**УЧЕБНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

**ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ ПО ПРОГРАММЕ**

«**ВТОРИЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК**»

*Модуль 1.* Поражения почек при системных васкулитах -10 часов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № n\n | Название рабочих программ; учебных тем | Трудоемкость (акад.час.) | Формы организации обучения | Совершенствуемые (или формируемы Т/Ке) компетенции | Форма контроля |
| Лекции | Практические занятия | Самостоятельная работа  | Стажировка | Занятия с использованием ДОТ и ЭО |
| **Базовая часть программы** |
|  | Рабочая программа дисциплины (учебного модуля 1) «***Поражения почек при системных васкулитах***» |  |  |
| 1.1 | Поражение почек при системной красной волчанке | 2 |  |  | 2 | - |  |  |  |
| 1.2 | Поражение почек при системной склеродермии | 2 |  |  | 2 | - |  |  |  |
| 1.3 | Поражение почек (гломерулонефрит) при синдроме Гудпасчера. | 2 | - | 2 |  | - |  |  |  |
| 1.4 | Поражение почек при узелковом полиартериите | 2 |  |  | 2 | - |  |  |  |
| 1.5 | Поражение почек при геморрагическом васкулите (пурпуре Шенлейна-Геноха) | 2 |  | 2 |  | - |  |  |  |

**Тема 1.1. Поражение почек при системной красной волчанке (2 ак.часа)**

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА

Изучите представленный материал

# **Волчаночный нефрит (Волчаночный гломерулонефрит)**

**Волчаночный нефрит** — это деструкция гломерулярного аппарата почек вследствие аутоиммунного воспаления при системной красной волчанке. Проявляется отеками, уменьшением диуреза, макрогематурией, повышением АД, нарастающей интоксикацией, которые обычно усугубляют основную симптоматику СКВ, реже являются самостоятельными симптомами волчанки. Диагностируется с помощью общего анализа мочи, определения уровней сывороточного креатинина, аутоантител, волчаночного антикоагулянта, пункционной биопсии почек с гистологическим исследованием биоптата. Для лечения применяют цитостатики, кортикостероиды, ингибиторы рецепторов ангиотензина, проводят ЗПТ, трансплантацию почки.

Клинические признаки волчаночного [гломерулонефрита](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_urology/glomerulonephritis) определяются почти у половины больных с установленным диагнозом [СКВ](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/systemic-lupus-erythematosus). Судя по результатам биопсий, распространенность почечной патологии при волчанке может превышать 90%. Заболевание одинаково часто поражает женщин и мужчин, страдающих волчанкой, однако у пациентов мужского пола волчаночный нефрит отличается более ранним началом, тяжелым и агрессивным течением. При возникновении в возрасте старше 40 лет гломерулонефрит имеет меньшую активность и протекает благоприятнее. Актуальность своевременной диагностики нефрологической патологии у больных СКВ обусловлена ухудшением общего прогноза при аутоиммунном поражении почек. Активный люпус-нефрит остается второй по частоте причиной смерти от волчанки и составляет до 23% в структуре летальности при этом заболевании.

## **Причины**

Поражение почек при СКВ обусловлено характерными нарушениями иммунитета. Непосредственной причиной нефрита становится повреждение паренхимы и интерстиция вследствие специфической аутоиммунной деструкции тканей. Специалистами в сфере [клинической урологии](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/urology/), нефрологии и ревматологии выявлено два этиологических фактора развития почечной патологии у пациентов, страдающих системной красной волчанкой:

* **Иммунные комплексы**. При СКВ неконтролируемо усиливается образование антител к собственным клеткам организма. Осаждение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в почках потенцирует возникновение специфического воспалительного процесса (гломерулонефрита).
* **Волчаночный антикоагулянт**. Антифосфолипидные антитела, вытесняя фосфолипид-связывающие протеины, провоцируют усиление коагуляции. Возникающие артериальные и венозные микротромбозы приводят к ишемии и атрофии почечной паренхимы, усугубляя течение нефрита.

## **Патогенез**

Ключевым звеном в развитии волчаночного нефрита является повреждение почечных тканей вследствие аутоиммунной деструкции. В результате поликлональной активации B-лимфоцитов, недостаточной активности T-супрессоров, низкой толерантности к аутоантигенам в организме больного в большом количестве образуются антитела к ДНК, нуклеосомам, кардиолипину, некоторым фракциям комплемента. Первыми в гломерулах обычно осаждаются иммунные комплексы, антигеном в которых являются нуклеосомы, тропные к анионным участкам базальных мембран. В дальнейшем происходит осаждение ЦИК с другими антигенами.

Накопление иммунных комплексов под эндотелием, эпителием, в базальных мембранах, межуточной ткани нарушает мембранную проницаемость, активирует нейтрофилы, цитокины, систему комплемента и другие эффекторные механизмы воспалительного ответа. В конечном итоге пролиферируют клетки клубочков, расширяются мезангиальные пространства, в виде «проволочных петель» утолщаются базальные мембраны капилляров, подвергаются фибриноидному некрозу и склерозируются капиллярные петли. Ситуация усугубляется повреждениями эндотелия и ишемией тканей из-за микротромбозов ренальных сосудов, вызванных развитием волчаночного варианта [антифосфолипидного синдрома](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/antiphospholipid-syndrome).

## **Классификация**

В качестве основного критерия систематизации вариантов люпус-нефрита использованы морфологические изменения почечных структур, их распространенность и клинические проявления. Такой подход позволяет максимально точно спрогнозировать течение заболевания и подобрать оптимальную схему лечения. Эксперты ВОЗ различают 6 классов волчаночного нефрита:

* **Класс I** – мезангиальный нефрит с нормальными клубочками. Морфологические изменения мезангия не выражены, при электронной или иммунофлуоресцентной микроскопии в нем определяются иммунные комплексы. Клиническая симптоматика отсутствует. Наиболее прогностически благоприятный вариант патологии. Пациенты нуждаются в динамическом наблюдении и скрининговых исследованиях для контроля над состоянием почек.
* **Класс II** – пролиферативный мезангиальный нефрит. Отмечается расширение мезангия, увеличение количества мезангиальных клеток, наличие осажденных ЦИК. В осадке мочи могут выявляться эритроциты, суточная протеинурия не превышает 500 мг. Клинические симптомы поражения почек отсутствуют. Прогноз благоприятный. Базисная терапия предполагает прием блокаторов ангиотензиновых рецепторов, глюкокортикостероидов в низких и средних дозировках.
* **Класс III** – пролиферативный очаговый гломерулонефрит. До половины гломерул подверглись эндо- и экстракапиллярной клеточной пролиферации. Участки воспаления сегментарно распределены в паренхиме. Определяется протеинурия и [гематурия](https://www.krasotaimedicina.ru/symptom/urine/hematuria). Гипертензия, [нефротический синдром](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_urology/nephrotic-syndrome), повышение концентрации сывороточного креатинина наблюдаются редко. Кроме кортикостероидов назначают цитостатические препараты. Прогноз различный.
* **Класс IV** – пролиферативный диффузный гломерулонефрит. Иммуновоспалительному некрозу и склерозированию подверглось больше половины гломерул. В клинической картине кроме лабораторных изменений часто выявляется повышение давления, нефротический синдром. Уровень сывороточного креатинина обычно увеличен. Необходима комплексная терапия цитостатиками и стероидами. Прогноз серьезный.
* **Класс V** – мембранозный гломерулонефрит. Гломерулярная мембрана утолщена. Обнаруживается субэпителиальное и интрамембранозное отложение иммунных комплексов. Преобладает клиника нефротического синдрома, у некоторых больных возможно увеличение АД, появление эритроцитов в моче, изредка повышается уровень креатинина. Рекомендована иммуносупрессорная терапия разными препаратами и ЗПТ. Прогноз сомнительный.
* **Класс VI** – склерозирующий гломерулонефрит. Склерозировано более 90% клубочковых капилляров. Быстро возникает и нарастает [хроническая почечная недостаточность](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_urology/chronic_renal_failure) при минимальных изменениях мочевого осадка. Прогноз неблагоприятный. Пациентам требуется раннее назначение заместительной почечной терапии и пересадка почек. Без радикального лечения заболевание переходит в терминальную стадию.

Отечественными специалистами предложена классификация люпус-нефрита с учетом тяжести, особенностей течения и исходов патологического процесса. Быстропрогрессирующую форму аутоиммунного воспаления почек с нефротическим синдромом, злокачественной гипертензией, ранним возникновением ХПН, плохим прогнозом выявляют у 10-12% больных СКВ. Активный нефрит с признаками волчаночного нефротического синдрома обнаруживают у 30-40% пациентов. В 30-33% случаев определяется активный гломерулонефрит, в картине которого преобладает мочевой синдром. У 15-30% больных нефрит протекает латентно и диагностируется только лабораторно.

## **Симптомы волчаночного нефрита**

Заболевание развивается в среднем через год после постановки диагноза СКВ, хотя может быть и единственным висцеральным проявлением волчанки. В 40% люпус-нефрит имеет бессимптомное течение и выявляется лабораторно. В клинике обычно преобладают признаки основной патологии (поражения суставов, характерная эритема, серозиты), к которым присоединяются отеки, локализованные на лице и наиболее выраженные по утрам, уменьшение суточного количества мочи. 2-5% больных отмечают появление видимой примеси крови в моче. При прогрессировании процесса у 60-70% пациентов возникает стойкая [артериальная гипертензия](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/hypertension) с высокими значениями диастолического давления, рефрактерная к традиционным гипотензивным препаратам. Общее состояние зависит от выраженности морфологических изменений, при нефрите легкой степени нарушения отсутствуют, при тяжелом течении нарастают симптомы интоксикации, появляется кожный зуд, сильные головные боли.

## **Осложнения**

Заболевание часто приводит к формированию или обострению сердечно-сосудистой патологии. Наиболее распространенными осложнениями волчаночного нефрита, развивающимися вследствие поражения сосудов при симптоматической артериальной гипертензии с [дислипидемией](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/dyslipidaemia), являются [ишемическая болезнь сердца](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/ischemic_heart), [инсульты](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/insult). У пациентов могут возникать тяжелые инфекционные процессы ([сепсис](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/sepsis), некурабельные [пневмонии](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_pulmonology/pneumonia), [туберкулез](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/infectious/tuberculosis)), связанные с резким снижением иммунитета при длительном лечении кортикостероидами и цитостатиками. Нефрит при волчанке повышает риск злокачественной трансформации клеток, в частности – лейкоцитов с развитием В-клеточных лимфом. Почечная недостаточность как исход волчаночного гломерулонефрита обнаруживается у 10-15% больных. У 36% пациентов с быстропрогрессирующим заболеванием наблюдается [ДВС-синдром](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/disseminated-intravascular-coagulation).

## **Диагностика**

Постановка диагноза волчаночного нефрита обычно не представляет сложностей при наличии характерной симптоматики заболевания. Диагностика может быть затруднена, если гломерулонефрит является единственным органным проявлением СКВ. При подозрении на волчаночный генез поражения почек рекомендованы следующие методы исследований:

* **Общий анализ мочи**. Соответственно клиническому варианту люпус-нефрита в осадке могут определяться эритроциты, лейкоциты, цилиндры. Для всех форм волчаночного гломерулонефрита кроме I класса характерна протеинурия от 200 до 3000-3500 мг белка/сут и более.
* **Содержание креатинина в крови**. Обычно показатель повышен у пациентов с диффузным пролиферативным люпус-нефритом, реже — при очаговом, мембранозном поражении, склерозирующей форме заболевания. Высокий креатинин служит прогностически неблагоприятным признаком.
* **Исследование крови на антитела**. Обнаруживается наличие антинуклеарного фактора, антинуклеарных антител, антител к ds-ДНК, нуклеосомам, гистонам. С1q. При проведении анализа применяют иммунофлуоресцентные и иммуногистохимические методы.
* **Волчаночный антикоагулянт (LA)**. Умеренные и высокие показатели теста характерны для сочетания нефрита с антифосфолипидным синдромом. Положительные результаты свидетельствуют о повышенном риске усугубления аутоиммунного воспаления тромботическими процессами.
* **Пункционная биопсия почек**. Гистологическое исследование биоптата позволяет выявить патогномоничные морфологические изменения тканей. Проводится всем больным с подозрением на люпус-нефрит при измененном общем анализе мочи или повышенном сывороточном креатинине.

В общем анализе крови часто определяется снижение уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, ускорение СОЭ. В качестве вспомогательных методов, позволяющих оценить выраженность структурных изменений и функциональную состоятельность почечной паренхимы, могут выполняться [УЗИ](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/ultrasound-urology/kidney), КТ, МСКТ, [МРТ почек](https://www.krasotaimedicina.ru/diagnostics/pelvis-mri/kidneys), [экскреторная урография](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/X-ray-urology/descending-urography), нефросцинтиграфия, комплексное биохимическое исследование крови, нефрологический комплекс, оценка системы гемостаза. Дифференциальная диагностика люпус-нефрита проводится с быстропрогрессирующим и хроническим гломерулонефритом, лекарственной нефропатией, поражениями почек при ревматоидном артрите, других системных заболеваниях соединительной ткани, [миеломной болезни](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/multiple-myeloma), аутоиммунном гепатите, [геморрагическом васкулите](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/hemorrhagic-vasculitis), первичном и наследственном [амилоидозе](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/amyloidosis). По показаниям пациента кроме уролога, [нефролога](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/consultations-urology/nephrologist) и [ревматолога](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/consultation-rheumatology/rheumatologist) консультирует терапевт, гепатолог, гематолог, онколог, онкогематолог, токсиколог.

## **Лечение волчаночного нефрита**

Основными терапевтическими задачами при ведении пациентов с СКВ, у которых диагностирован специфический гломерулонефрит, являются индукция ремиссии, максимально долгое сохранение функциональной состоятельности паренхимы, профилактика рецидивов и осложнений, улучшение качества жизни и показателей выживаемости. При выборе схемы лечения учитывают активность аутоиммунного процесса, потенциальную обратимость деструктивных изменений, выраженность почечной недостаточности. Больным с неактивным процессом (I класс люпус-нефрита) рекомендован периодический скрининг состояния почек и назначение препаратов для коррекции других клинических проявлений СКВ.

При волчаночном гломерулонефрите II класса терапию начинают с ингибиторов АПФ, оказывающих антигипертензивный и нефропротективный эффекты за счет снижения системного артериального давления без ущерба ренальному кровотоку. Терапевтическая резистентность состояния, нарастание протеинурии, появление признаков гематурии является основанием для дополнительного применения глюкокортикостероидов и имидазольных цитостатиков. Больным с активным люпусным воспалением гломерул III-V класса в качестве базисных назначают иммуносупрессивные лекарственные средства:

* **Цитостатические препараты**. Являются обязательным элементом индукционного и поддерживающего лечения. При агрессивном течении заболевания предпочтительна пульс-терапия сверхвысокими дозами алкилирующих производных диамидофосфата, которые ингибируют активность B-лимфоцитов. В последующем больных переводят на поддерживающие дозировки имидазольных цитостатиков или селективных производных микофеноловой кислоты.
* **Глюкокортикостероиды**. В качестве монопрепаратов в настоящее время практически не используются. Эффективно дополняют цитостатическую терапию, обеспечивая более длительное сохранение почечных функций и лучшие показатели выживаемости. Обычно назначаются в низких дозировках и альтернирующих режимах приема. На начальных этапах лечения возможно проведение активной пульс-терапии высокими дозами.

Альтернативными методами ведения больных с терапевтически резистентными вариантами волчаночного гломерулонефрита являются применение ингибиторов кальциневрина, синтетических моноклональных антител к CD20 и CD22-антигенам мембран B-лимфоцитов, антицитокиновых препаратов, молекулярных блокаторов иммунной реакции. Апробируются и внедряются технологии тотального облучения лимфоидной ткани, костного мозга с последующей трансплантацией стволовых клеток.

Симптоматическая терапия люпус-нефрита направлена на коррекцию отдельных клинических проявлений заболевания. При развитии артериальной гипертензии и значительной протеинурии рекомендован прием ингибиторов АПФ или селективных блокаторов рецепторов ангиотензина II. Для устранения возможной дислипидемии используются статины. Пациентам с признаками антифосфолипидного синдрома показаны антикоагулянты и антиагреганты. Нарастание признаков почечной недостаточности, особенно при волчаночных гломерулонефритах V-VI класса, служит основанием для проведения ЗПТ ([гемодиализа](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/renal-therapy/hemodialysis), [перитонеального диализа](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/renal-therapy/peritoneal-dialysis), [гемофильтрации](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/renal-therapy/hemofiltration), [гемодиафильтрации](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/renal-therapy/hemodiafiltration) и др.), а затем [трансплантации почки](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/kidney-transplantation/) после 3-6-месячного снижения активности аутоиммунного воспаления.

## **Прогноз и профилактика**

Хотя развитие почечной патологии в целом ухудшает прогноз СКВ, при своевременной диагностике и адекватной терапии пятилетняя выживаемость наблюдается у 80-85% больных с тяжелыми формами гломерулонефрита и у 95% с процессами средней тяжести. Первичная профилактика волчаночного нефрита заключается в скрининговых обследованиях пациентов из группы риска по СКВ с целью раннего выявления и назначения комплексного лечения основной патологии, что позволяет снизить вероятность развития поражения почек. Для предупреждения прогрессирования уже имеющегося нефрита необходимо проведение длительной поддерживающей терапии.

**2. Рекомендуемая литература**

1. Лечение волчаночного нефрита с позиций доказательной медицины/ Сущук Е.Л., Торгашина Л.В.// Научно-практическая ревматология. - №6.

2. Патогенез волчаночного нефрита/ Р.М. Стернер, С.П. Хартоно, Д.П. Гранде// Журнал клинической и клеточной иммунологии. – 2004.

3. Волчаночный нефрит: подходы к диагностике и лечению/ Макарова Т. П., Сенек С.А., Фирсова Н.Н., Мрасова В.К., Осипова Н.В., Садыкова Д.И., Ашрафуллина Ч.И.// Практическая медицина. – 2008.

4. Особенности современного течения волчаночного нефрита и факторы риска его прогрессирования: Автореферат диссертации/ Самокишина Н.А. – 2008.

***https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija\_urology/lupus-nephritis***

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА 1

Больная 29 лет, поступила с жалобами на боли в суставах, лихорадку с ознобами, слабость. 3 года назад после родов появилась слабость и аллергии. В течение года – усиление болей в суставах, частая лихорадка, эритематозная сыпь на коже, похудание. Объективно: на груди, в области локтевых суставов и предплечий бледно-розовая сыпь. Припухлость и болезненность локтевых, лучезапястных и коленных суставов с уменьшением их подвижности. Прощупываются шейные и подмышечные лимфоузлы размером до 1 см. Справа в легких шум трения плевры. Печень на 4 см ниже края реберной дуги, селезенка пальпируется у края реберной дуги. ОАК: Hb – 95 г/л, СОЭ – 54 мм/час. ОАМ: отн. плотность – 1012, белок – 2,6 г/л, эритр. – 20-30 в п/зр., цилиндры гиалиновые и зернистые.

Сделано предположение о системной красной волчанке (СКВ).

**Вопросы:** 1. Перечислите синдромы заболевания. 2. Какие исследования нужны для подтверждения диагноза? 3. Оцените анализ мочи. 4. Имеются ли показания к терапии кортикостероидами? Какая схема лечения?

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА 2

Больная 24 лет. Жалобы: головная боль, тошнота, резчайшая слабость, боли в суставах. Больна 3 года. Заболевание началось с высокой температуры, появления эритематозной сыпи на туловище и конечностях и макрогематурии. Спустя год возник артрит, появилось генерализованное увеличение лимфатических узлов. Больная находилась на стационарном лечении по поводу выраженных болей в области сердца, где был распознан перикардит. Последнее ухудшение в течение двух месяцев. Объективно: состояние средней тяжести. Питание пониженное. Кожные покровы сухие. Пальпируются увеличенные лимфатические узлы размерами до 1 см в диаметре. Суставы не изменены. При пальпации мышц бедер отмечается болезненность. Дыхание везикулярное. Сердце расширено в поперечнике, тоны глухие, систолический шум на верхушке. Пульс – 108 в минуту, ритмичный, АД – 150/90 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Селезенка не пальпируется. ОАК: Hb – 72 г/л, лейк. – 4,1х109 /л, СОЭ – 56 мм/час. ОАМ: уд. вес – 1015, белок – 1,2 %, эр. – 40 в п/зр., гиалиновые цилиндры.

**Вопросы:** 1. Возможные причины изменения сердца? 2. Как объяснить изменения мочи? 3. Как подтвердить диагноз? 4. Тактика лечения?

**Тема 1.2. Поражение почек при системной склеродермии (2 часа)**

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА**

# **Склеродермия и поражение почек - Причины**

Причины склеродермии изучены недостаточно. В настоящее время в развитии болезни существенное значение придают факторам внешней среды. Неблагоприятные экзо- и эндогенные воздействия (инфекции, охлаждение, лекарства, промышленные и бытовые химические агенты, вибрация, стрессы, эндокринные нарушения), по-видимому, играют триггерную роль в возникновении болезни у лиц с генетической предрасположенностью. Последняя была подтверждена выявлением определенных антигенов гистосовместимости: HLA А9, В8, В35, DRl, DR3, С4А и других - у больных склеродермией.

Патогенез склеродермии включает в себя три основных звена: нарушение иммунитета, микроциркуляции и фиброобразования. Избыточное накопление богатого коллагеном экстрацеллюлярного матрикса в коже и внутренних органах при системной склеродермии - заключительный этап сложного патогенетического процесса, объединяющего иммунные, сосудистые и фиброобразовательные механизмы. Взаимодействие этих механизмов между собой обеспечивается цитокинами, факторами роста и другими медиаторами, которые продуцируются лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. В последние годы была установлена роль иммунных нарушений в развитии сосудистого повреждения и фиброза при системной склеродермии.

* Нарушение иммунитета. У больных с разными клиническими формами системной склеродермии с большой частотой выявляют различные аутоантитела, включая специфические - ангинентромерные, антитопоизомеразные (ранее известные как aHm-Scl-70), анти-РНК-полимеразные, а также ANCA, антиэндотелиальные и др. Обнаруженные корреляции между специфичными для системной склеродермии аутоантителами, клиническими проявлениями и генетическими маркёрами болезни позволяют предполагать, что носительство определённых HLA-антигенов связано с синтезом различных антител и формированием разных субтипов заболевания. Так, было установлено, что анти-РНК-полимеразные аутоантитела при диффузной кожной форме системной склеродермии могут быть ассоциированы с высокой частотой поражения почек и неблагоприятным прогнозом, a ANCA чаще выявляют у больных с хронической почечной недостаточностью.
* Нарушение микроциркуляции. Важную роль в патогенезе системной склеродермии играют микроциркуляторные нарушения. В их основе лежит повреждение эндотелия мелких артерий, приводящее к вазоспазму, активации тромбоцитов, развитию внутрисосудистой коагуляции крови, пролиферации миоинтимальных клеток. Конечным результатом этих процессов являются сужение сосудов и тканевая ишемия. Причиной активации эндотелиальных клеток может быть как иммуноопосредованное повреждение (цитокины, антитела), так и воздействие неиммунных факторов (циркулирующие протеазы, окисленные липопротеины и др.).
* Нарушение фиброобразования. Сосудистые нарушения предшествуют фиброзу. В ответ на повреждение эндотелиальные клетки высвобождают медиаторы, которые, возможно, активируют периваскулярные фибробласты. Фибробласты больных системной склеродермией синтезируют избыточные количества фибронектина, протеогликанов и особенно коллагена I и III типов, приводя к развитию фиброза. Тромбоциты, активированные в участках повреждения эндотелия, высвобождают факторы роста, усиливающие процесс фиброза. Таким образом, избыточное фиброобразование при системной склеродермии является не первичным нарушением, а скорее результатом комплексного воздействия цитокинов и других медиаторов на эндотелиальные и миоинтимальные клетки артерий и фибробласты. Усилению фиброза способствует ишемия ткани, развившаяся вследствие эндотелиального повреждения, внутрисосудистой коагуляции и вазоспазма. Структурные изменения микроциркуляторного русла при системной склеродермии лежат в основе органных проявлений: поражения кожи, сердца, лёгких, ЖКТ, почек, определяя в большинстве случаев прогноз заболевания.

## Патоморфология системной склеродермии

В основе патологии почек при системной склеродермии лежит поражение почечных артерий среднего и малого калибра. Морфологические изменения варьируют в зависимости от остроты и тяжести сосудистого поражения.

При острой склеродермической нефропатии макроскопически отмечают нормальные размеры и гладкую поверхность почек. При развитии острой почечной недостаточности на фоне хронического поражения поверхность почек может быть зернистой, с геморрагическим крапом и множественными инфарктами. Микроскопически выявляют два типа острого поражения сосудов:

* отёк, мукоидное набухание и пролиферация клеток интимы преимущественно междольковых и в меньшей степени дуговых артерий;
* фибриноидный некроз артериол, в том числе приносящих и выносящих, а также гломерулярных капилляров, неотличимый от изменений, возникающих при злокачественной артериальной гипертензии.

В результате обоих типов повреждения значительно сужается просвет поражённого сосуда, чему способствуют также агрегация и фрагментация эритроцитов, отражающие процессы тромботической микроангиопатии. Резкое сужение сосудов приводит к ишемии перфузируемой ткани. Хронические сосудистые изменения представлены фиброэластозом интимы артерий, фиброзным утолщением адвентиции и артериолосклерозом.



При развитии тяжёлой острой склеродермической нефропатии изменения развиваются не только в сосудах, но и в клубочках. Отмечаются фибриновые тромбы в воротах клубочка или в просвете капилляров, носящие очаговый или диффузный характер, явления мезангиолизиса, гиперплазия клеток ЮГА.

Хронические изменения клубочков представлены гломерулосклерозом, аналогичным тому, который наблюдается при заболеваниях, протекающих с внутрисосудистой коагуляцией крови и ишемией гломерул - гемолитико-уремическом синдроме и злокачественной артериальной гипертензии.

Наряду с сосудистыми и гломерулярными изменениями при системной склеродермии отмечают также тубулоинтерстициальные. В тяжёлых случаях острой склеродермической нефропатии это кортикальные инфаркты с некрозом паренхимы, в более лёгких - инфаркты небольших групп канальцев. Хроническое тубулоинтерстициальное поражение представлено атрофией канальцев, фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция.

## **Клинические варианты и патогенез поражения почек при системной склеродермии**

Склеродермическая нефропатия представляет собой сосудистую патологию почек, обусловленную окклюзирующим поражением внутрипочечных сосудов, приводящим к ишемии органа и проявляющимся артериальной гипертензиеи и нарушением функции почек разной степени выраженности. Выделяют две формы поражения почек при системной склеродермии - острую и хроническую.

* Острая склеродермическая нефропатия (син. - истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) - острая почечная недостаточность, развившаяся у больных системной склеродермией при отсутствии других причин нефропатии и протекающая в большинстве случаев с тяжёлой, иногда злокачественной артериальной гипертензиеи.
* Хроническая склеродермическая нефропатия - малосимптомная патология, в основе которой лежит снижение почечного кровотока с последующим уменьшением СКФ. В ранних стадиях болезни это устанавливается по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга) или изотопными методами. Как правило, снижение СКФ сочетается с минимальной или умеренной протеинурией, часто отмечаются артериальная гипертензия и начальные признаки хронической почечной недостаточности.



В патогенезе обеих форм склеродермической нефропатии основную роль играют сосудистые нарушения, как структурные, так и функциональные. Острые патоморфологические изменения (мукоидное набухание интимы артерий, фибриноидный некроз артериол, интракапиллярный гломерулярный тромбоз, инфаркты почек), носящие выраженный диффузный характер, постоянно отмечаются у пациентов с истинной склеродермической почкой, в том числе и в отсутствие тяжёлой артериальной гипертензии. Очаговые острые изменения могут в ряде случаев выявляться у больных с умеренной почечной недостаточностью, артериальной гипертензиеи или протеинурией. Хронические изменения в виде склероза интимы артерий, артериолосклероза, гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза характерны для больных с медленно прогрессирующей склеродермической нефропатией, клинически проявляющейся стабильной почечной недостаточностью, умеренной протеинурией с артериальной гипертензией или без неё. Аналогичные изменения могут наблюдаться у больных, перенёсших острую склеродермическую нефропатию, после чего функция почек полностью не восстановилась.

Кроме структурных изменений, приводящих к сужению просвета сосудов, вклад в развитие ишемии почек вносит также спазм мелких почечных артерий, усиливающий нарушения внутрипочечного кровотока. У больных склеродермической нефропатией функциональную вазоконстрикцию внутриорганных сосудов рассматривают как локальный почечный эквивалент генерализованного синдрома Рейно. Механизм этого феномена не до конца изучен, однако развитие почечного синдрома Рейно при воздействии холода, доказанное в ряде исследований, свидетельствует о важной роли симпатической нервной системы.

Большое значение в генезе почечной патологии при системной склеродермии придают активации РААС. Повышенный уровень ренина плазмы отмечен у больных с истинной склеродермической почкой уже в дебюте процесса, а также при умеренной артериальной гипертензии в случае хронической склеродермической нефропатии. Данный факт в сочетании с чётким положительным эффектом ингибиторов АПФ при системной склеродермии подтверждает гипотезу об участии РААС в нарушении почечного кровотока. Механизм этого воздействия можно представить следующим образом. Функциональная вазоконстрикция почечных сосудов наслаивается на их структурные изменения, приводя к нарушению перфузии почек. Развившаяся в результате этого ишемия ЮГА сопровождается повышением секреции ренина, образованием избыточного количества ангиотензина II, который, в свою очередь, вызывает общую и локально почечную вазоконстрикцию, усугубляя уже имеющиеся нарушения. Таким образом, активация РААС при склеродермической нефропатии - вторичный феномен, который, однако, вносит важный вклад в формирование порочного круга вазоконстрикции и сосудистого повреждения, лежащих в основе почечной патологии.

## **Лабораторная диагностика склеродермии и поражения почек**

При лабораторном исследовании у пациентов с системной склеродермией могут выявить анемию, умеренное увеличение СОЭ, лейкоцитоз или лейкопению, гиперпротеинемию с гипергаммаглобулинемией, повышенный уровень С-реактивного белка и фибриногена. При иммунологическом исследовании обнаруживают антинуклеарный фактор (у 80% больных), ревматоидный фактор (преимущественно у больных с синдромом Шёгрена) и специфические антинуклеарные «склеродермические» антитела. К ним относятся:

* антитопоизомеразные (прежнее название - aHTH-Scl-70), выявляемые преимущественно при диффузной кожной форме системной склеродермии;
* антицентромерные - у 70-80% больных с лимитированной формой системной склеродермии;
* анти-РНК-полимеразные - ассоциированые с высокой частотой поражения почек.

Для склеродермической нефропатии характерно повышение уровня ренина плазмы, который в ряде случаев выявляют даже у пациентов с мягкой артериальной гипертензией или нормальным артериальным давлением. У 30% больных с истинной склеродермической нефропатией развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, диагностировать которую можно на основании внезапного резкого снижения уровня гемоглобина и гематокрита, ретикулоцитоза, повышения концентрации билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и обнаружения шизоцитов в мазке периферической крови.

## **Инструментальная диагностика склеродермии и поражения почек**

Для диагностики микроциркуляторного сосудистого поражения при системной склеродермии используют метод широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа, который позволяет выявить расширение и извитость капиллярных петель, редукцию капиллярной сети (уменьшение числа капилляров, «аваскулярные поля»).

Оценить состояние почечного кровотока позволяет современный неинвазивный метод ультразвуковой доплерографии внутрипочечных артерий, с помощью которого удаётся выявить нарушения ещё до развития клинических проявлений склеродермической нефропатии.

## **Дифференциальная диагностика склеродермии**

В постановке диагноза системной склеродермии решающее значение имеет клиническая симптоматика болезни. Американской ревматологической ассоциацией были предложены простые диагностические критерии системной склеродермии, включающие в себя:

* «большие» критерии:
	+ проксимальную склеродермию - склеродермическое поражение кожи проксимальнее пястно-фаланговых суставов, распространяющееся на грудную клетку, шею и лицо;
* «малые критерии»:
	+ склеродактилию;
	+ дигитальные язвы или рубцы на ладонной поверхности ногтевых фаланг пальцев рук;
	+ двусторонний базальный фиброз лёгких.

Диагностика склеродермии проходит на основании сочетания большого и по крайней мере двух малых критериев. Появление признаков поражения почек у больных с установленным диагнозом системной склеродермии свидетельствует о развитии склеродермической нефропатии. Диагноз истинной склеродермической почки не вызывает сомнений при развитии острой почечной недостаточности, сочетающейся с тяжёлой или злокачественной артериальной гипертензией, у пациентов с системной склеродермией. Однако та же клиническая картина, развившаяся в дебюте болезни, ещё до верификации диагноза системной склеродермии, представляет значительные диагностические трудности. В этой ситуации уточнению диагноза может помочь характерная триада ранних признаков системной склеродермии: синдром Рейно, суставной синдром (чаще - полиартралгии) и плотный отёк кожи. Кроме того, важное значение имеет обнаружение специфических антител - антицентромерных, антитопоизомеразных, анти-РНК-полимеразных. Две последние группы антител наиболее часто определяются при диффузной кожной форме системной склеродермии и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

Другим важным диагностическим методом в этом случае является [биопсия почки](https://ilive.com.ua/health/biopsiya-pochki_105666i15989.html). Она позволит дифференцировать истинную склеродермическую почку от других заболеваний, протекающих с острой почечной недостаточность, - острого интерстициального нефрита, гемолитико-уремического синдрома.Хроническую склеродермическую нефропатию следует дифференцировать с лекарственной патологией почек, развитие которой возможно при лечении системной склеродермии пеницилламином. Терапия пеницилламином может привести к возникновению нефротического синдрома, в ряде случаев с признаками нарушения функции почек. Морфологически при этом выявляют картину мембранозной нефропатии. Отмена препарата с последующим повышением дозы преднизолона приводит к ликвидации нефротического синдрома, исчезновению протеинурии и нормализации функции почек.

## **Симптомы поражения почек при склеродермии**

Поражение почек при системной склеродермии наиболее часто развивается у больных с диффузной кожной формой болезни, при остром прогрессирующем её течении, в сроки от 2 до 5 лет от начала, хотя возможно развитие нефропатии и при хроническом медленно прогрессирующем течении склеродермии. Основные клинические признаки склеродермической нефропатии - протеинурия, артериальная гипертензия и нарушение функции почек.

* Протеинурия характерна для большинства пациентов системной склеродермией с поражением почек. Как правило, она не превышает 1 г/сут, не сопровождается изменениями мочевого осадка и у 50% больных сочетается с артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек. Нефротический синдром развивается крайне редко.
* Артериальная гипертеизия отмечается у 25-50% больных со склеродермической нефропатией. Для большинства пациентов характерна умеренная артериальная гипертензия, которая может персистировать годами, не приводя к нарушению функции почек. Эта форма артериальной гипертензии отмечается при медленно прогрессирующей форме системной склеродермии и характеризуется поздним развитием. У 30% гипертензивных больных развивается злокачественная артериальная гипертензия, для которой характерно внезапное и резкое повышение артериального давления более 160/100 мм рт.ст., сочетающееся с прогрессирующим ухудшением функции почек вплоть до развития олигурической острой почечной недостаточности, с ретинопатией, поражением ЦНС и сердечной недостаточностью. Эта форма артериальной гипертензии имеет неблагоприятное прогностическое значение.
* Хроническая почечная недостаточность у больных системной склеродермией, как и артериальная гипертензия, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев склеродермической нефропатии хроническая поченая недостаточность сочетается с артериальной гипертензией, однако возможно её развитие и при нормальных цифрах артериального давления. В этом случае отмечено частое сочетание нарушения функции почек с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, которыми хроническая почечная недостаточнсть может манифестировать.

## **Течение и симптомы склеродермии**

Симптомы склеродермии отличаются значительным полиморфизмом и включает следующие проявления:

* поражение кожи, проявляющееся плотным отёком, индурацией, атрофией, очагами де- и гиперпигментации;
* поражение сосудов с развитием генерализованного синдрома Рейно более чем у 90% больных, сосудисто-трофических нарушений (дигитальные язвы, некрозы), телеангиэктазий;
* поражение опорно-двигательного аппарата в виде полиартралгий, артритов, миозита, атрофии мышц, остеолиза, кальциноза мягких тканей, чаще периартикулярного;
* поражение органов дыхания с развитием у большинства больных фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза. при длительном хроническом течении заболевания развивается лёгочная гипертензия;
* поражение ЖКТ с преимущественным вовлечением пищевода (дисфагия, расширение, сужение в нижней трети, рефлюкс-эзофагит, стриктуры и язвы пищевода), реже - кишечника (дуоденит, синдром нарушенного всасывания, запор, в ряде случаев - кишечная непроходимость);
* поражение сердца, наиболее часто представленное развитием интерстициального миокардита, кардиосклероза, ишемии миокарда, что клинически проявляется нарушением ритма и проводимости, нарастающей сердечной недостаточностью. Реже отмечают поражение эндокарда с формированием клапанных пороков, преимущественно митрального, перикардит;
* поражение нервной и эндокринной систем в виде полинейропатии, гипофункции щитовидной железы, нарушения функции половых желёз.

Общие симптомы склеродермии могут быть представлены лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, которые отмечаются при высокой активности болезни.

## Классификация системной склеродермии

Существует несколько субтипов (клинических форм) системной склеродермии. В зависимости от распространённости и выраженности кожных изменений выделяют две основные формы - диффузную и лимитированную.

При лимитированной системной склеродермии, отмечаемой более чем у 60% больных, процесс ограничен кожей кистей, шеи и лица, органные нарушения присоединяются поздно - через 10-30 лет от начала болезни.

Диффузная системная склеродермия характеризуется генерализованным поражением кожи туловища и конечностей с ранним - в течение 5 лет - развитием висцеральных поражений. Лимитированная форма имеет более доброкачественное течение и благоприятный прогноз по сравнению с диффузной. По характеру течения выделяют острую, подострую и хроническую системную склеродермию.

### Поражение почек

Первое описание поражения почек при системной склеродермии было сделано в 1863 г. Н. Auspitz, который сообщил о развитии острой почечной недостаточности у больного склеродермией, посчитав это случайностью. Восемьдесят лет спустя J.H. Talbot и соавторы впервые описали гиперплазию интимы и фибриноидный некроз междольковых артерий при системной склеродермии. Однако только в начале 50-х годов XX века, после описания Н.С. Moore и H.L. Shechan морфологических изменений в почках трёх больных системной склеродермией, умерших от уремии, была признана возможность развития тяжёлой нефропатии при склеродермии.

Точную частоту нефропатии при системной склеродермии определить трудно, поскольку умеренно выраженное поражение почек в большинстве случаев не проявляется клинически. Частота почечного поражения зависит от использованных для его выявления методов: клинические симптомы нефропатии отмечаются у 19-45% больных системной склеродермией. Применение функциональных методов исследования позволяет обнаружить снижение почечного кровотока или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 50-65% пациентов, а морфологические признаки сосудистого почечного поражения выявляются у 60-80% больных.

Поражение почек, наряду с другими висцеритами, может развиться у больных с лимитированной формой системной склеродермии, однако преимущественно возникает при диффузной кожной форме болезни. При этом тяжёлую форму нефропатии в виде нарастающей артериальной гипертензии и острой почечной недостаточности («истинная склеродермическая почка») отмечают не более чем у 10-15% больных.

**Склеродермия и поражение почек - Лечение**

Лечение склеродермии в настоящее время заключается в использовании трех основных групп препаратов: антифиброзные; противовоспалительные и иммунодепрессанты; сосудистые средства.

* Пеницилламин составляет основу базисной антифиброзной терапии. Основные показания к применению: диффузная склеродермия, острая быстропрогрессирующая склеродермия, наиболее часто осложняющаяся развитием истинной склеродермической почки. Использование пеницилламина в этих ситуациях способно оказать профилактическое действие в отношении развития склеродермической нефропатии. Пеницилламин тормозит созревание коллагена и при длительном применении способствует уменьшению индуративных изменений кожи. Препарат следует применять длительно - в течение 2-5 лет. При острой склеродермии лечение проводят в возрастающих дозах, постепенно увеличивая их до 750-1000 мг/сут, на срок не менее 3 мес с дальнейшим снижением до поддерживающей 250-300 мг/сут. Лечение пеницилламином в адекватных дозах ограничивается частотой его побочных действий, наиболее серьёзные из которых - нефротический синдром, лейко- и тромбоцитопения, миастения, кишечная диспепсия.
* Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты назначают преимущественно при остром и подостром течении системной склеродермии, когда преобладают признаки иммунного воспаления и отмечается быстрое прогрессирование фиброза. Доза преднизолона при системной склеродермии в большинстве случаев не должна превышать 20-30 мг/сут, поскольку считают, что более высокие дозы преднизолона способны привести к развитию острой склеродермической нефропатии. Лечение преднизолоном следует сочетать с пеницилламином. При хроническом течении системной склеродермии глюкокортикоиды неэффективны. Иммунодепрессивные препараты (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн) применяют для лечения системной склеродермии с висцеритами, полимиозитом, циркулирующими ANCA. Циклоспорин, эффективность которого была показана для лечения диффузной кожной формы системной склеродермии, следует применять при тщательном контроле функции почек, поскольку его использование увеличивает риск развития истинной склеродермической почки.
* Для воздействия на систему микроциркуляции при системной склеродермии применяют целый ряд сосудистых препаратов с различными механизмами действия. Среди вазодилататоров препаратами выбора являются антагонисты кальция, эффективные не только в отношении синдрома Рейно, но и при признаках поражения почек и лёгких. Наиболее часто применяется нифедипин, предпочтительны ретардные формы.

Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами: дипиридамолом, пентоксифиллином, тиклопидином, которые воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза. В случаях усиленного внутрисосудистого свёртывания крови показано назначение антикоагулянтов (гепарин).

При генерализованом синдроме Рейно, признаках висцеральной сосудистой патологии показано применение препаратов простагландина Е1 (вазопростан, илопрост). В год следует проводить 2 курса терапии внутривенными инфузиями препаратов, по 15-20 на курс. Простагландин Е1 улучшает не только периферическую микроциркуляцию, уменьшая проявления синдрома Рейно и устраняя язвенно-некротические повреждения, но и способствует улучшению органной микроциркуляции, что делает его перспективным для лечения склеродермической нефропатии.

## **Лечение склеродермической нефропатии: особенности**

При малосимптомном поражении почек, отмечаемом у большинства больных системной склеродермией, в случае нормального артериального давления специального лечения можно не проводить. Развитие умеренной артериальной гипертензии служит показанием к началу антигипертензивной терапии. Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, подавляющие повышенную при склеродермической нефропатии активность ренина плазмы. Возможно назначение любых препаратов этой группы в дозах, обеспечивающих нормализацию артериального давления. В случае развития побочных явлений (кашель, цитопения) при использовании ингибиторов АПФ следует назначать бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, преимущественно в ретардных формах, альфа-адреноблокаторы, диуретики в различных комбинациях.

Поскольку развитие острой склеродермической нефропатии предсказать невозможно, всем больным с диффузной формой системной склеродермии показано тщательное динамическое наблюдение с регулярным исследованием функции почек. Им следует избегать ситуаций, при которых возможно ухудшение перфузии почек (гипогидратация, массивная диуретическая терапия, приводящая к гиповолемии, артериальная гипотензия вследствие использования некоторых лекарств, переохлаждение) из-за опасности спровоцировать развитие истинной склеродермической почки.

В случае возникновения злокачественной артериальной гипертензии или появления признаков почечной недостаточности лечение склеродермии необходимо начинать немедленно, поскольку естественное течение острой склеродермической нефропатии отличается быстрым прогрессированием, приводящим к развитию олигурической острой почечной недостаточности или к летальному исходу.

Основа лечения острой склеродермической нефропатии - ингибиторы АПФ, внедрение которых в клиническую практику изменило прогноз истинной склеродермической почки: до применения этих препаратов выживаемость больных в течение первого года составляла 18%, после начала использования - 76%.

Тщательный контроль артериального давления - приоритетное направление лечения острой склеродермической нефропатии, поскольку он позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности и избежать поражения сердца, ЦНС, глаз. Однако следует избегать слишком быстрого снижения артериального давления, чтобы не спровоцировать дальнейшего ухудшения почечной перфузии с развитием ишемического острого канальцевого некроза. Ингибиторы АПФ целесообразно сочетать с блокаторами кальциевых каналов. Дозы следует подбирать таким образом, чтобы добиться снижения как систолического, так и диастолического артериального давленияна 10-15 мм рт.ст. в день, целевой уровень диастолического артериального давления - 90-80 мм. рт.ст.

В последнее время для лечения острой склеродермической нефропатии рекомендуют использовать простагландин Е1 в виде внутривенных инфу-зий, который помогает устранить микрососудистое повреждение, восстановить перфузию почечной паренхимы, не вызывая при этом артериальной гипотензии.

При необходимости (олигурическая острая почечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия) показано лечение гемодиализом. У больных системной склеродермией проведение гемодиализа часто проблематично из-за трудностей формирования сосудистого доступа при склеродермическом процессе (спазм крупных сосудов, индурация кожи, тромбоз артериовенозной фистулы). В ряде случаев возможно спонтанное восстановление функции почек у больных, перенёсших острую склеродермическую нефропатию, через несколько месяцев (до 1 года) лечения гемодиализом, что позволяет на некоторый срок прекратить его процедуры. Для длительного заместительного лечения склеродермии лучше применять перитонеальный диализ, который, однако, часто осложняется фиброзом брюшины.

Больным системной склеродермией возможна [трансплантация почки](https://ilive.com.ua/health/transplantaciya-pochek_105443i16056.html). Противопоказаниями являются прогрессирующее течение склеродермии с тяжёлым поражением кожи, лёгких, сердца и ЖКТ

[**https://ilive.com.ua/health/sklerodermiya-i-porazhenie-pochek\_78157i15945.html**](https://ilive.com.ua/health/sklerodermiya-i-porazhenie-pochek_78157i15945.html)

**Вопросы для самоконтроля**

1. Препараты первой линии для лечения синдрома Рейно: а) антагонисты кальция группы дигидропиридинов б) β-блокаторы в) α-блокаторы г) ингибиторы АПФ

*Правильный ответ: а.*

2. Терапия кожного синдрома включает назначение: а) Преднизолона б) Д-пеницилламина в) Метотрексата г) Циклофосфана

*Правильный ответ: б, в.*

Терапия интерстициального поражения легких предполагает назначение: а) Ципрофлоксацина б) Метотрексата в) Циклофосфана г) Будесонида

*Правильный ответ: в.*

4. Препаратами первой линии в лечении склеродермического почечного криза (СПК) являются: а) Верошпирон б) Гипотиазид в) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) г) β-блокаторы

*Правильный ответ в.*

5. При желудочно-пищеводном рефлюксе у больного системной склеродермией терапия включает назначение: а) Лактулозы б) ингибиторов протонной помпы в) ферментных препаратов г) прокинетиков (Метоклопрамид, Домперидон)

*Правильный ответ: б, г.*

6. Синдром Рейно проявляется: а) болями и припухлостью мелких суставов кистей б) утренней скованностью в) трехфазным изменением цвета пальцев рук при воздействии холода г) ульнарной девиацией

*Правильный ответ: в.*

7. Поражение легких при системной склеродермии характеризуется: а) наличием бронхоэктазов б) развитием пневмосклероза в) плевритом г) полостным синдромом

*Правильный ответ: б.*

8. Для CREST синдрома характерно: а) поражение пищевода б) формирование аортального стеноза в) кальциноз г) Рейно

*Правильный ответ: а, в, г.*

9. Системная склеродермия наиболее часто поражает: а) мужчин б) женщин

*Правильный ответ: б.*

10. Для хронического течения системной склеродермии характерно развитие: А) синдрома Рейно б) истинной склеродермической почки в) полиартрита

*Правильный ответ: а*

**Тема 1.3. Поражение почек при узелковом полиартериите (2 ак.часа)**

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА**

1. **Изучить представленный материал.**

# **Симптомы поражения почек при узелковом периартериите**

 Симптомы узелкового полиартериита отличаются значительным полиморфизмом. Заболевание, как правило, начинается постепенно. Острое начало характерно для узелкового полиартериита лекарственного генеза. Узелковый периартериит дебютирует неспецифическими симптомами: лихорадкой, миалгиями, артралгиями, похуданием. Лихорадка неправильного типа, не купируется при лечении антибактериальными препаратами и может продолжаться от нескольких недель до 3-4 мес. Миалгии, являющиеся симптомом ишемического повреждения мышц, чаще появляются в икроножных мышцах. Суставной синдром развивается более чем у половины больных узелковым полиартериитом, сочетаясь, как правило, с миалгиями. Наиболее часто пациентов беспокоят артралгии крупных суставов нижних конечностей; у небольшого числа больных описаны преходящие артриты. Потеря массы тела, наблюдающаяся у большинства пациентов и достигающая в некоторых случаях степени кахексии, не только служит важным диагностическим признаком заболевания, но и свидетельствует о его высокой активности. Поражение кожи у больных с генерализованным узелковым полиартериитом отмечают в виде типичных узелков (которые в настоящее время наблюдаются всё реже), расположенных по ходу сосудов и представляющих собой аневризмы подкожных артерий, геморрагической пурпуры, ишемической гангрены пальцев кистей и стоп.

Общие симптомы узелкового полиартериита сохраняются несколько недель, в течение которых постепенно развиваются висцеральные поражения.

Нарушение функций почек в виде умеренного повышения концентрации креатинина в крови и/или снижения клубочковой фильтрации отмечают почти у 75% больных, однако у 25% пациентов с поражением почек выявляют тяжёлую почечную недостаточность. Олигурическая острая почечная недостаточность может развиться вследствие сосудистых катастроф, в редких случаях осложняющих тяжёлый васкулит (разрыв аневризмы почечной артерии, острый тромбоз внутрипочечных сосудов с некрозом коркового вещества почек).

Мочевой синдром в большинстве случаев проявляется умеренной протеинурией, не превышающей 1 г/сут, и микрогематурией. Массивную протеинурию, достигающую 6-8 г/сут, отмечают при злокачественной артериальной гипертензии, однако нефротический синдром развивается не более чем у 10% больных. Макрогематурия при узелковом полиартериите развивается редко и позволяет предполагать развитие инфаркта почки даже без характерного болевого синдрома или некротизирующего гломерулонефрита. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит следует подозревать при наличии нефротического синдрома и быстро нарастающей почечной недостаточности, поскольку для больных с ишемическим повреждением почек характерно стабильное течение хронической почечной недостаточности.



## **Инструментальная диагностика узелкового полиартериита**

* Наиболее информативным методом диагностики поражения почек при узелковом полиартериите служит ангиография.
	+ При её проведении выявляют множественные округлые мешотчатые аневризмы внутрипочечных сосудов почти у 70% больных. Кроме аневризм определяют участки тромботической окклюзии и стенозирования сосудов. Аневризмы располагаются билатерально, их количество обычно превышает 10, диаметр варьирует от 1 до 12 мм. Больные с типичными аневризмами на ангиограммах имеют, как правило, более тяжёлую артериальную гипертензию, у них более выражены потеря массы тела и абдоминальный синдром, чаще обнаруживают HBsAg.
	+ Другим патогномоничным ангиографическим признаком служит отсутствие контрастирования дистальных сегментов внутрипочечных артерий, что создаёт характерную картину «обгоревшего дерева».
* Проведение ангиографии ограничивает имеющееся у большинства пациентов с узелковым периартериитом нарушение функций почек, которое можно усугубить введением рентгеноконтрастных лекарств. В связи с этим в последние годы стали применять ультразвуковую допплерографию почечных артерий, однако диагностическая ценность этого неинвазивного метода исследования по сравнению с ангиографией нуждается в уточнении.
* Биопсию почки больным узелковым полиартериитом проводят редко, поскольку она сопряжена с опасностью кровотечения при травматизации аневризмы. Показания к выполнению процедуры могут ограничиваться тяжёлой артериальной гипертензии.

## Лаборатроная диагностика узелкового полиартериита

Лабораторные изменения при узелковом полиартериите неспецифичны. Наиболее часто обнаруживают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Анемию, как правило, отмечают при хроническую почечную недостаточность или желудочно-кишечных кровотечениях. У больных узелковым полиартериитом в крови выявляют диспротеинемию с увеличением концентрации у-глобулинов, ревматоидный и антинуклеарный фактор, почти в 50% случаев антитела к кардиолипину и снижение уровня комплемента в крови, которое коррелирует с активностью заболевания. Маркёры инфекции HBV в крови выявляют более чем у 70% пациентов. В активной фазе болезни, как правило, регистрируют повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

## **Дифференциальная диагностика узелкового периартериита**

Диагностика узелкового полиартериита не вызывает затруднений в разгар заболевания, когда имеется сочетание поражения почек с высокой артериальной гипертензией с нарушениями ЖКТ, сердца, периферической нервной системы. Трудности диагностики возможны на ранних этапах до развития поражений внутренних органов и при моносиндромном течении болезни. При полисиндромном характере заболевания у пациентов с лихорадкой, миалгиями и выраженным снижением массы тела необходимо исключать узелковый полиартериит, диагноз которого можно подтвердить морфологически при биопсии кожно-мышечного лоскута обнаружением признаков некротизирующего панваскулита средних и мелких сосудов, тем не менее в связи с очаговым характером процесса положительный результат отмечают не более чем у 50% больных.

Узелковый полиартериит с поражением почек необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний.

* Хронический гломерулонефрит гипертонического типа, в отличие от узелкового полиартериита, протекает более доброкачественно, без признаков системного поражения, лихорадки, снижения массы тела.
* Системной красной волчанкой страдают преимущественно молодые женщины. Не характерно развитие абдоминального болевого синдрома, тяжёлой полинейропатии, коронариита, лейкоцитоза. Поражение почек чаще проявляется нефротическим синдромом или быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Злокачественная артериальная гипертензия не свойственна системной карсной волчанке. Обнаружение LE-клеток, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК подтверждают диагноз системной красной волчанки.
* Подострый инфекционный эндокардит проявляется высокой лихорадкой, лейкоцитозом, диспротеинемией. Для подострого инфекционного эндокардита не характерны тяжёлая артериальная гипертензия, артриты, выраженные миалгии с атрофией мышц. При ЭхоКГ выявляют вегетации на клапанах сердца, признаки порока сердца. Решающее значение в диагностике подострого инфекционного эндокардита имеет неоднократное бактериологическое исследование крови.
* Алкогольная болезнь может протекать с поражением периферической нервной системы, сердца, поджелудочной железы (абдоминальные боли), почек (стойкая гематурия); в большинстве случаев отмечают артериальную гипертензию. У таких больных особое значение имеют сбор анамнеза (факт злоупотребления алкоголем, начало заболевания с эпизода желтухи вследствие острого алкогольного гепатита) и осмотр (выявляют «малые» признаки алкогольной болезни - тремор пальцев, вегетативную лабильность, контрактуры Дюпюитрена). При лабораторном исследовании выявляют высокую концентрацию IgA в крови, свойственную алкогольной
болезни.

# **Лечение поражения почек при узелковом периартериите**

Выбор терапевтического режима и доз лекарств определяется клинико-лабораторными признаками активности болезни (лихорадка, потеря массы тела, диспротеинемия, увеличение СОЭ), выраженностью и темпом прогрессирования поражений внутренних органов (почек, нервной системы, ЖКТ), тяжестью артериальной гипертензии, наличием активной репликации HBV.

Лечение узелкового полиартериита эффективно при оптимальном сочетании глюкокортиковдов и цитостатиков.

* В остром периоде болезни до развития висцеральных поражений назначают преднизолон в дозе 30-40 мг/сут. Лечение узелкового полиартериита с тяжёлым поражением внутренних органов следует начинать с проведения пульс-терапии метилпреднизолоном: по 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 дней. Затем назначают преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки.
* После достижения клинического эффекта: нормализации температуры тела, уменьшения миалгий, прекращения потери массы тела, снижения СОЭ (в среднем в течение 4 нед) - дозу преднизолона постепенно снижают (по 5 мг в 2 нед) до поддерживающей дозы 5-10 мг/сут, которую необходимо принимать 12 мес.
* При наличии артериальной гипертензии, особенно злокачественной, необходимо уменьшить начальную дозу преднизолона до 15-20 мг/сут и ускоренно её снижать.

Показаниями для назначения цитостатиков при узелковом полиартериите служат тяжёлое поражение почек со стойкой артериальной гипертензии, генерализованный характер васкулита с органными поражениями, неэффективность или противопоказания к назначению глюкокортикоидов. Для лечения применяют азатиоприн и циклофосфан. Циклофосфан более эффективен при быстро прогрессирующем течении болезни и тяжёлой артериальной гипертензии. В остальных случаях оба лекарства равноценны, но азатиоприн легче переносится и имеет меньше побочных эффектов. Существует также режим, при котором циклофосфан используют для индукции ремиссии, а в качестве поддерживающей терапии назначают азатиоприн.

* Азатиоприн и циклофосфан в остром периоде назначают в дозе 2-3 мг/кг массы тела в сутки (150-200 мг) на срок 6-8 нед с последу

ющим переходом на поддерживающую дозу 50-100 мг/сут, которую пациент принимает не менее года.

* В случае тяжёлой артериальной гипертензии и нарастающей почечной недостаточности проводят пульс-терапию циклофосфаном в дозе 800-1000 мг внутривенно ежемесячно. При КФ менее 30 мл/мин дозу препарата необходимо уменьшить на 50%.
* В тяжёлых случаях интервалы между введениями сокращают до 2- 3 нед, дозу препарата снижают до 400-600 мг на одну процедуру. В этих ситуациях пульс-терапию циклофосфаном можно сочетать с сеансами плазмафереза, однако преимущества такого режима не доказаны.

Общая продолжительность иммунодепрессивной терапии у больных узелковым полиартериитом не определена. Поскольку при заболевании редко отмечают обострения, рекомендовано проводить активное лечение глюкокортикоидами и цитостатиками не более 12 мес, однако в каждом конкретном случае этот срок следует определять индивидуально.

Лечение узелкового периартериита, ассоциированного с инфекцией HBV, в настоящее время требует применения противовирусных препаратов: интерферон альфа, видарабин и, в последние годы, ламивудин. Показанием к их назначению служит отсутствие выраженной почечной недостаточности (концентрация креатинина в крови не более 3 мг/дл), сердечной недостаточности, необратимых изменений ЦНС, осложнённого абдоминального синдрома. В начале лечения противовирусные лекарства комбинируют с глюкокортикоидами, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию необходимо сочетать с проведением сеансов плазмафереза, поскольку, как полагают, при монотерапии противовирусными препаратами нельзя контролировать большинство угрожающих жизни проявлений болезни. Лечение плазмаферезом, в отличие от глюкокортикоидов и циклофосфамида, не влияет на репликацию HBV и позволяет контролировать активность болезни без добавления иммуносупрессивных препаратов. Сеансы плазмафереза следует проводить до достижения сероконверсии.

В лечении узелкового полиартериита важную роль отводят симптоматической терапии, особенно контролю артериальной гипертензии. Стабилизация артериального давленияс помощью антигипертензивных лекарств разных групп (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретические препараты), назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения.

## Заместительная почечная терапия при узелковом полиартериите

Гемодиализ применяют для лечения больных узелковым полиартериитом при развитии у них терминальной почечной недостаточности. Рекомендовано продолжать иммунодепрессивную терапию на фоне проведения гемодиализа ещё в течение года после развития ремиссии заболевания. Сообщения о трансплантации почки у больных узелковым полиартериитом немногочисленны.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

# Симптом — синдром — диагноз. Болезни почек и мочевыделительной системы у детей: руководство для врачей. — СанктПетербург : СпецЛит, 2020. — 229 с.

# Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 608 с. ISBN 978-5-9

# Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 856 с.

# Нефрология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник / сост. А. И. Муртазин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 272 с

# Анализ мочи: руководство для врачей / А.В. Козлов. — Москва : СИМК, 2019. — 256 с. — Серия «Школа профессора».

Шейман, Д. А. Патофизиология почки/ Пер. с англ. — М.: «Издательство БИНОМ», 2013 — 206 с.: ил.