



4 декабря 2006 г. исполнилось 70 лет председателю научного общества нефрологов России, заведующему кафедрой нефрологии, терапии и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ, академику РАМН, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату государственных премий СССР Николаю Алексеевичу Мухину.

Редакция журнала «Нефрология и диализ» от всей души поздравляет Николая Алексеевича с большим юбилеем и желает здоровья и долгих лет творческой жизни и предлагает вниманию читателей журнала Актовую речь академика Н.А. Мухина на заседании Ученого Совета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Глубокоуважаемый Председатель!
Глубокоуважаемые члены Ученого Совета!
Глубокоуважаемые гости!

30 лет назад наш Учитель Евгений Михайлович Тареев, «корифей российской медицины», как недавно написал о нем академик РАН и РАМН Е.И. Чазов, выступил на Ученом Совете 1-го Московского медицинского института с актовой речью на тему: «Достижения и перспективы развития клинической нефрологии». В этой речи, как и во многих других его выступлениях и публикациях, сформулированы основные положения нефрологической концепции выдающегося клинициста, которые спустя 20 лет после его кончины остаются незыблемыми. Более того, впечатляющие достижения последних десятилетий подтверждают их сохраняющуюся актуальность, и нефрологическая концепция Е.М. Тареева продолжает отчетливо демонстрировать свой универсальный общеклинический характер.

Сегодня с еще большей уверенностью можно говорить о чрезвычайной важности выявления этиологии заболеваний почек, борьбы с лекарственной полипрагмазией, нередко обуславливающей поражение почек и быстро развивающуюся недостаточность их функции, детальной оценки особенностей образа жизни и их последствий – обменных нарушений (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперурикемия), потенциально опасных для почек. Все это вместе с углубленным изучением молекулярно-генетических механизмов развития болезней почек эффективно способствует разработке нефропротективной стратегии, направленной на торможение их прогрессирования, что делает реальной возможность предотвращения уремии, всегда считавшейся при хронических почечных заболеваниях фатально неизбежной. В нашем сообщении мы представляем развитие нефрологической концепции Е.М. Тареева в работах следующих за ним и его соратниками (Н.А. Ратнер, В.А. Насонова, В.В. Сура, О.М. Виноградова, И.Е. Тареева, Л.Р. Полянцева) двух поколений клиницистов – учеников и последователей Тареевской школы.

«Рамки нефрологии, ранее ограниченные почти исключительно заболеваниями почечной паренхимы – классической брайтовой болезнью, значительно расширились как за счет системных заболеваний соединительной ткани аутоиммунной природы, системных васкулитов, аллергических реакций и т. д., так и за счет острой почечной недостаточности (острой анурии – уремии), внепочечной реноваскулярной гипертонии, нефрокальциноза, опухолей почек и надпочечников <...> интерстициального нефрита...»

Е.М. Тареев, 1972

«Нефрология как раздел внутренней медицины должна изучать, включать длинный ряд болезней, которые проявляются разнообразным поражением почек и находят законное место в других специальностях».

Е.М. Тареев, 1983

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

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

Результаты фундаментальных исследований, направленных на детализацию патогенеза отдельных нозологических форм, нередко позволяют с уверенностью утверждать, что многие механизмы поражения различных органов оказываются общими и реализуются при участии одних и тех же медиаторов: именно поэтому ряд терапевтических подходов оказывается эффективным и находит применение одновременно в нескольких отраслях клинической медицины.

С точки зрения общепопуляционного значения, а также исходя из многообразных связей между функционированием органов и систем, подтвержденных не только клиническими, но и хорошо известными работами в области морфологии, молекулярной биологии, любой раздел клиники внутренних болезней может претендовать на звание интегрирующего. Именно поэтому большинство выдающихся клиницистов, работавших в стенах 1-го Московского медицинского института – Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, – А.Л. Мясников, В.Х. Василенко, В.Н. Виноградов и другие – не ограничивались только одним из разделов внутренней медицины, но всегда оставались прежде всего интернистами, и именно поэтому основанная Е.М. Тареевым клиника всегда была и остается теперь многопрофильной, общетерапевтической, хотя одним из приоритетных направлений деятельности ее коллектива многие годы была и есть нефрология. Традиционно еще сохраняется представление о редкости хронических заболеваний почек, особенно при сопоставлении их с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Продолжительное отсутствие выраженных клинических проявлений, а также не всегда адекватная интерпретация изменений мочи и биохимических показателей крови приводят к тому, что хронические нефропатии нередко впервые выявляются на этапе стойкого ухудшения функции почек,

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

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

Вместе с тем один из наиболее известных признаков стойкого ухудшения функции почек – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оцененной с помощью специальных формул, использующих в качестве основной переменной величину сывороточной концентрации креатинина и некоторые антропометрические параметры, – чаще всего применяют в популяционных исследованиях для определения распространенности хронических заболеваний почек. По данным крупных регистров NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность стойкого снижения СКФ (15–59 мл/мин) составляет не менее 3,8% в общей популяции, что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые, – бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца и другими, при этом лишь около четверти лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них хронической почечной недостаточности. Очевидно, что большинство случаев стойкого ухудшения функции почек в общей популяции связано не с заболеваниями, которые так или иначе попадают в сферу внимания специалиста-нефролога – хроническим гломерулонефритом, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек взрослых, амилоидозом почек, а обусловлено иными причинами.

Очень важен ответ на вопрос, какие факторы могут приводить к росту распространенности почечной недостаточности в общей популяции. В настоящее время можно четко утверждать важнейшую роль в развитии

почечной патологии часто встречающихся у жителей цивилизованных стран обменных нарушений – сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперурикемии, а также эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни), нередко существующих в ассоциации других признаков, которая обозначается как «метаболический синдром».

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

Ранний признак поражения почек при сахарном диабете типов 1 и 2 – микроальбуминурия – наиболее четко отражает формирование эндотелиальной дисфункции, при обменных нарушениях имеющей не только локально-почечный, но и системный характер. Общеизвестно, что у больных с микроальбуминурией максимальна не только вероятность ухудшения функции почек, но и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных. Результаты ряда крупных популяционных исследований (NHANES, The Hoorn Study, Epic-Norfolk) свидетельствуют о том, что микроальбуминурия является наиболее надежным предвестником ишемической болезни сердца и смерти от любой причины, в том числе сердечно-сосудистой.

Микроальбуминурия является, как и при сахарном диабете, маркером поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией – гипертонического нефроангиосклероза, занимающего важное место среди причин необратимого ухудшения почечной функции. Своевременное выявление микроальбуминурии приобретает особое значение с точки зрения назначения антигипертензивных препаратов, оказывающих максимально благоприятное влияние на внутривисцеральную гемодинамику, нарушения которой удается обнаружить с помощью специальных методов (ультразвуковая доплерография) уже у молодых больных со сравнительно непродолжительным «стажем» стойкого повышения АД (Козловская Л.В., Нанчикеева М.Л.). При эссенциальной артериальной гипертензии, как и при сахарном диабете 2 типа, решающая роль в перестройке внутривисцерального кровотока принадлежит нарушению функции эндотелиоцитов, связанному, прежде всего, с гиперактивацией ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы. Следует еще раз подчеркнуть, что, наряду с собственно повышенным системным артериальным давлением, микроальбуминурию индуцирует и ряд обменных нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, ожирение), а также курение, которые часто сопровождают артериальную гипертензию. В недавно завершившемся исследовании PREVEND IT удалось подтвердить антимикроальбуминурический эффект ингибитора АПФ у лиц с нормальным АД, среди причин микроальбуминурии в отсутствие артериальной гипертензии ведущими оказались курение и ожирение.

Сегодня можно с уверенностью утверждать роль ожирения как одного из ведущих факторов, предрасполагающих не только к развитию сердечной недостаточности, некоторых злокачественных опухолей, остеоартроза, сахарного диабета 2 типа и желчно-каменной болезни, но и к стойкому ухудшению функции почек: вероятность терминальной почечной недостаточности у лиц с морбидным ожирением более чем в 7 раз превышает таковую в группе с нормальной массой тела. В настоящее время показано, что активно секретируемые клетками жировой ткани (прежде всего бурными адипоцитами, пул которых преобладает при считающемся наиболее прогностически неблагоприятным абдоминальным ожирением) лептин, разобщающие белки типов 1 и 2, а также фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 непосредственно участвуют в ремоделировании тканей-мишеней – миокарда, сосудистой стенки и почек. При гиперлептинемии удается констатировать гиперпродукцию мезангиоцитами TGF- β и нарастание экспрессии рецепторов к нему на клеточных мембранах.

С точки зрения предупреждения ассоциированной с ожирением нефропатии важно выделение ее ранней стадии. Наиболее надежным ранним маркером поражения почек при ожирении является микроальбуминурия, частота обнаружения которой, как было показано нами, достоверно возрастает по мере увеличения сывороточной концентрации лептина. Эта закономерность объясняется возможностью прямого воздействия лептина на клубочковые эндотелиоциты с увеличением экспрессии ими эндотелина-1 – одного из ключевых медиаторов продолжительной вазоконстрикции. В наших исследованиях (Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В., Кутырина И.М., Моисеев С.В., Минакова Е.Г., Гитель Е.П., Мухин Н.А.) были также выявлены нарушения внутривисцеральной гемодинамики, обусловленные индуцируемой лептином и подтверждаемой появлением микроальбуминурии дисфункцией эндотелия, которые приводят к постепенному истощению почечного функционального резерва (феномен так называемой относительной олигонефронии), регистрируемому при радиоизотопной сцинтиграфии почек в острой пробе с каптоприлом. Косвенными признаками нарушений внутривисцеральной гемодинамики у больных ожирением можно считать также обнаруженную тенденцию к росту сывороточной концентрации мочевой кислоты и гомоцистеина. Провоцируемая гиперлептинемией дисфункция эндотелия у больных абдоминальным ожирением носит генерализованный характер: по мере истощения почечного функционального резерва у них было констатировано нарастающее ухудшение

эндотелий-зависимой вазодилатации, зарегистрированное при ультразвуковой доплерографии плечевой артерии с использованием нитроглицеринового теста. На экспериментальной модели ожирения, ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа, нами получены данные, позволяющие предполагать существенную роль продуцируемых адипоцитами медиаторов в становлении и диабетической нефропатии. Очевидно, что и нефропатия, ассоциированная с ожирением, и диабетическая нефропатия имеют общее центральное патогенетическое звено – генерализованную (включая локально-почечную) дисфункцию эндотелия. Курс лечения блокатором рецептора ангиотензина II, положительно влияющим на эндотелиальную функцию, позволил добиться регресса микроальбуминурии и восстановления параметров, характеризующих эндотелий-зависимую составляющую вазодилатации.

Обследование всех больных ожирением, особенно абдоминальным, на наличие микроальбуминурии и назначение при ее выявлении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно считать наиболее реальным в настоящее время путем профилактики поражения почек у больных ожирением, хотя очевидна также необходимость настойчивых попыток снижения массы тела с помощью различных методов. Исследования в области нефрологии могут оказаться информативными в уточнении многих других аспектов проблемы ожирения, в частности расшифровки некоторых механизмов канцерогенеза (участие ФНО- α , разобщающие белки типа 1 и 2, интерлейкин-6), тромбоза (высокий риск тромбоэмболических осложнений у больных ожирением хорошо известен).

Наряду с повышением артериального давления, преимущественно систолического, и ожирением среди общепопуляционных факторов риска стойкого ухудшения функции почек существенное значение имеет гиперурикемия. Ассоциация повышенного сывороточного уровня мочевой кислоты с ожирением, особенно абдоминальным, выявленная в наших исследованиях (Балкаров И.М., Донсков А.С.), делает правомерным включение нарушенного обмена мочевой кислоты в число составляющих метаболического синдрома. Прогностически серьезным последствием этих нарушений является поражение почек, варианты которого не исчерпываются только уратным нефролитиазом. Существенно большее значение имеет хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит, прежде всего в связи с возможностью длительного, практически бессимптомного течения, завершающегося, тем не менее, стойким ухудшением почечной функции. Закономерности формирования уратного тубулоинтерстициального нефрита в настоящее время во многом уточнены (Балкаров И.М., Лебедева М.В., Щербак А.В., Мухин Н.А.).

Хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом, по-видимому, можно объяснить значительное число случаев артериальной гипертонии, появляющейся у молодых лиц, особенно при наличии других метаболических расстройств (ожирение, инсулинорезистентность), плохо уступающей антигипертензивной терапии и часто расцениваемой как эссенциальная. Результаты обследования этих пациентов с использованием автоматического суточного мониторинга АД

свидетельствуют о том, что артериальной гипертонии при хроническом уратном тубулоинтерстициальном нефрите присущи наиболее неблагоприятные типы суточной кривой АД, характеризующиеся отсутствием снижения его (тип non-dipper) или дальнейшим ночным повышением (тип night-peaker). Важно подчеркнуть, что зарегистрировать их удастся уже на этапе гиперурикозурии, когда сывороточный уровень мочевой кислоты еще сохраняется преимущественно нормальным. Именно артериальную гипертонию можно рассматривать как наиболее ранний признак уратного поражения почек, которое начинает формироваться на стадии стойкого повышения экскреции мочевой кислоты при отсутствии гиперурикемии. Своевременное определение урикозурии у этих пациентов позволяет выделить их из группы больных так называемой эссенциальной артериальной гипертонией с последующей оптимизацией тактики ведения (низко-пуриновая диета, достаточный питьевой режим, исключение алкоголя, осторожность в отношении тиазидовых и петлевых диуретиков), направленной на предупреждение прогрессирования поражения почек и почечной недостаточности.

Следует специально отметить, что хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит может существовать и без развития типичной суставной подагры вплоть до стадии почечной недостаточности. На этапе стойкой гиперурикемии, наряду с артериальной гипертонией, как правило, удастся зарегистрировать и другой типичный признак этого варианта уратной нефропатии – снижение относительной плотности мочи, подтверждаемое результатами пробы Зимницкого.

Возможность участия мочевой кислоты и ее солей в процессах фиброгенеза в почечном тубулоинтерстиции определяется ее прямым хемотаксическим действием на клетки макрофагального ряда и прямой активацией локально-почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в условиях гиперурикемии. В формировании уратного поражения почек существенное значение имеет также и констатированная нами по снижению активности урокиназы в моче депрессия локально-почечных процессов фибринолиза, выраженная уже на стадии гиперурикозурии и заметно нарастающая при стойком повышении сывороточного уровня мочевой кислоты (Козловская Л.В., Щербак А.В., Балкаров И.М., Подорольская Л.А.).

Как и другие метаболические факторы, мочевая кислота является также и эндотелиальным «ядом». У больных хронической сердечной недостаточностью с гиперурикемией, спровоцированной тиазидовыми и петлевыми диуретиками, отмечается существенное ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, корригируемое назначением аллопуринола. Значение дисфункции клубочкового эндотелия в развитии уратного поражения почек нуждается в дальнейшем изучении, перспективы которого определяются, прежде всего, возможностью разработки новых подходов к первичной профилактике хронической почечной недостаточности в общей популяции.

Нарушения обмена мочевой кислоты и их «почечные» последствия требуют особого внимания не только у больных метаболическим синдромом, но и при хро-

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

Другие метаболические нарушения, например различные варианты дислипидемии, также представляют значимые детерминанты стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Так, по данным регистра NHANES III, при гипертриглицеридемии и снижении сывороточного уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) частота падения СКФ и микроальбуминурии достоверно превосходит таковую в группе лиц, у которых названные параметры находятся в пределах нормальных значений.

Таким образом, становится понятным, что именно обменные нарушения, наряду с эссенциальной артериальной гипертензией, представляют собой ключевые детерминанты необратимого ухудшения функции почек в общей популяции. Обращает на себя внимание очевидная общность факторов риска хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний, а также общность ключевых звеньев патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы и обусловленных метаболическими расстройствами почечных поражений, среди которых особую роль сегодня отводят дисфункции эндотелия, маркеры которой, в частности микроальбуминурия, всегда отражают высокую вероятность соответствующих осложнений. Именно поэтому любой «кардиологический» пациент сегодня является в равной степени «нефрологическим». Внимание к приведенным факторам риска важно потому, что связанные с ними формы поражения почек и хроническая почечная недостаточность потенциально предотвратимы.

В связи с этим становится актуальной необходимость соответствующей нефрологической настороженности у клинициста любой специальности, заключающейся в умении выявлять и правильно интерпретировать ключевые признаки поражения почек, а также распознавать почечные осложнения, в том числе связанные с лечением, у различных больных.

Очевидно, что успех терапии хронических прогрессирующих болезней почек, как и любых других заболеваний, в наибольшей степени определяется возможностями воздействия на этиологический фактор. Принято считать, что причину хронических заболеваний почек,

как правило, установить трудно: исключение составляет лишь типичный постстрептококковый острый гломерулонефрит, как показывает опыт, не столь редкий и сегодня. По-прежнему продолжают регистрироваться вспышки этого заболевания (например, одна из них была отмечена в Бразилии в середине 1980-х гг. – источником ее был нефритогенный штамм *Streptococcus zooepidemicus*).

Опыт наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией свидетельствует о возможности развития у них своеобразного поражения почек – так называемой ВИЧ-ассоциированной нефропатии, чаще наблюдаемой у афроамериканцев и употребляющих внутривенные наркотики. ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой один из вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза, характерными чертами которого являются отек эндотелиальных клеток клубочка с коллапсом его петель («коллапсирующая гломерулопатия»), атрофия канальцев с участками их кистозного расширения, пролиферация подоцитов, зоны лимфоцитарной инфильтрации и тубулоинтерстициальный фиброз. Особенностями клинической картины ВИЧ-ассоциированной нефропатии являются высокие величины экскреции белков с мочой и быстрое прогрессирование почечной недостаточности, однако обратимое при назначении антиретровирусных препаратов. Артериальное давление длительно остается нормальным. В течение менее чем 10-летнего периода ВИЧ-ассоциированная нефропатия заняла важное место в структуре причин терминальной почечной недостаточности. Однако даже при выраженном ухудшении функции почек применение высоко активной антиретровирусной терапии (Highly active antiretroviral therapy – HAART) способствует регрессу почечной недостаточности, а при раннем назначении – предупреждает ее. HAART является основой лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии, хотя определенное значение имеют и другие терапевтические методы, например направленные на снижение протеинурии (ингибиторы АПФ).

Проблема HCV-инфекции, эпидемиологически подтвердившая в последнее десятилетие свой общепопуляционный характер, а также сохраняющая для нашей страны значение HBV-инфекция продолжают привлекать внимание различных специалистов – не только гепатологов, но и дерматологов, ревматологов, а также нефрологов, что во многом определяется частотой и выраженным полиморфизмом внепеченочных их проявлений (Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е., Игнатова Т.М., Абдурахманов Д.Т.). Вовлечение почек у этих больных нередко играет наибольшую прогностическую роль.

Среди возможных вариантов HCV-ассоциированного поражения почек особое значение придают гломерулонефриту, связанному со смешанной криоглобулинемией. Свойственная HCV-инфекции активация и пролиферация В-лимфоцитов приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов, в том числе поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора, и образованию криоглобулинов II и III типов, формированию иммунных комплексов, отложение которых в тканях (преимущественной мишенью является сосудистая стенка) сопровождается их активным иммуновоспалительным повреждением. Образование

иммунных комплексов дополняется активным потреблением комплемента с развитием васкулита, часто очень тяжелого течения, приводящего к значительному ухудшению функции пораженных органов.

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

Депозиты криоглобулинов, фиксируясь вдоль внутренней поверхности клубочкового капилляра, индуцируют пролиферацию эндотелиоцитов, сопровождающуюся инфильтрацией моноцитами, отличающей криоглобулинемический вариант поражения почек от других вариантов мезангиокапиллярного гломерулонефрита, в том числе волчаночного. Характерной морфологической чертой криоглобулинемической нефропатии также считают отложение в просветах гломерулярных капилляров эозинофильных PAS-позитивных («внутрипросветных») тромбов, содержащих криоглобулины и имеющих выявляемую при электронной микроскопии фибриллярную структуру. Подобный морфологический феномен наблюдают также при редко встречающемся фибриллярном нефрите, который характеризуется, как и криоглобулинемический нефрит, частой нефротической протеинурией и высокой артериальной гипертонией, но отличается от последнего существенно более быстрым темпом необратимого ухудшения функции почек.

У части больных криоглобулинемическое поражение почек почти сразу приобретает быстро прогрессирующий характер, при этом не во всех клинических исследованиях удалось установить связь быстро прогрессирующей формы криоглобулинемического нефрита с высоким сывороточным титром криоглобулинов, однако наши наблюдения четко свидетельствуют в пользу существования такой связи. Вместе с тем прогноз криоглобулинемической нефропатии, как правило, определяется сердечно-сосудистыми осложнениями, обусловленными, прежде всего, высокой артериальной гипертонией, плохо уступающей комбинированной антигипертензивной терапии (Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Игнатова Т.М., Тэгай С.В., Милованова С.Ю.).

В тактике лечения криоглобулинемического поражения почек многое остается неясным, что, прежде всего, касается применения противовирусных препаратов. Очевидна, особенно в периоды обострения почечного процесса, необходимость плазмаферезов

(криоферезов), благодаря которым концентрация криоглобулинов в плазме крови снижается, что позволяет добиться восстановления функции почек у значительной части пациентов. Аферезные методы следует сочетать с назначением кортикостероидов в больших дозах, нередко бывает целесообразна их комбинация с циклофосфамидом. Длительная противовирусная терапия с использованием высоких доз α -интерферона, в том числе его пегилированных форм, целесообразна при стабилизации течения заболевания.

Различные варианты вовлечения почек при хронических вирусных гепатитах, таким образом, нередко имеют существенно большее прогностическое значение, чем прогрессирование печеночного процесса. Варианты HBV-ассоциированного гломерулонефрита, детально описанные в течение первых 15 лет с момента открытия HBs-антигена и внедрения в клиническую практику методов его определения в сыворотке крови, дополняются почечными проявлениями узелкового полиартериита, в этиологии которого именно HBV играет сегодня преобладающую роль. Впервые при жизни диагностированная в нашей стране Е.М. Тареевым в 1926 г. и длительно считавшаяся казуистической, эта болезнь из группы системных васкулитов продемонстрировала вспышку, связанную с широким распространением сульфаниламидов после Второй мировой войны. Сегодня узелковый полиартериит наблюдается преимущественно у больных с продолжительно существующей HBV-инфекцией, маркеры которой, по данным нашей клиники, удается обнаружить более чем у 90% пациентов, страдающих этим заболеванием. Этиологическая роль HBV при узелковом полиартериите убедительно доказывается существенным снижением числа новых случаев в тех странах, где вакцинация на уровне общей популяции является обязательной.

Возможность длительно проследить судьбу более чем 120 больных узелковым полиартериитом позволила детально уточнить особенности клинической картины с выделением некоторых закономерностей эволюции этого заболевания (Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Клименко О.В.) и подтверждением определяющей с точки зрения долгосрочного прогноза и влияния на выживаемость роли поражения почек, признаки которого были отмечены у 80% больных. Риск смерти был максимален при злокачественной артериальной гипертонии, констатированной почти у трети обследованных больных, и наличии «большой» (>3,5 г/сут) протеинурии. Артериальная гипертония отражает формирование глобального нефросклероза, первым этапом которого при узелковом полиартериите является распространенное вовлечение почечной сосудистой сети (во многом аналогичное «злокачественному нефроангиосклерозу» – стойкому генерализованному спазму внутривисцеральных сосудов с глобальной ишемией почечной ткани, описанному F. Volhard в начале XX в.) с высокой вероятностью сердечно-сосудистых осложнений – хронической сердечной недостаточности, но особенно острых нарушений мозгового кровообращения, определяющих прогноз.

Констатация связи узелкового полиартериита с HBV-инфекцией – всегда аргумент в пользу применения противовирусных препаратов (ламивудин), оказывающихся эффективными у значительной части больных,

хотя режим их использования требует дальнейшей оптимизации. Вместе с тем при наличии явных органных проявлений болезни (поражения почек, кишечника с формированием ишемических язв и некрозов, часто фатальных, кожи, орхита, полинейропатии), как правило, требуются кортикостероиды и цитостатики.

Современные возможности иммуносупрессивного лечения изменили судьбу большинства больных системными васкулитами, что четко подтверждают данные нашей клиники, основывающиеся на большом опыте наблюдения пациентов с узелковым полиартериитом, гигантоклеточными артериитами Такаясу и Хортон, пурпурой Шенлейна–Геноха, а также ANCA-ассоциированными формами – гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом (Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Гуляев С.В., Бекетова Т.В.). При ANCA-ассоциированных васкулитах, как показал опыт нашей клиники, комбинация кортикостероидов с азатиоприном, но особенно циклофосфамидом, позволяет не только купировать обострения, но значительно (на 10 лет и более) продлить активную жизнь пациентов, подавляющее большинство которых ранее погибло в течение первого года с момента дебюта болезни.

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

Более 30 лет назад Е.М. Тареев, всегда уделявший много внимания развитию научных исследований в клинике, писал о том, что именно в нефрологии применение новых методов позволяет получать впечатляющие результаты: «В последние десятилетия в нефрологии, может быть, в большей степени, чем в других клинических дисциплинах, отмечены значительные достижения. Они стали возможны главным образом благодаря прогрессу базисных наук – биологии с ее быстро развивающимися разделами генетики и иммунологии, физики и химии». Существенное уточнение механизмов прогрессирования хронических болезней почек, во многом благодаря доступности для прижизненного, в том числе повторного, морфологического исследования почечной ткани и возможностей оценки экскреции различных медиаторов с мочой, существенно расширило представления о путях развития канального фиброза, неизбежно приводящего к ухудшению функции пораженного органа. Более того, именно при изучении закономерностей формирования хронических нефропатий удалось продемонстрировать потенциальную обратимость процессов фиброза, открывающую возможности разработки новых тера-

певтических стратегий.

При выделении маркеров неблагоприятного почечного прогноза одним из ведущих оказалась высокая протеинурия, при длительном сохранении которой риск терминальной почечной недостаточности максимален. Данная закономерность, подтвержденная в крупных зарубежных нефрологических центрах (The GISEN Group) и данными нашей клиники (Тареева И.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Оконова Е.Б., Ставрова Е.В.), в настоящее время обосновывается теорией так называемого нефротоксического действия протеинурии. Эта концепция подразумевает влияние компонентов белкового ультрафильтрата (прежде всего альбумина, но также и трансферрина, ЛНП и ЛОНП, компонентов комплемента, способных активироваться в первичной моче с образованием мембран-атакующего комплекса) на эпителиоциты проксимальных канальцев, меняющих свой фенотип (транскрипционная регуляция) и приобретающих способность экспрессировать основные профиброгенные хемокины, в том числе регулируемые ключевым ядерным фактором транскрипции NFκB моноцитарный хемоаттрактантный протеин типа 1 (MCP-1), молекулу RANTES, а также эндотелин-1. Аналогичные свойства приобретают и другие клетки, в частности мезангиоциты; одновременно наблюдается активация резидентных макрофагов с привлечением новых клеток этого ряда, а также фибробластов. В результате нарастает тубулоинтерстициальный фиброз, которому сегодня придают ведущее значение в формировании нарастающего ухудшения функции почек.

Среди медиаторов, играющих роль в модулировании тубулоинтерстициального фиброза, особую роль отводят уже упоминавшемуся MCP-1, а также трансформирующему фактору роста-бета (TGF-β), непосредственно регулирующему процессы пролиферации фибробластов и накопления экстрацеллюлярного матрикса, а также способствующему локально-почечной экспрессии компонентов эндотелий-зависимого звена гемостаза, в частности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). Подробно изучено клиническое и прогностическое значение названных маркеров тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите (Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В.), в том числе в сопоставлении с морфологическими данными (Варшавский В.А., Голицына Е.П.). Экскреция с мочой продуцируемого эпителиоцитами проксимальных канальцев MCP-1 оказалась особенно высокой при максимальной площади тубулоинтерстициального фиброза. В связи с этим исследование концентрации MCP-1 в моче открывает перспективы в неинвазивной оценке активности почечного поражения, в том числе и изменения ее под действием проводимой патогенетической терапии. Наши исследования показали также прямую корреляцию с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза. Экскреция TGF-β с мочой оказалась наибольшей при нефротической протеинурии, но особенно – при сформировавшейся почечной недостаточности.

Наряду с оценкой мочевой экскреции хемокинов о выраженности тубулоинтерстициального фиброза и, в конечном итоге, глобального нефросклероза, обуславливающего утрату почечной функции, можно также судить по содержанию в моче α-гладкомышечного

актина (α -ГМА), экспрессируемого преимущественно миофибробластами, активно участвующими в продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Величина экспрессии α -ГМА при пролиферативных формах гломерулонефрита достоверно превосходит таковую по сравнению с непролиферативными его вариантами, однако максимальна она при наличии явных склеротических изменений, выявляемых при морфологическом исследовании ткани почки (Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П.).

TGF- β - и NF κ B-зависимые механизмы тканевого ремоделирования, реализуемые при участии MCP-1 и других профиброгенных хемокинов, очевидно, не являются строго специфичными для почечной ткани, но именно экспериментальные и клинические исследования в области нефрологии в наибольшей степени способствовали пониманию их роли в этом процессе. В настоящее время четко показано сходство путей формирования нефросклероза и миокардиального фиброза, лежащего в основе развития хронической сердечной недостаточности. Такое же сходство имеют дезадаптивные изменения сосудистой стенки, определяющие риск многих сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышающийся благодаря ускорению процессов атерогенеза. Более того, индукторы приведенных вариантов развития тканевого фиброза часто также идентичны, и среди них у больных хроническими прогрессирующими нефропатиями особенно велико значение компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего ангиотензина II.

Наряду с гемодинамическими эффектами, в первую очередь системным вазоконстрикторным действием, передающимся и на клубочковые капилляры, ангиотензину II присущи и так называемые негемодинамические, в том числе способность индуцировать дисфункцию эндотелия, а также усиливать локально-почечную экспрессию TGF- β . Негемодинамической составляющей действия ангиотензина II отводят приоритетную роль в усилении протеинурии, и именно поэтому препараты, блокирующие его образование (ингибиторы АПФ) или взаимодействие с рецепторами 1-го типа (блокаторы рецепторов ангиотензина II), обладают заметными антипротеинурическими свойствами, что определяет их возможности предупреждать ухудшение почечной функции в большей степени, чем свойственный им антигипертензивный эффект. Устраняя последствия повреждающего влияния плазменных белков, попавших в первичную мочу, на эпителиоциты проксимальных канальцев, а также тормозя TGF- β -механизмы фиброгенеза, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II значительно уменьшают выраженность тубулоинтерстициального фиброза – фундаментальной составляющей патогенеза хронической почечной недостаточности.

Наряду с участием уже упомянутых медиаторов развитие тубулоинтерстициального фиброза во многом определяется активацией эндотелий-зависимого звена гемостаза, синтез многих компонентов которого (в частности, PAI-1) прямо зависит от TGF- β , активируемого в том числе ангиотензином II. В связи с этим, например, блокаторы рецепторов ангиотензина II, как это было показано исследованиями нашей клиники, наряду с антипротеинурическим действием при хроническом

гломерулонефрите, в том числе нефротическом, вызывают снижение мочевого экскреции PAI-1, что также может рассматриваться как показатель снижения интенсивности почечного фиброгенеза (Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Щербак А.В., Швецов М.Ю., Плиева О.К.).

Универсальность органопротективных свойств блокаторов РААС обосновывает единство механизмов дезадаптивного ремоделирования многих органов – почек, миокарда, сосудистой стенки, поражение которых часто взаимообусловлено и сопряжено, что с общепатологической точки зрения позволило сформулировать концепцию кардиоренальных взаимоотношений – кардиоренального синдрома (Мухин Н.А., Моисеев В.С.). Генетические детерминанты нарушения кардиоренальных взаимоотношений пока в большей степени установлены в нефрологии: носительство D-аллеля гена АПФ, в том числе в гомозиготной форме, а также определенные варианты гена альдостерон-синтетазы, по-видимому, предрасполагают к большей экскреции белков с мочой и увеличению темпов прогрессирования хронического гломерулонефрита (Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю., Камышева Е.С.), и именно у этой категории пациентов польза от раннего назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II оказывается максимальной.

Вклад тромбогенеза, в том числе его эндотелий-зависимой составляющей, четко доказанный при сердечно-сосудистых осложнениях – остром коронарном синдроме, остром инфаркте миокарда, ишемическом мозговом инсульте, в настоящее время является предметом интенсивного изучения в нефрологии. Распространенный тромбоз, вовлекающий в том числе внутрипочечные сосуды, включая уровень микроциркуляции, определяет клинические признаки одного из наиболее распространенных в популяции тромбофилических состояний – антифосфолипидного синдрома, первичного и вторичного, в частности ассоциированного с системной красной волчанкой (Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Шахнова Е.А., Кушнир В.В.).

Больные антифосфолипидным синдромом, как известно, нередко впервые обращаются к акушерам-гинекологам (привычные выкидыши) или в молодом возрасте госпитализируются в отделения интенсивной терапии в связи с развитием острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда или тромбозомболии легочной артерии. Антифосфолипидный синдром, вместе с тем, – один из вариантов тромбофилий, при котором доказана возможность прогностически важного вовлечения почек.

Один из наиболее постоянных признаков поражения почек при антифосфолипидном синдроме – артериальная гипертензия, наблюдающаяся более чем у 80% пациентов и часто имеющая черты злокачественной, у значительной части этих больных к моменту диагностики антифосфолипидного синдрома уже регистрируется стойкое ухудшение почечной функции, хотя почти у трети ему предшествуют эпизоды транзиторной гиперкреатинемии. Связь поражения почек с антифосфолипидным синдромом подтверждается повышением сывороточного титра антител к кардиолипину, данными ультразвуковой доплерографии почечных сосудов, указывающими на грубые нарушения внутрипочечной гемодинамики, а также результатами морфо-

логического исследования ткани почки, полученной при биопсии. Опыт нашей клиники свидетельствует о том, что длительное применение антикоагулянтов при поражении почек, ассоциированном с антифосфолипидным синдромом, предупреждает нарастание почечной недостаточности; можно обсуждать максимально раннее начало использования этих препаратов (низкомолекулярные гепарины, варфарин) у подавляющего большинства подобных больных (Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Шахнова Е.А.).

Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом, является ярким примером так называемой сосудистой (ишемической) нефропатии. Ишемическая нефропатия также характеризует тип поражения почек у подавляющего большинства больных узелковым полиартериитом. Выявление признаков ишемической нефропатии у пожилого пациента настоятельно требует обсуждения особого ее варианта – ишемической болезни почек (атеросклеротического стеноза почечных артерий), которая сегодня является объектом пристального изучения (Фомин В.В., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Зайцев А.Ю., Таронишвили О.И., Кушнир В.В., Осипенко В.И., Фоминых Е.В.).

В начале 1950-х гг. А.В. Сумароков, ближайший ученик Е.М. Тареева, одним из первых отделил атеросклеротический стеноз почечных артерий от других вариантов распространенной в то время злокачественной артериальной гипертензии. У всех описанных им больных диагноз был подтвержден на аутопсии: причиной смерти были как неуклонное, вплоть до уремии, ухудшение функции почек, так и связанные с выраженностью артериальной гипертензии сердечно-сосудистые осложнения. Сегодня ишемическая болезнь почек лидирует среди причин необратимого ухудшения почечной функции у пожилых и, несмотря на значительно расширившиеся в последние два десятилетия возможности ее диагностики и лечения, нередко остается нераспознанной вплоть до терминальной почечной недостаточности, которая именно у этих пациентов может быть ускорена часто применяемыми у пожилых лекарственными препаратами и диагностическими вмешательствами (в частности, с использованием рентген-контрастных средств).

Показано, что ишемическая болезнь почек присуща преимущественно больным распространенным атеросклерозом, в том числе осложненными его формами: до выявления атеросклеротического поражения почечных артерий пациенты нередко переносят острый инфаркт миокарда, в том числе повторный, транзиторную ишемическую атаку или мозговой инсульт, а также разнообразные ангиохирургические вмешательства, в том числе коронароангиопластику. Это заболевание нередко впервые обнаруживают именно при проведении ангиографии, сопряженной у этих пациентов с высоким риском рентгеноконтрастной нефропатии.

По нашим данным, ведущий клинический признак ишемической болезни почек – высокая артериальная гипертензия, часто не уступающая комбинированной антигипертензивной терапии и почти у половины больных характеризующаяся преимущественным повышением систолического АД. Изолированная систолическая артериальная гипертензия – это и общепопу-

ляционный «почечный» фактор риска: при ее наличии вероятность стойкого ухудшения функции почек выше, чем при систоло-диастолическом варианте артериальной гипертензии. Названная взаимосвязь может быть, по крайней мере частично, объяснена большей частотой атеросклеротического стеноза почечных артерий при преимущественно повышенном систолическом АД. В свою очередь, у пациентов, страдающих ишемической болезнью почек и изолированной систолической артериальной гипертензией, скорость клубочковой фильтрации оказалась достоверно ниже, чем у таковых с систоло-диастолической артериальной гипертензией.

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

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

Улучшение прогноза пациентов с ишемической болезнью почек возможно при применении инвазивных методов реваскуляризации почек, из которых наибольший опыт накоплен в отношении стентирования почечных артерий, возможно более раннего. Как правило, после вмешательства удается констатировать утрату резистентности к антигипертензивным препаратам. Более четкому определению показаний к ангиохирургическим методам лечения ишемической болезни почек может способствовать внедрение в клиническую практику новых маркеров ишемического повреждения почечной ткани. Так, нами совместно с кафедрой патофизиологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова показано на экспериментальной модели стеноза почечной артерии (one kidney-one clip), что повышение мочевого экскреции MCP-1 удается зарегистрировать раньше, чем наблюдается стойкое повышение системного АД (Гаврилова С.А., Кошелев В.Б., Таронишвили О.И., Иванов А.А., Фомин В.В., Швецов М.Ю., Краснова Т.Н., Моисеев С.В.).

Традиционный для школы Е.М. Тареева интерес к амилоидозу подтверждается сегодня и результатами изучения вторичных его форм. В настоящее время среди причин вторичного амилоидоза лидирует ревматоидный артрит, при котором, как свидетельствует опыт нашей клиники, обобщенный на основании обследований более 100 больных, вероятность терминальной почечной недостаточности определяется продолжительностью протеинурической стадии пора-

жения почек, при этом особое внимание обращено на длительность существования и степень выраженности острофазового ответа, прежде всего стойкого повышения сывороточного уровня С-реактивного белка (Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А., Варшавский В.А., Голицына Е.П.). Изучение клинического значения отдельных вариантов гена MEFV (Mediterranean Fever – средиземноморская лихорадка – синоним периодической болезни), определяющего предрасположенность к периодической болезни, уже сегодня позволяет предсказывать вероятность формирования у этих пациентов амилоидоза почек, что, в свою очередь, может являться аргументом к более настойчивому профилактическому применению колхицина (Козловская Л.В., Рамеев В.В., Симонян А.Х.).

«Велико значение клинического наблюдения, прослеживание индивидуального больного как личности, судьба которого дорога врачу. Это анамнез, к которому приходится возвращаться много раз... Теперь у молодого ученого возникает все больше соблазна отвлечься от постели больного и заняться сложной аппаратурой. Однако наблюдение важно, поскольку в последние десятилетия возникли реальные возможности повседневных открытий примеров вовлечения почек в процесс при все новых системных или общих заболеваниях...», – писал Е.М. Тареев.

Вовлечение почек свойственно помимо амилоидоза и многим системным заболеваниям, а его проявления часто преобладают в клинической картине болезни. Продолжают уточняться варианты поражения почек при саркоидозе, ранее считавшиеся казуистически редкими и включающие не только хорошо известные гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит и гиперкальциемическую нефропатию, но и различные варианты хронического гломерулонефрита, а также вторичный амилоидоз (Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П.).

Именно «почечные маски» остаются одной из главных причин поздней диагностики инфекционного эндокардита. Патогенез их, как правило, определяется иммунопатологическими реакциями с изменениями активности системы гемостаза, в ряде случаев достигающими степени, соответствующей локальному ДВС-синдрому; у обследованных в нашей клинике больных частота последнего в группе с поражением почек в 2,5 раза превышала таковую при инфекционном эндокардите без признаков почечного процесса (Козловская Л.В., Белокриницкая О.А., Таранова М.В., Андросова Т.В., Щербак А.В.). Наряду с хорошо известным хроническим диффузным гломерулонефритом в структуре вариантов поражения почек при инфекционном эндокардите одно из центральных мест занимают тубулоинтерстициальные нефропатии, в частности лекарственные, прежде всего связанные с избыточным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, а также последствиями антибактериальной терапии.

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

Вовлечение почек происходит как в связи с естественной эволюцией заболевания, так и вследствие неадекватного или необоснованного применения медикаментозных средств – последнее обстоятельство сегодня становится преобладающим. Наряду с нежелательными явлениями, возникающими в процессе лекарственного лечения, а также при диагностических вмешательствах (рентген-контрастная нефропатия), особую проблему продолжает представлять развитие почечной недостаточности при неконтролируемом употреблении лекарственных препаратов, прежде всего анальгетиков (Тареева И.Е., Андросова С.О., Балкаров И.М.): анальгетическая нефропатия по-прежнему составляет не менее 3% в структуре причин терминальной почечной недостаточности и с учетом того, что ее нередко не распознают, можно утверждать, что реальная частота обусловленного данной хронической нефропатией необратимого ухудшения функции почек еще выше.

Четко идентифицированы группы риска лекарственных поражений почек: это больные сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью (стойкая гипоперфузия всегда приводит к увеличению уязвимости почечной ткани), находящиеся в критических состояниях, а также пациенты, страдающие любой хронической болезнью почек, дети и лица пожилого и старческого возраста.

Представления о постепенной утрате почечной функции по мере увеличения возраста сегодня в существенной степени подвергнуты пересмотру (Борисов И.А.). Инволютивные изменения почек, однако, наряду с особой группой хронических нефропатий, присущих преимущественно больным пожилого возраста, – анальгетической и уратной нефропатиями, почечно-каменной болезнью, хроническим пиелонефритом, гипертоническим нефроангиосклерозом и ишемической болезнью почек, которые нередко сочетаются (феномен «мультиморбидной старческой почки»), – могут приводить к очень быстрому падению СКФ при исходно отсутствующей гиперкреатининемии. Острая почечная недостаточность у пожилых, как правило, бывает трудно обратимой и отличается неблагоприятным прогнозом, связанным в том числе и с плохой переносимостью острого гемодиализа.

Участие нефролога в диагностическом и лечебном процессах многопрофильной терапевтической клиники не исчерпывается только предупреждением и лечением «почечных» осложнений различных заболеваний. Число нефрологических синдромов, требующих подробного дифференциального диагноза в связи с большим разнообразием скрывающихся за ними нозологических форм, продолжает увеличиваться. Одну из ключевых проблем нефрологии сегодня представляют острые ситуации, напоминающие клиническую картину быстро прогрессирующего нефрита, требующие ургентного лечения и чаще всего в отделениях интенсивной терапии. Она часто бывает связана не только с «классическим» подострым экстракапиллярным гломерулонефритом, отличающимся наличием типичных «полулуний» во многих почечных клубочках, но также и с системными васкулитами, прежде всего ANCA-ассоциированным микроскопическим полиангиитом, а также тромботическими микроангиопатиями (антифосфолипидный синдром, гемолитико-уремический синдром)

и холестериновой эмболией внутривисочечных артерий, развивающейся чаще у больных распространенным атеросклерозом при ангиографии или ангиохирургических вмешательствах вследствие нарушения целостности фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки, локализуемой в аорте или непосредственно в почечных артериях. Очевидно, что расшифровка характера почечного процесса, лежащего в основе этих острых ситуаций, иногда диктует применение терапевтической стратегии, отличающейся от общепринятых схем иммуносупрессивной терапии, используемой при классическом быстро прогрессирующем («подостром») гломерулонефрите, например массивное лечение антикоагулянтами, сеансами повторного плазмафереза.

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

Выявление хронической болезни почек в общей популяции позволяет более точно планировать потребность в отдельных методах ее лечения, в том числе и заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, трансплантация почки). Именно поэтому наличие хронической болезни почек, по-видимому, следует отражать в диагнозе не только в группах исходно нефрологических больных. Вместе с тем понятие «хроническая болезнь почек» не должно заменять конкретные нозологические формы, и, следовательно, регистрация стойкого снижения СКФ не означает только начало подготовки пациента к заместительной почечной терапии в ущерб активному патогенетическому лечению, которое, будучи предпринято по поводу нозологически четко обозначаемой хронической нефропатии, позволяет добиться существенного замедления темпа нарастания почечной недостаточности. Следовательно, при использовании понятия «хроническая болезнь почек» без расшифровки формы поражения почек в качестве первоочередной цели обследования значительно ограничиваются возможности лечения и улучшения прогноза, а также предупреждения почечных заболеваний.

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

Козловская Л.В., Милованова Л.Ю.), свидетельствуют о том, что раннее (на додиализном этапе) лечение анемии комбинацией рекомбинантного эритропоэтина и препаратов железа с достижением целевых величин гемоглобина ассоциировано со значительно большей продолжительностью жизни на программном гемодиализе: сердечно-сосудистые осложнения, в том числе фатальные, наблюдали преимущественно у тех пациентов, у которых анемия сохранялась к моменту начала заместительной почечной терапии.

Уточнение деталей патогенеза анемии при хронической болезни почек позволило экстраполировать их на некоторые другие состояния: так, при тяжелой хронической сердечной недостаточности также нередко наблюдают снижение уровня гемоглобина, обусловленное недостаточной продукцией эритропоэтина в условиях стойкой гипоперфузии почечной ткани. Анемия всегда заметно снижает выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью; и результаты ряда клинических работ, проведенных ранее, указывают на положительное прогностическое влияние комбинации рекомбинантного эритропоэтина с сахаратом железа – в настоящее время для более убедительного его обоснования предприняты крупные контролируемые исследования.

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

В последние десятилетия нефрология значительно обогатилась за счет взаимодействия с другими областями медицины. Новые диагностические методы, прежде всего визуализирующие – ультразвуковое исследование, в том числе в режиме доплерографии, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, а также иммуногистохимический, молекулярно-генетический анализ ткани почки, полученной при биопсии, дополняемые большим набором диагностических маркеров (ANCA, антитела к кардиолипину, гомоцистеин), определяемых в различных биологиче-

ских средах, в том числе в моче, существенно изменили тактику обследования пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Улучшения прогноза нефрологического больного сегодня удастся добиться в том числе благодаря новым терапевтическим стратегиям; при этом источником многих из них стали другие отрасли медицины – онкология, трансплантология и гематология (цитостатики), кардиология (антикоагулянты, антигипертензивные и антигиперлипидемические препараты), эндокринология (пероральные сахароснижающие препараты, инсулин-сенситайзеры). Оценку эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов, в том числе принципиально новых, например моноклональных антител к провоспалительным и профиброгенным цитокинам и блокаторов рецепторов к ним, в нефрологической практике осуществляют в настоящее время с учетом общепринятых принципов медицины, основанной на доказательствах, обоснованность применения которых весьма демонстративна, несмотря на все еще существующее представление о «редкости» хронических болезней почек, затрудняющее проведение контролируемых исследований.

Сегодня трудно представить разделы клиники внутренних болезней, которые не имели бы хорошо очерченных и сохраняющих актуальность нефрологических аспектов. Одно из основных положений нефрологической концепции Е.М. Тареева: «...руководствоваться во всех диагностических, лечебных, профилактических, прогностических суждениях, заключениях, мероприятиях клиники, наблюдением <...> сокращать до строго рационального минимума число лекарств, а также небезразличных для больного диагностических, лечебных вмешательств, одновременно как можно больше расширяя рациональные режимные мероприятия...», бесспорно, применимо к большинству ситуаций, выходящих за пределы хронических болезней почек, является решающим аргументом в пользу интегрирующе-

щего положения нефрологии в современной клинике внутренних болезней. В свою очередь, объединение усилий специалистов различных отраслей, в том числе фундаментальных, определяет перспективы решения многих проблем нефрологии (в том числе ключевой – предотвращения уремии) и клиники внутренних болезней в целом.

Автор выражает признательность сотрудникам кафедры терапии и профболезней, кафедры нефрологии и гемодиализа и отдела нефрологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, академической группы, руководимой академиком РАМН В.В. Серовым, а также кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, чья активная научная и клиническая деятельность позволяет получать интересные и очень важные данные, имеющие значение не только для нефрологии, но и для клиники внутренних болезней в целом.

Мы благодарны коллективу кафедры патологической анатомии (заведующие – академик РАМН В.В. Серов и академик РАН и РАМН М.А. Пальцев) ММА им. И.М. Сеченова за многолетнее плодотворное сотрудничество.

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова была и остается многопрофильным лечебным учреждением, и постоянное взаимообогащающее общение специалистов различных направлений предопределяет успех в лечебной, педагогической, а также научной деятельности.

«Самый лучший коллектив – тот, где все друг у друга учатся» (М.П. Кончаловский).

Академик РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
лауреат государственных премий СССР
Н.А. Мухин