напротив, разрушение триглицеридов при ХПН ослаблено вследствие низкой активности ЛПЛазы

Изменения обмена кальция и фосфора

Концентрация фосфора в сыворотке крови начинает возрастать при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 25% от нормального уровня. Фосфор способствует отложению кальция в костях, что вносит вклад в развитие гипокальциемии. Кроме того, важной предпосылкой гипокальциемии является снижение синтеза в почках 1,25-дигидроксиголекальциферола. Это активный метаболит витамина D, отвечающий за всасывание ионов кальция в кишечнике. Гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона, т.е. развивается вторичный гиперпаратиреоз, а также почечная остеодистрофия (более часто у детей, чем у взрослых).

Классификация

Общепринятой классификации ХПН не существует. Наиболее существенными признаками во всех классификациях признаны содержание в крови креатинина и скорость клубочковой фильтрации.

С клинической позиции для оценки прогноза и выбора лечебной тактики целесообразно выделять три стадии ХПН.

Начальная или латентная: снижение скорости клубочковой фильтрации до 60-40 мл/мин и повышение креатинина крови до 180 мкмоль/л.

Консервативная: скорость клубочковой фильтрации 40-20 мл/мин, креатинин крови до 280 мкмоль/л.

Терминальная: скорость клубочковой фильтрации меньше 20 мл/мин, креатинин крови выше 280 мкмоль/л.

Если на первых двух стадиях ХПН можно использовать медикаментозные методы лечения, поддерживающие остаточные функции почек, то в терминальной стадии эффективна только заместительная терапия - хронический диализ или трансплантация почки.

Клиническая картина

Начальный период ХПН обычно беден клиническими симптомами (если нет тяжелой гипертензии и ее осложнений). Больные могут жаловаться на слабость, утомляемость, сонливость, апатию, может отмечаться снижение аппетита. Ранними признаками являются полиурия и никтурия. Довольно рано развивается гипопластическая анемия («анемия брайтиков»), связанная со снижением образования в почках эритропоэтина.

При прогрессировании ХПН клиническая картина становится более яркой. Усиливаются слабость, сонливость, утомляемость, апатия (уремическая энцефалопатия), мышечная слабость, мышечные подергивания, связанные с электролитными расстройствами, в первую очередь с гипокальциемией. Развиваются разнообразные поражения костной системы, связанные с нарушением фосфорно-кальциевого обмена: остеомалация (с болью в костях, часто с проксимальной миопатией, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки), почечный фиброзирующий остеит (при гиперпаратиреозе - с повышенным содержанием кальция в крови, субпериостальными эрозиями фаланг, метастатическими кальцификатами в периферических артериях конечностей и в мягких тканях), остеопороз.

С задержкой «уремических токсинов» связаны кожный зуд (иногда мучительный), парестезии, кровоточивость (носовые кровотечения, подкожные геморрагии). При длительной задержке мочевой кислоты может развиваться «уремическая подагра», с характерными болью в суставах, тофусами.

Ярким признаком уремии является *диспепсический синдром* - тошнота, рвота, икота, потеря аппетита вплоть до отвращения к пище, понос (реже - запор), стоматит, глоссит, хейлит. Рвота может быть мучительной, приводит к дегидратации, электролитным сдвигам, похуданию, препятствует приему достаточно калорийной пищи.

При осмотре больного выявляют бледно-желтоватый цвет лица (сочетание анемии и задержки урохромов), «синяки» на руках и ногах. Кожа сухая, со следами расчесов, язык сухой, коричневатый. При выраженной уремии изо рта ощущается запах мочи (именно мочи или аммиака, а не мочевины, которая не имеет запаха). Моча очень светлая (низкой концентрации и к тому же лишенная урохромов).

У 80 % больных задержка натрия приводит к *гипертензии*, часто с чертами злокачественности, с ретинопатией, сердечной астмой, ритмом галопа. Развитие гипертензии ускоряет прогрессирование почечной недостаточности.

Гипертензия, анемия, а также электролитные сдвиги ведут к развитию тяжелого поражения сердца, с аритмиями, *застойной сердечной недостаточностью*. Поражению миокарда способствуют также гиперлипидемия с атеросклерозом, дефицит витаминов и микроэлементов в пище, гиперпаратиреоз. В терминальной стадии развивается перикардит (фибринозный или выпотной), проявляющийся выраженной загрудинной болью, одышкой. Шум трения перикарда выслушивается лучше всего в области нижней трети грудины. До лечения программным гемодиализом появление шума трения перикарда считалось крайне плохим прогностическим признаком («похоронный звон»). Применение гемодиализа уменьшило прогностическую значимость перикардита, однако привело к появлению форм, крайне редко встречающихся при естественном течении уремии - хронический констриктивный перикардит, тампонада сердца.

По мере прогрессирования уремии нарастает *неврологическая симптоматика*, появляются судорожные подергивания, усиливается энцефалопатия, вплоть до развития уремической комы с большим шумным ацидотическим дыханием (дыхание Куссмауля). Иногда развивается тяжелая миопатия, когда больные не могут подняться на ступеньки, стоять в вертикальном положении.

Часты инфекционные заболевания, в том числе пневмонии, которые резко ухудшают функции почек. Картину, напоминающую при рентгенологическом исследовании двустороннюю пневмонию, может дать «уремическое легкое» (двусторонние облаковидные инфильтраты, идущие от ворот легкого, связанные с общей гипергидратацией и с левожелудочковой недостаточностью или с повышенной транссудацией из легочных капилляров).

Прогрессирует анемия, развивается лейкоцитоз и умеренная тромбоцитопения, способствующая кровоточивости.

Характерны множественные эндокринные нарушения, в том числе импотенция, аменорея, гинекомастия и другие, связанные с задержкой пролактина.

При лечении гемодиализом уменьшаются кожный зуд, диспепсические явления, энцефалопатия, перикардит, снижается натрийзависимая гипертензия. В то же время возникают осложнения, которые при естественном течении уремии не наблюдаются или наблюдаются редко - тампонада сердца (о которой можно думать при резком снижении АД, развитии правожелудочковой недостаточности), периферическая нейропатия (первым признаком может быть болезненное чувство жжения в руках и ногах, вслед за чем появляются онемение и слабость). Поражение костей - уремическая остео дистрофия (фиброзирующий остеит и/или остеомаляция) также чаще развивается у больных, находящихся на лечении гемодиализом.

Диагноз, дифференциальный диагноз.

Решающее значение в диагностике ХПН принадлежит лабораторным методам. Наиболее информативны и просты по выполнению следующие два показателя функционального состояния почек: *уровень креатинина в крови и относительная плотность мочи*. Значения последней 1018 и выше свидетельствуют о сохранении прежде всего нарушающейся концентрационной функции почек.

При обычном приеме пищи и жидкости (1,5-2 л) относительная плотность мочи у здорового человека в пробе по Зимницкому колеблется между 1010-1025. При выраженной ХПН плотность мочи не превышает 1004-1011, даже если суточное количество мочи снижается до 400-500 мл. При далеко зашедшем сморщивании почек плотность мочи может оставаться постоянно в пределах 1003-1005. Снижение относительной плотности мочи обусловлено в первую очередь снижением выведения мочевины до 1-2 г/сут (в норме 15-40 г/сут) и креатинина до 0,24-0,12 г (при норме 1-2 г/сут). Следует учитывать, что присутствие сахара и/или белка в моче может увеличивать ее плотность: каждый 1 % сахара на 0,004 и 3 г белка на 1 л - на 0,001.

Надежные показатели функциональной способности почек - уровень креатинина сыворотки в крови и величина КФ. Содержание креатинина в сыворотке мало зависит от таких экстраренальных факторов, как характер питания, степень белкового катаболизма, на которые быстро реагирует уровень мочевины и остаточного азота.

В норме величина КФ составляет 80 - 130 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови - 0,08-0,13 ммоль/л (44-115 мкмоль/л).

Хотя *содержание мочевины в крови* подвержено влиянию экстраренальных факторов и не так точно отражает состояние почечной функции, как креатинин, определение ее концентрации широко распространено в клинической практике. При перегрузке белковой пищей содержание мочевины в крови может повышаться и при вполне здоровых почках, но это повышение не бывает значительным и продолжительным. Выраженное повышение уровня мочевины наблюдается при белковом катаболизме, вызванном инфекциями, тяжелой операцией, ожогами. Оно происходит при нормальном или незначительно повышенном уровне креатинина. Увеличение концентрации мочевины в крови в отсутствие почечной патологии может иметь место также при ограничении потребления жидкости или обезвоживании в результате рвоты, поноса. При снижении почечной функции стойкое увеличение концентрации мочевины в крови, как и креатинина, наблюдается при падении КФ ниже 40 % от нормы.

Дифференциальный диагноз ХПН проводится в следующих ситуациях: 1) при оценке состояния больного, страдающего заболеванием почек и 2) при установлении ранее нераспознанного латентно протекающего заболевания почек у больного, впервые обратившегося врачу лишь при появлении признаков уремии.

Первая ситуация более часта. Установить наличие почечной недостаточности можно уже при первом контакте с больным на основании *расспроса* (активное выявление никтурии, полиурии, жалоб на кожный зуд, кровоточивость, диспепсии) и осмотра (цвет кожи, ее сухость, расчесы, «синяки», шум трения перикарда, характерный запах изо рта). Выявление анемии и низкой относительной плотности мочи подтверждает диагноз, так же как и обнаружение азотемии.

В этой ситуации трудности могут возникать при отграничении необратимой ХПН от преходящей почечной недостаточности, вызванной обострением заболеваний почек, активностью почечного процесса. Перечисленные выше жалобы (за исключением кровоточивости), шум трения перикарда, анемия свидетельствуют скорее о ТПН – терминальной почечной недостаточности (при пиелонефрите и СКВ анемия может быть признаком самой болезни). Значительное уменьшение размеров почек (обзорный снимок, томограмма, УЗИ) свидетельствует о ТПН.

Нормальные размеры почек при нарастающей ХПН позволяют думать об обострении патологического процесса в почках, при настойчивом лечении которого еще можно добиться

улучшения почечной функции.

При ХПН на почве амилоидоза и поликистоза почек уменьшения размеров, как правило, не бывает в отличие от гломерулонефрита и пиелонефрита.

Весьма чувствительный метод раннего выявления снижения функции почек - радионуклидная ренография. При ХПН кривые выглядят плоскими и вытянутыми. Исследование не требует специальной подготовки больных и не оказывает лучевого воздействия.

Следует помнить, что при ХПН возможны периоды резкого снижения функции почек, связанные не с активностью процесса, а с влиянием интеркуррентной инфекции, падением АД, присоединением лекарственного поражения (интерстициальный нефрит, сосочковый некроз), развитием тромбоза сосудов почек.

Установление диагноза ХПН у больного без анамнестических указаний на заболевание почек иногда значительно запаздывает. Это бывает в тех случаях, когда заболевание почек протекает длительно бессимптомно, и больной обращается впервые к врачу лишь при появлении уремической интоксикации, по поводу диспепсий, гипертензии, боли в суставах, кровотечений. Основная задача врача в этой ситуации - подумать о возможности ХПН с последующим относительно несложным подтверждением диагноза.

Лечение.

Основная задача заключается в поддержании гомеостаза и замедлении прогрессирования поражения почек, улучшении субъективного состояния больного. У больных с ХПН при клубочковой фильтрации, составляющей 36-40 мл/мин, улучшение состояния достигается консервативными методами, которые предусматривают: 1) адекватный прием жидкости; 2) регуляцию введения натрия и калия; 3) уменьшение образования и задержки конечных продуктов белкового обмена; 4) коррекцию ацидоза; 5) гипотензивную терапию; 6) лечение анемии; 7) борьбу с инфекционными осложнениями.

При клубочковой фильтрации меньших величин (терминальная стадия ХПН) все указанные мероприятия также осуществляются, однако имеется различие в питьевом режиме и назначении белка. Кроме того, возможно проведение более активного лечения (гемодиализ, пересадка почки).

Адекватный прием жидкости определяется уровнем креатининемии.

При уровне креатининемии более 0,4 ммоль/л, но не выше 1,5 ммоль/л (величина клубочковой фильтрации 40 мл/мин, но не ниже 10 мл/мин) больной принимает такое количество жидкости, которое обеспечивает суточный диурез 2-3 л. Такой диурез позволяет уменьшить реабсорбцию шлаков и способствует максимальному их выведению. При наличии рвоты, поноса жидкость следует вводить внутривенно. При клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин прием жидкости корректируют с учетом диуреза: суточный прием жидкости равен количеству выделенной мочи за предыдущий день плюс 300—500 мл.

Регуляция введения натрия и калия осуществляется в соответствии с данными клинического обследования больного. Прием натрия больным с ХПН без отеков и АГ не следует ограничивать. Ограничивают прием хлорида натрия до 3-5 г/сут только больным ХПН с наличием отеков и выраженной гипертензии.

При умеренной гиперкалиемии необходимо сократить в пище продукты, содержащие калий; не следует назначать калийсберегающие мочегонные средства (спиронолактон или верошпирон, триампур). Внутривенно вводят 5 % раствор глюкозы (500 мл) с 8 ЕД инсулина.

Для уменьшения образования и задержки конечных продуктов белкового обмена на ранних стадиях ХПН при клубочковой фильтрации около 40 мл/мин рекомендуется умеренное ограничение белка (0,8-1 г на 1 кг массы тела, т.е. 50-60 г/сут), при этом 40 г белка должно быть животного происхождения. При величине клубочковой фильтрации 20-30 мл/мин суточное количество белка составляет 40 г (0,5-0,6 г на 1 кг массы тела); 30 г белка должно быть животного происхождения. Если клубочковая фильтрация до 10 мл/мин и ниже, то прием белка должен

быть ограничен до 20 г/сут (0,25-0,3 г на 1 кг массы тела), причем весь белок должен быть полноценным, в сочетании с высокой энергетической ценностью пищи и дополнительным приемом витаминов.

Перспективным является применение наряду с малобелковой диетой так называемых сорбентов - веществ, связывающих и выводящих азотистые вещества. В качестве сорбентов применяют оксигеллюлозу, окисленный крахмал, активированный уголь. Так, применение внутрь активированного угля в дозе 90-120 г/сут через 1 мес лечения снижает креатинин крови на 0,3 ммоль/л и улучшает общее состояние. Новый сорбент - энтеросорбент, изготавливаемый на основе ионообменных смол, весьма эффективен. Однако сорбенты противопоказаны больным с желудочно-кишечными кровотечениями; при их приеме могут развиваться запоры, у некоторых больных усиливаются тошнота и рвота.

Для коррекции ацидоза назначают гидрокарбонат натрия по 3-9 г в сутки или 300-500 мл 3-5 % раствора внутривенно.

Гипотензивная терапия предотвращает прогрессирование ХПН. Следует ограничивать натрий, назначать натрийуретики - фуросемид или дихлотиазид (гипотиазид). Из гипотензивных препаратов на ранних стадиях ХПН рекомендуется назначать блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, адalat, верапамил), β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бетаксолол), ингибиторы АПФ - эналаприл (2,5-20 мг), рамиприл (2,5-5 мг), каптоприл (12,5-50 мг). Однако при повышении уровня креатинина плазмы более 353,6 мкмоль/л (норма 44-115 мкмоль/л) ингибиторы АПФ применять не следует.

Для лечения анемии назначают препараты железа (драже «Ферроплекс» и др.). Андрогенные препараты (тестостерона пропионат, раствор «Тетрастерон», или «Сустанон-250») активируют выработку эритропоэтина.

Весьма эффективно применение рекомбинантного эритропоэтина (препараты, назначаемые в виде инъекций, - «рекормон» и «эпрекс»),

Борьба с инфекционными осложнениями является важной задачей. У больных с ХПН в связи со значительным угнетением иммунитета часты инфекционные осложнения (пневмонии, инфекции мочевых путей), приводящие к значительному снижению функции почек. Следует

применять антибиотики, не оказывающие нефротоксического действия: пенициллин, оксациллин, метициллин, эритромицин в обычных дозах.

В терминальной стадии ХПН возможно проведение хронического гемодиализа - метода, с помощью которого осуществляется внепочечное очищение крови. Метод основан на диффузии через полупроницаемую мембрану веществ, задерживающихся в крови при уремии. Сеансы гемодиализа продолжительностью 5 ч проводят обычно 3 раза в неделю.

Показания к проведению гемодиализа: 1) величина клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин; 2) стабильное снижение суточного диуреза ниже 700 мл; 3) повышение уровня креатинина крови более 1,2 ммоль/л; 4) увеличение содержания калия в сыворотке крови более 7 ммоль/л (норма 3,4-5,3 ммоль/л); 5) симптомы начинающегося перикардита, энцефалопатии и нейропатии.

К другим методам лечения ХПН относятся трансплантация почек и перитонеальный гемодиализ.

Прогноз. На ранних стадиях ХПН больные трудоспособны, однако рост нарушений функции почек приводит к инвалидности. Введение программного гемодиализа и трансплантации почки сделало прогноз более благоприятным.

Профилактика. С целью профилактики тщательно проводят лечение заболеваний, потенциально ведущих к развитию ХПН.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИДРОМ

Нефротический синдром (НС) - это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий высокую протеинурию, нарушение белкового, липидного, водно-

электролитного обмена с гипопроteinемией (гипоальбуминемией), диспротеинемией, гиперлипидемией, значительными отеками.

НС - это истинное проявление почечной патологии, т.к. отражает поражение собственно почек в отличие от других признаков считающихся «почечными» (напр., протеинурия из-за большого количества форменных элементов в моче при цистите или опухолях мочевого пузыря).

Морфологическую основу НС составляют в большинстве наблюдений два типа почечных изменений - амилоидоз или встречающиеся чаще различные варианты гломерулярных поражений (от минимальных, улавливаемых лишь при электронно-микроскопическом исследовании, до различных вариантов гломерулонефрита, включая фибропластический). Так, при периодической болезни НС почти в 100% случаев обусловлен амилоидозом, при системной красной волчанке (СКВ) - основу НС всегда составляет гломерулонефрит, при ревматоидном артрите (РА) - чаще развивается амилоидоз с нефротическим синдромом, реже гломерулонефрит, при подостром бактериальном эндокардите (ПБЭ) - гломерулонефрит и амилоидоз встречаются приблизительно одинаково.

Этиология. Уникальность НС в том, что он остается единой маской многих очень несхожих между собой заболеваний. По происхождению различают первичный и вторичный нефротический синдром.

Первичный НС является следствием первичных заболеваний почек, среди которых первое место принадлежит гломерулонефриту как самостоятельному заболеванию почек в его различных морфологических вариантах (Г. П. Шульцев, 1975; Л. Р. Полянцева, 1983). На долю острого и хронического гломерулонефрита приходится от 70 до 80 % и более всех случаев нефротического синдрома (Н. А. Ратнер, 1971; А. Я. Ярошевский, 1971; А. С. Чиж, 1974 и др.).

Вторичный нефротический синдром является следствием многих заболеваний, при которых почки вовлекаются в патологический процесс вторично. Это амилоидоз почек, сахарный диабет (диабетический гломерулосклероз), нефропатия беременных; такие хронические инфекции, как туберкулез, сифилис, малярия; диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит), узелковый периартериит, затяжной септический эндокардит, периодическая болезнь, различные аллергические заболевания, геморрагический васкулит, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, отравления тяжелыми металлами (ртуть, золото, свинец), тромбоз почечных вен и нижней полой вены, опухоли почек и других органов; укусы змей и пчел, медикаментозные поражения почек (препараты ртути, золота, D-пеницилламин и др.) и ряд других заболеваний и патологических состояний.

Патогенез. Наиболее распространена и обоснована иммунологическая концепция патогенеза нефротического синдрома. В пользу данной концепции свидетельствуют такие факты, как возможность получения нефротического синдрома у здоровых животных путем введения им нефротоксической сыворотки; возникновение его у людей с повышенной чувствительностью к некоторым лекарственным препаратам, к пыльце растений; большая частота развития этого синдрома у больных с заболеваниями аутоиммунного генеза (СКВ, узелковый периартериит и др.) и положительный эффект иммуно-депрессантной терапии (глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты). При этом иммунные комплексы могут образовываться в крови в результате взаимодействия антител с антигенами как экзогенного (бактериальные, вирусные, пищевые, медикаментозные, пыльца растений и др.), так и эндогенного (ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, криоглобулины, белки опухолей и др.) происхождения, с участием комплемента сыворотки крови. В других случаях иммунные комплексы образуются вследствие выработки антител к веществу базальных мембран клубочковых капилляров. Осаждаясь на базальных мембранах клубочковых капилляров либо образуясь непосредственно на них, иммунные комплексы вызывают повреждение базальных мембран, нарушение их структуры и повышение проницаемости. Степень повреждения

структуры почек (в частности, базальных мембран почечных клубочков) зависит от концентрации иммунных комплексов, их состава и продолжительности воздействия.

Кроме того, иммунные механизмы активируют гуморальные и клеточные звенья воспалительной реакции с освобождением лизосомальных ферментов, образованием гистамина, серотонина, что приводит не только к повышению проницаемости базальных мембран, но и к нарушению микроциркуляции в клубочковых капиллярах, процессов фибринолиза и свертывающей способности крови с развитием внутрисосудистой коагуляции.

Патофизиология многих признаков нефротического синдрома изучена хорошо. Общим для большинства форм нефротического синдрома является повышение клубочковой проницаемости для белков, обусловленное основным патологическим процессом и приводящее к альбуминурии. Кроме того, при некоторых заболеваниях происходит повышенная потеря с мочой более крупных белков. Когда скорость потерь альбумина превышает интенсивность его синтеза, развивается гипоальбуминемия. Это снижает онкотическое давление и способствует перемещению жидкости в ткани. Образовавшаяся в итоге гиповолемия стимулирует повышенную секрецию ренина, альдостерона и антидиуретического гормона. Эти изменения способствуют задержке натрия и воды, следствием чего является олигурия и низкая концентрация натрия в моче. Поэтому натрий и вода поступают в ткани, содействуя этим увеличению отеков. Гипоальбуминемия способствует увеличению образования липопротеидов. Общий уровень в плазме липидов, холестерина и фосфолипидов повышен постоянно, при этом их уровень пропорционален гипоальбуминемии.

Клиническая картина

Хотя при НС в большинстве случаев отсутствуют артериальная гипертензия, гематурия, длительно сохраняется хорошая клубочковая фильтрация все же в большинстве случаев болезнь обычно прогрессирует с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), что диктует необходимость раннего выявления НС.

Важный клинический признак НС - это отеки, которые по своему происхождению являются гипопроотеинемическими, им свойственны все характерные черты почечных отеков. Они обычно наиболее выражены по утрам на лице, под глазами, а также за медиальной лодыжкой, отеки нарастают постепенно, иногда внезапно, в последующем отеки могут периодически то уменьшаться, то значительно увеличиваться. При прогрессировании достигают степени анасарки с водянкой полостей (асцит, гидроторакс, гидроперикард). Хотя возможны и скрытые отеки (задержка 6-7,5 литров жидкости может быть незаметной для больного и окружающих), для их обнаружения необходимо систематическое взвешивание больного. Вообще, НС без отеков практически не встречается. Указанная отечность сочетается с бледностью, а также со скудностью мимики (амимичность).

При клиническом осмотре больных можно найти симптомы, являющиеся маркерами состояний, повлекших за собой НС (сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, РА, аллергозы, сепсис, тромбозы и т.д.), выявить наличие пиодермии, фурункулеза, дисбактериоза (в частности, кандидоза), т.к. ввиду снижения специфической и неспецифической иммунной реактивности больные НС склонны к инфекционным осложнениям. Необходимо определить и границы печени, т.к. сравнительно часто наблюдается гепатомегалия, выраженная в той или иной степени.

Лабораторные данные

В типичных случаях распознавание нефротических состояний не вызывает затруднений. Лабораторные сдвиги типичны и неповторимы.

Мочевой симптом: протеинурия колеблется от 3, 5 г. до 20 г., иногда даже до 40-50 г/сутки. При электрофорезе белков мочи определяется преобладание альбуминов, глобулиновые фракции отсутствуют или их количество небольшое.

Протеинурия большей частью селективная, т.е. отношение процентного содержания альбуминов в моче к процентному содержанию их в плазме больше 2.

Относительная плотность мочи высокая. В осадке много цилиндров преимущественно гиалиновых, но так же восковидных (длительное пребывание большого количества белка в просвете канальцев) и зернистых, клеток жироперерожденного эпителия, двояко - преломляющих липидов. Наблюдающаяся иногда лейкоцитурия чаще связана с присоединением вторичной инфекции.

Количество эритроцитов в осадке мочи зависит от характера основного заболевания (так, при идиопатическом нефротическом синдроме гематурии обычно не бывает, а при хроническом гломерулонефрите - макрогематурия, которая чаще может быть обнаружена лишь при помощи количественного исследования осадка).

Гипопротеинемический симптом: общий белок сыворотки крови может снижаться до 40-30 г/л.

Диспротеинемический симптом: количество альбуминов - ниже 435 ммоль/л (норма 624), А/Г коэффициент ниже 1, 2.

Гиперлипидемический симптом: уровень холестерина может достигнуть 26 ммоль/л и более.

Активность холинэстеразы, аспартат-аминотрансферазы в крови повышается, а молочной фосфатазы и аланин-аминотрансферазы остается нормальной.

Со стороны свертывающей системы крови наблюдается тенденция к гиперкоагуляции, снижению фибринолитической активности (это обуславливает склонность к тромбозу вен).

Содержание мочевины и креатинина крови может быть увеличено.

Диагностика НС

Выявление НС не вызывает каких-либо трудностей, поскольку его основное клиническое проявление - отеки, обнаружить просто, часто задержка жидкости сопровождается олигурией. При небольших отеках может оказаться полезной «волдырная проба» Олдрича (при выраженной склонности к нефротическим отекам вводимый внутривенно изотонический раствор натрия хлорида 0,2 мл рассасывается через 1-2 мин, вместо 40-50 мин в N). Эта проба позволяет выявить «отечную готовность» подкожной клетчатки при формировании НС.

Раннее применение мочегонных средств, а также развитие ХПН могут значительно уменьшить выраженность этих признаков НС.

Так как основное условие развития всех симптомов НС - потеря белка почками, величина суточной протеинурии служит ведущим показателем, на который опирается диагноз НС. Только при значительной суточной протеинурии (3,5 грамма и более) возможно развитие всех других признаков НС - гипопротеинемии (особенно гипоальбуминемии), гиперлипидемии (прежде всего гиперхолестеринемии). Одновременно обычно выявляются увеличение СОЭ, гипер- α_2 -глобулинемия, изменения показателей свертывания крови (в первую очередь - гиперфибриногенемия).

Важен динамический контроль за величиной суточной протеинурии (ее нарастание), уровнем альбумина крови (снижение), глобулинов и холестерина, СОЭ, фибриногена (повышение).

Дифференциальный диагноз

Как уже отмечалось, лежащее в основе НС повреждение нефрона, прежде всего клубочка реализуется двумя процессами - нефритом и амилоидозом. Поэтому, очень важно уметь отличить эти два состояния, а в случае нефрита попытаться установить его морфологический вариант, для определения выбора активного лечения (преднизолон, цитостатики). С другой стороны, необходимо установить этиологию нефротического синдрома, что важно для соответствующей рациональной терапии и общей оценки прогноза.

Об амилоидозе почек можно думать при наличии заболеваний, которым более свойственно развитие

амилоидоза с обнаруженным НС, имеющим непрерывно прогрессирующий вариант течения (появившись, стойко сохраняется). Сочетание НС с гепато- и спленомегалией, синдромом нарушения всасывания в кишечнике, развитие ХПН при сохранении высокой протеинурии и др. признаков НС, выявление гиперфибриногенемии, выраженное уменьшение Т и В лимфоцитов, еще более убеждает в правильности диагноза.

Верификация диагноза - биопсия почки, которую в ряде случаев можно заменить биопсией слизистой оболочки прямой кишки или ткани десны.

Вообще, диагностика, как и при всех заболеваниях, в данном случае тоже базируется на данных анамнеза, клинической картины, параклинических исследований; в сомнительных случаях - биопсия.

Частная дифференциальная диагностика:

1. Нефротический синдром при СКВ встречается в 10-30% и чаще бывает у женщин молодого возраста. Его особенности: раннее присоединение артериальной гипертензии (АГ) и быстрое развитие почечной недостаточности, относительно невысокая гиперхолестеринемия, преобладание в моче альфа-2 и гаммаглобулинов, выраженность анемии и лейкопении. Большое значение - наличию других симптомов СКВ: кожных проявлений, артралгии, пневмонита, лимфопатии, кардита, поражение ЦНС, лихорадка, в крови наличие LE-клетки, антинуклеарного фактора, антител к нативной ДНК, феномен «розетки».
2. Сахарный диабет во многих случаях приводит к развитию диабетического гломерулосклероза, вторая стадия которого проявляется в той или иной степени выраженным нефротическим синдромом. НС обычно сопровождается АГ, снижением либо исчезновением гликозурии и снижением гипергликемии. Как правило, диагностика его при наличии у больных других диабетических микроангиопатий (ретинопатии, ангиопатии нижних конечностей и др.) легка.
3. Тромбоз почечных вен приводит к развитию НС как при односторонней, так и при двусторонней локализации. Диагноз острого тромбоза вен почек при наличии флебита различной локализации (вен конечностей, таза, и т.д.) не представляет трудностей (бурное начало, боль в пояснице, гематурия). При медленном развитии тромбоза диагноз сложен, хотя успех лечения зависит от своевременной диагностики.
4. Если в качестве причины НС заподозрена гипернефрома (наличие выраженной гематурии, прощупываемой опухоли, метастазов, эритремии и др. симптомов) должно быть проведено тщательное урологическое исследование.
5. НС при геморрагическом васкулите (болезнь Шенлейна-Геноха), характеризуется преимущественным развитием у молодых мужчин, наличием типичных симметричных высыпаний, чаще на голенях, а также других участках кожи, абдоминальных болей с меленой, суставного синдрома с вовлечением крупных суставов. Нередко течение острое.
6. НС как проявление героиновой нефропатии (нефрит наркоманов) отличается значительной выраженностью признаков, нередко сочетается с гематурией и обычно имеет неблагоприятный прогноз (быстро присоединяется ХПН). В связи с высоким риском инфекционных осложнений у наркоманов поражение почек с НС может быть обусловлено нефритом в рамках острого сепсиса или подострого инфекционного эндокардита с обратным развитием при антибактериальной терапии.

Лечение НС

Этиологический принцип - обязательное устранение причинного фактора, затем воздействие на механизмы патогенеза и на основные клинические синдромы.

Все больные с НС нуждаются в госпитализации, если возможно - в специализированное нефрологическое отделение для уточнения генеза НС, выбора и

проведения наиболее рационального метода лечения. Независимо от причины возникновения НС всем больным назначается постельный режим, диета с ограничением поваренной соли и жидкости, симптоматические средства (диуретики, антигистаминные средства, препараты кальция, аскорбиновая кислота, рутин, при необходимости антибиотики, сердечные). Диуретическую терапию при НС надо проводить осторожно, т.к. форсированный диурез может вызвать гиповолемический коллапс, только при отсутствии гиповолемии показано лечение мочегонными средствами. В связи с иммуновоспалительным генезом НС в настоящее время для его лечения широко используются методы и средства иммунодепрессивной терапии, к числу которых относятся глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон и его аналоги), цитостатические препараты (имуран, азатиоприн, лейкеран, циклофосфамид и др.), антикоагулянты прямого (гепарин) и непрямого (фенилин, пелентан, омефин и др.) действия. Используются также, хотя они и менее эффективны, противовоспалительные средства (индометацин, метиндол, вольтарен, бруфен) и антиагреганты (курантил, дипиридамо, персантин).

Вопросы диетотерапии, характеристика механизма действия упомянутых средств патогенетической терапии, дозировка, продолжительность основного курса лечения в условиях стационара и поддерживающей терапии в условиях поликлиники, оценка эффективности этого вида терапии, возможные побочные действия подробно изложены при описании лечения острого и хронического гломерулонефрита. К этому можно лишь добавить, что стероидная терапия наиболее показана при чистом, идиопатическом НС, а также при НС, обусловленном лекарственным поражением почек, системной красной волчанкой и диффузным гломерулонефритом. В то же время назначение глюкокортикостероидных гормонов неэффективно и не показано больным с нефротическим синдромом при диабетическом гломерулосклерозе, опухолях почек, туберкулезе, сифилисе, амилоидозе почек, а также при сочетании НС с гипертензией (смешанная форма гломерулонефрита). Недостаточно эффективны глюкокортикостероиды при НС у больных геморрагическим васкулитом и узелковым периартериитом.

Цитостатики назначаются больным при наличии противопоказаний к стероидной терапии или при отсутствии эффекта от нее. Хороший терапевтический эффект дает лечение цитостатиками узелкового периартериита и синдрома Вегенера, сопровождающихся НС (И. Е. Тареева и др., 1977). Эти препараты (особенно в сочетании со стероидными гормонами и антикоагулянтами) показаны при смешанной форме хронического гломерулонефрита, у больных с синдромом Гудпасчера, волчаночным нефритом, подострым гломерулонефритом и при некоторых других заболеваниях, сопровождающихся НС.

При тяжелом течении НС, отсутствии эффекта от комплексной патогенетической терапии используются плазмаферез, гемосорбция, «пульс-терапия» глюкокортикостероидами и цитостатиками. Кроме того, при нефротическом кризе в целях восполнения объема циркулирующей крови и для борьбы с гиповолемией внутривенно вливают реополиглюкин, декстраны, гемодез, белковые растворы (до 600-800 мл в сутки), назначают антикининовые препараты (пармидин по 0,5 г 4 раза в день), антигистаминные средства, антибиотики.

После стационарного лечения в условиях поликлиники длительное время должна проводиться поддерживающая патогенетическая терапия. Продолжительность ее и дозы лекарственных препаратов, возможные их сочетания зависят от нозологической формы заболевания, течения НС и других факторов и должны указываться в выписке из истории болезни. Лечение необходимо проводить под тщательным контролем, с обязательным выполнением необходимого объема клинико-лабораторных методов исследования (общий анализ крови, мочи, сахар крови, мочевины и др.) в динамике.

Существенное место в комплексной терапии больных с НС занимает санаторно-курортное лечение на климатических курортах (Байрам-Али, Ситораи-Махи-Хаса, в период ремиссии - на Южном берегу Крыма). Показания и противопоказания к направлению на санаторное лечение зависят от основного заболевания, следствием которого является

нефротический синдром, и состояния функции почек.

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

Амилоидоз - это заболевание, связанное со сложным нарушением белково-углеводного обмена, в результате чего образуется новое для организма вещество (амилоид), которое откладывается в органах и нарушает их функции.

Амилоидоз почек - проявление общего амилоидоза, отложение во всех структурных элементах почечной ткани (клубочках, канальцах, интерстиции, сосудах) амилоида, что приводит к нарушению функции почек и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

Амилоидоз впервые описан Рокитанским, а своим названием обязан Вирхову, который на основании характерного подкрашивания йодом, решил, что образующиеся массы имеют углеводную природу - «подобны крахмалу». Однако через несколько лет Фридрайх и Кекуле на основании химического анализа доказали белковую природу амилоида.

Амилоид - комплексное соединение, состоящее из следующих компонентов: 1) белка, образующего фибриллы (F-компонент); 2) плазменного компонента (Р-компонент), представляющего собой гликопротеиды плазмы; 3) так называемых гематогенных добавок: альбуминов, глобулинов, фибрина, циркулирующих иммунных комплексов и пр.

В настоящее время физико-химические свойства этого вещества достаточно хорошо изучены и доказано, что он является далеко неоднородным веществом при разных формах амилоидоза, выделено не менее 8 вариантов амилоида, каждый из которых имеет свой вероятный предшественник, свои места отложения и клинические проявления (табл. 1).

Таблица 1. Классификация амилоидоза

Вероятный предшественник амилоидного белка	Название амилоидного белка	Клиническая терминология	Химическая характеристика	Преимущественные клинические проявления	Лабораторные выявления
Легкие цепи иммуноглобулинов (л- или к-цепи с соотношением 3:1)	AL	Первичный амилоидоз и при миеломе	Гомогенный с вариациями областей иммуноглобулинов легких цепей	Генерализованный процесс с преимущественным поражением сердца, реже почек, костей и ЖКТ	Иммунофиксация при электрофорезе мочи, сыворотки или костного мозга с иммунохимической окраской для л- или к-легких цепей
SAA (сывороточный амилоидный альбумин)	AA	Вторичный амилоидоз, периодическая болезнь	Протеин AA с новой последовательностью аминокислот	Генерализованный процесс с преимущественным поражением почек	Повышение в сыворотке концентрации белка амилоида А, иммунохимическая окраска тканей на AA протеин
Преальбумин или г-белок	AF	Наследственный амилоидоз с полинейропатией (португальский тип) и другие	Преальбумин	Нейропатия, преимущественно нижних конечностей	Генетическое исследование в специальных центрах
Преальбумин	AS	Сенильный мозговой или сердечный амилоидоз	Преальбумин	Поражение сердца, деменция и часто вовлечение в процесс поджелудочной	

				железы	
Неизвестен	AE	Эндокринно-ассоциативный амилоидоз (при раке щитовидной железы и т.д.)	Кальцитонин	Основное заболевание	
Неизвестен	AD	Кожный	-	Поражение кожи	
B2-микроглобулин	АН	Синдром запястного канала	-	При гемодиализе, особенно у лиц пожилого возраста, при использовании купрофановых и целлюлозных мембран и плохой очистки воды при длительном диализе – более 10 лет, синдром запястного канала	

Как следует из таблицы 1 в настоящее время различают AL-амилоид (A-amyllum - амилоид, L- light - легкий), который выявляется при первичном амилоидозе и при миеломной болезни, по своей структуре состоит из легких цепей иммуноглобулинов. AA-амилоид - наиболее часто встречающийся вариант отложений, которые встречаются в сыворотке крови при воспалительных процессах, ревматоидном артрите, опухолях и даже беременности. Показано, что SAA-белок синтезируется гепатоцитами. Существует несколько изомеров SAA-белка.

AF-амилоид (F-family-семья) - образуется при наследственных формах амилоидоза, протекающих главным образом с нефропатией. Предполагается, что его предшественником является одна из форм преальбумина. Он же выявляется и при периодической болезни.

AS- амилоид - (S - senile - старческий) - выявляется у лиц пожилого возраста, его предшественником является один из вариантов преальбумин.

AE-амилоид - (E- endocrinology - эндокринный) - вариант амилоидоза, развивающийся при некоторых патологиях эндокринных органов. Его предшественник неизвестен.

AD - амилоид (D- derma - кожный) - форма амилоидоза, характеризующаяся преимущественным поражением кожи.

АН - амилоид - (H - hemodialysis - гемодиализ) - форма амилоидоза, развивающаяся у больных, длительно находящихся на гемодиализе (синдром запястного канала).

Этиология и патогенез

У большинства больных амилоидоз развивается как «вторичная болезнь» (Е.М. Тареев) на фоне прежде всего длительных нагноительных процессов, новообразований и хронических инфекций, это - вторичный амилоидоз (AA).

Ниже перечислены заболевания, предрасполагающие к развитию амилоидоза:

1. Хронические воспалительные заболевания: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Сьегрена, синдром Рейтера, болезнь Виппле, воспаление кишечника, системная красная волчанка (редко).
2. Хронические инфекционные болезни: туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазы легких, лепра, сифилис, злоупотребление героином с хроническим нагноением.
3. Опухоли: множественная миелома, лимфогранулема, рак почки, рак щитовидной железы, макроглобулинемия Вальденстрема.

Патогенез амилоидоза достаточно сложен и не является однотипным для всех форм

заболеваний.

Выявляют по крайней мере 4 основных механизма развития данной патологии. Придается значение диспротеинозу, то есть резкому нарушению белкового обмена и изменению соотношения отдельных фракций, в частности, появлению аномальных белков - парапротеинов. Существуют также указания на определенные биохимические и иммунологические сдвиги (в частности, изменение уровня Π -1), происходящие перед развитием амилоидоза.

Так называемый вторичный АА-амилоидоз развивается в зависимости от основного заболевания. Происходит активация мононуклеарных фагоцитов, что сопровождается выделением интерлейкина 1, который нарушает нормальный синтез острофазовых белков (SAA) гепатоцитами. В результате отмечается резкое повышение в сыворотке крови SAA белков. Вследствие неполного протеолитического расщепления SAA - белков в крови появляются АА-пептиды. После этого на поверхности макрофагов под влиянием мембраносвязывающих ферментов. Обязательным условием данного процесса является активация синтеза амилоидускоряющего фактора клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Ниже приведена суммарная схема развития амилоидоза (Н.А. Мухин, 1995).

Стимулирующий фактор, генетический дефект →→→ Образование предшественников амилоидоза →→→ Выведение из организма →→→ Нарушение выведения из организма →→→ Образование фибрилл амилоида

Клиническая картина

Общая классификация амилоидоза представлена в таблице 2. Приводится клиническая классификация амилоидоза с учетом стадии развития болезни, фазы клинических проявлений и течения процесса. Наиболее применима она к вторичной форме амилоидоза.

Таблица 2

Клиническая классификация АА-амилоидоза с поражением почек

Стадия	Фаза	Течение
Начальная	Протеинурическая	Медленно прогрессирующее
Клинических проявлений	Нефротическая Отечно-протеинурическая гипертоническая (редко)	Быстро прогрессирующее рецидивирующее
Терминальная	ХПН	

Начальный период проявляется незначительной протеинурией, периодически эритроцитурией, которая нередко может быть обнаружена лишь при количественном исследовании осадка, незначительной диспротеинемией и гиперхолестеринемией.

Во втором периоде отчетливо выражена клиническая картина нефротического синдрома (тетрада): протеинурия - более 3,5 г белка в сутки, отеки, гипо- и диспротеинемия, гиперхолестеринемия.

Отеки резко выражены далеко не всегда, иногда они скрытые, т.е. проявляются лишь немотивированной прибавкой массы тела. Иногда этот период проявляется после острых интеркуррентных инфекций и если ранее не был прослежен протеинурический период амилоидоза, то диагностируется ошибочно острый гломерулонефрит.

В свое время считалось, что гипертензия при амилоидозе вообще не формируется. Не случайно Щерба (автор одной из классификаций) написал: «Вторая стадия - отечно-гипотоническая». Подчеркивая тем, что гипертензия развивается только когда формируется нефросклероз, что она связана с почечной недостаточностью. Позже Ратнер доказала, что приблизительно у 17% больных гипертензия бывает до развития почечной недостаточности.

Нефротическая стадия знаменует собой уже тяжелый этап развития амилоидоза. Необходимо отметить, что от начала заболевания до развития нефротического синдрома (НС) в среднем проходит от 5 до 8 лет, и что если НС в целом обратим при различных заболеваниях, но при амилоидозе этого достичь очень трудно. Вообще, НС как таковой имеет несколько клинических вариантов развития: НС как эпизод заболевания, НС как рецидивирующее состояние - то исчезает, то появляется вновь, непрерывно прогрессирующий НС, который, появившись, стойко сохраняется. При амилоидозе чаще других имеет место последний вариант. НС плохо купируется. Через 5 лет от начала его развития в живых остается меньше половины больных.

Следующий период - терминальный (азотемический, уремический или, как некоторые называют, стадия амилоидно-сморщенной почки). Здесь идет развитие почечной недостаточности. На этом этапе развития амилоидоза он отличается от такового при гломерулонефрите (ГН). При последнем нередко исчезают отеки, при амилоидозе этого практически не бывает. Почечная недостаточность формируется с сохраняющимся НС. Терминальный период вторичного амилоидоза почек характеризуется тем, что больные погибают рано, с гораздо большим числом внепочечных осложнений и при сравнительно более низком уровне креатинина, чем при гломерулонефрите. Больные гломерулонефритом могут жить при уровне креатинина выше 1 ммоль/л. Больные амилоидозом погибают раньше, чем концентрация креатинина достигает этого уровня. Вообще, продолжительность жизни больных с амилоидозом почек в среднем колеблется от 1 года до 3-х лет с момента установления диагноза. Лечение терминального периода амилоидоза довольно тяжелое. Даже если удастся справиться с недостаточностью функций самих почек, больные погибают от тех или иных осложнений: (тромбоз почечных вен, интеркуррентная инфекция, гнойный перитонит, проявление которого сопровождается резким увеличением асцита и т.д.). Через год от начала терминальной стадии в живых остаются примерно 30% пациентов.

Ниже будут разбираться отдельные формы амилоидоза, с учетом клинических и лабораторных показателей.

Первичный AL-амилоидоз (идиопатический) развивается без видимых причин и поражает различные органы и системы (сердце, почки, кишечник, печень, нервную систему). При множественном поражении органов говорят об идиопатическом системном (или генерализованном) амилоидозе. Однако в клинической картине превалирует поражение отдельных органов и систем, характерных для отдельных форм болезни.

Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин обычно пожилого возраста. Первые симптомы, заставляющие обратиться к врачу, сводятся к прогрессирующей общей слабости и быстрой утомляемости. Часто наблюдается лихорадка, уменьшение массы тела (все это свидетельствует уже о далеко зашедшем процессе).

Типично при этой патологии поражение сердца (70-80% больных) - кардиомегалия и проявления сердечной недостаточности, артериальное давление обычно снижено.

Изменения желудочно-кишечного тракта - практически у всех больных, что приводит к нарушению усвояемости пищи и как следствие ведет к потере массы тела.

Гепато- и спленомегалия встречаются приблизительно у 50% больных.

Вовлечение почек в патологический процесс наблюдается приблизительно у 20-70% больных. Это обычно проявляется протеинурией. Нефротический синдром развивается крайне редко.

Вторичный AA-амилоидоз (приобретенный) встречается наиболее часто.

Развивается как осложнение хронических инфекций, диффузных заболеваний соединительной ткани, злокачественных опухолей, а также парапротеинемических гемобластозов (прежде всего миеломной болезни).

Клиническая картина меняется от стадии процесса (табл. 2). В период протеинурической первой стадии заболевания, больной предъявляет жалобы только по поводу основного заболевания и только при периодических исследованиях мочи выявляется микропротеинурия, которая периодически нарастает, а затем вновь уменьшается или вообще исчезает. Характерно усиление протеинурии после различных перегрузок или простудных заболеваний. Это объясняется включением в кровоток пораженных клубочков. Функция почек при этом не изменяется. При объективном обследовании не находят никаких симптомов, характерных для заболевания почек. Важно отметить, что в этот период болезни отеки обычно отсутствуют. Артериальное давление также не изменено. Вторая стадия болезни характеризуется типичными симптомами, свойственными амилоидозу. В частности, именно в этот период у больных появляются отеки. Сначала они возникают эпизодически, а затем становятся постоянными. Отеки (по механизму гипопропротеинемические) локализуются на лице и туловище, достаточно быстро становятся массивными, позднее выявляется скопление жидкости в полостях. В этот период у больных диагностируется развернутый НС. При объективном исследовании, кроме отеков, выявляется выраженная бледность кожных покровов. Вследствие отечного синдрома лицо бывает амимично. Артериальное давление нормальное или снижено. Размеры сердца обычно несколько увеличены. При выраженном отложении амилоида в почках артериальное давление может повышаться, что является проявлением поражения клубочков. Хотя четкой связи между числом пораженных клубочков и уровнем артериального давления не выявляется. В этот период практически у всех больных отмечается увеличение печени и селезенки. Диурез сохраняется (по механизму - осмотический).

Последняя, терминальная, стадия амилоидоза характеризуется развитием азотемии и соответственно появлением интоксикации, характерной для хронической почечной недостаточности. Поэтому симптоматика зависит от степени азотемии. Отеки при этом сохраняются, хотя их выраженность несколько уменьшается. При этом у больных появляется жажда. Из-за уремической интоксикации появляется рвота, часто бывают поносы. При объективном исследовании - признаки сердечной недостаточности (тахикардия, одышка). Артериальное давление имеет тенденцию к повышению, что связано с тотальным поражением почечной паренхимы и сосудов. Отмечается увеличение почки и селезенки.

Течение АА-амилоидоза в значительной мере зависит от основного заболевания. В большинстве случаев болезнь медленно прогрессирует. Возможно бурное течение. Это в значительной степени зависит от основного заболевания. И при правильном его лечении на начальных этапах амилоидоза возможен даже его регресс. Однако такой вариант отмечается крайне редко. Обычно удается добиться только некоторого улучшения состояния и снижения протеинурии и отеков, то есть может наступить замедление прогрессирования процесса.

Длительность заболевания занимает от 2 до 10 лет. Наиболее долго тянется первый, протеинурический период болезни, когда возможно добиться замедления течения процесса. Обычно этот период продолжается от 2 до 4 лет. Продолжительность стадии выраженных проявлений около года, после чего развивается почечная недостаточность.

Наследственный АF-амилоидоз имеет различные формы, которые в нашей стране не встречаются. В России иногда выявляются случаи периодической болезни, которая обычно поражает людей армянской и реже еврейской и арабской национальностей. Заболевание носит наследственный характер и может встречаться у армян, даже всю жизнь проживших в северных широтах. Первые признаки болезни могут выявляться уже в детском возрасте и проявляться беспричинной лихорадкой и болями в животе. Могут отмечаться боли в суставах. Указанные симптомы сохраняются от нескольких дней до нескольких недель и далее сами проходят. В период ремиссии, которая продолжается от нескольких дней до

нескольких лет, больной чувствует себя вполне здоровым человеком. Никаких изменений при объективном исследовании при этом не отмечается. Затем все повторяется. Постепенно светлые промежутки уменьшаются, у больных могут появляться необъяснимые боли в грудной клетке. Через некоторое время выявляется протеинурия, которая достаточно быстро нарастает и через несколько месяцев, реже лет, развивается почечная недостаточность. В этот период могут появляться отеки, и даже нефротический синдром. При появлении азотемии почечная недостаточность быстро прогрессирует.

В зависимости от преобладания клинических синдромов выделяют следующие варианты - абдоминальный, торакальный, суставный и лихорадочный. Но завершающим этапом является поражение почек и почечная недостаточность. Однако данное деление весьма условно, так как в разные периоды может отмечаться смена клинической картины.

Течение заболевания всегда прогрессирующее. Морфологически установлено, что амилоид при периодической болезни всегда откладывается периретикулярно, преимущественно в почках и селезенке. В то же время печень и кишечник поражаются относительно редко.

Старческий AS-амилоидоз - результат инволютивных нарушений обмена белка и возрастной атрофии тканей.

Установлено, что амилоидное отложение, прежде всего, обнаруживается в сердце. При изучении особенностей старческого амилоидоза выяснилось, что наиболее часто амилоидные массы выявляются в сосудах мозга, сердца и поджелудочной железы. Это дало основание высказать предположение, что многие болезни лиц пожилого возраста связаны с прогрессирующим амилоидозом [Schwartz Ph., 1970]. Более того, установлена зависимость между старческим слабоумием и выраженностью амилоидоза. Поражение почек при старческом амилоидозе встречается относительно редко.

Эндокринно-ассоциированный АЕ-амилоидоз встречается крайне редко, обычно выявляется при раке щитовидной железы.

Синдром запястного канала встречается наиболее часто при АН-амилоидозе у диализных больных. При этом амилоидные массы откладываются в связочном аппарате костей рук, наиболее часто в поперечной связке и сдавливают медиальный первичный ствол. Синдром обычно двусторонний и склонен к прогрессированию. Клинически развиваются боли, усиливающиеся ночью.

Остеопатии характеризуются поражением костей с развитием патологических переломов. Рентгенологически выявляется поражение костей кистей (наиболее типичны субхондральные переломы в костях запястья, предплюсны, эмфизах плечевых, бедренных и дистальных головках лучевых и малоберцовых костей).

Кожный AD-амилоидоз характеризуется специфическим отложением на коже.

Лабораторная диагностика

Главным и основным подтверждением диагноза является морфологическое исследование пораженного органа или ткани. Классически используют биопсию почек, которую иногда можно заменить биопсией слизистой оболочки десны и прямой кишки (биопсию слизистой оболочки десны рекомендуют при далеко зашедшем процессе, а прямой кишки - в любой стадии амилоидоза).

Для уточнения диагноза первичного или вторичного амилоидоза необходимо использовать пробу с перманганатом калия, когда после обработки биоптата $KMnO_4$ проводят дообработку конго красным. Сохранение характерного окрашивания свойственно первичному амилоидозу, исчезновение его - вторичному амилоидозу. Однако в настоящее время для подтверждения диагноза представляется необходимым применение различных

моноклональных антител. Для постановки диагноза AL-амилоидоза используется определение в биопсийной ткани легких цепей - χ и λ - с помощью моноклонов. Для подтверждения AA-амилоидоза используется A-компонент амилоид (моноклональное антитело). Для диагностики AN-амилоидоза используют определение β 2-микроглобулина в сыворотке крови.

AD-, AS- и AF-амилоидоз ставится на основе сбора анамнеза и объективных данных.

Заболевание крайне сложно диагностировать на ранней стадии болезни, когда отсутствуют специфические проявления болезни. Основным методом диагностики может быть только морфологическое исследование.

Профилактика и лечение

Профилактика относится главным образом к вторичному амилоидозу и направлена на борьбу с инфекциями.

В период достаточной функции почек больные должны соблюдать полноценное питание с умеренным ограничением поваренной соли при наличии отеков. При развитии почечной недостаточности тактика лечения меняется в зависимости от выраженности клинических проявлений. В терминальной фазе показан гемодиализ.

Группа генерализованного AA-амилоидоза (то есть вторичного амилоидоза) поддается лечению колхицином. Это связано с тем, что колхицин:

- уменьшает синтез SSA белков как в эксперименте, так и в клинике;
- тормозит процессы клеточной дегрануляции, в результате чего снижается выброс лизосомальных ферментов;
- в эксперименте уменьшает образование амилоидных фибрилл;
- изменяет топографию поверхностных рецепторов лейкоцитов.

При лечении AA-амилоидоза у больных ревматоидным артритом чаще прибегают к следующей схеме лечения: преднизолон в минимальных дозах по 10-15 мг/с, одновременно в качестве базовой терапии циклофосфан (метатрексат). Доза препаратов назначается с учетом степени выраженности ХПН.

При бронхоэктатической болезни и остеомиелите прибегают к лечению очагов инфекции.

В качестве симптоматической терапии AA-амилоидоза назначают унитиол (внутривенно), демиксид, витамины группы В и С, можно использовать делагил по 0,25-0,5 г/с.

Наилучшие результаты наблюдаются при использовании колхицина у больных периодической болезнью, в том числе даже при развитии почечной недостаточности; хуже результаты у лиц с воспалительными заболеваниями. Колхицин назначается в дозе 1,8-2 мг/сут. в течение нескольких лет. В отдельных случаях развивается диарея, легко устранимая снижением дозы до 1,5 мг/сут. При периодической болезни рекомендуется препарат принимать пожизненно, не снижая дозы. Уменьшение дозы, а также перерывы в лечении неблагоприятно отражаются на течении процесса. Отечественный препарат колхамин обычно не эффективен. Применение тиоловых соединений у больных со вторичным амилоидозом (в виде унитола) обычно малоэффективно. Однако, учитывая экспериментальные данные по задержке развития казеинового амилоидоза, можно использовать этот препарат в форме 5% раствора (внутримышечно). Лечение амилоидоза при гемодиализе очень сложно. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов приводит лишь к некоторому уменьшению болей, но не замедляет прогрессирование процесса.