

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей практики – семейной медицины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Быстропрогрессирующие (полулунные) гломерулонефриты

В 1914 г. Volhard и Fahr сообщили об ассоциации тяжелого клинического течения гломерулонефритов (ГН) с наличием гломерулярных полулуний, обозначив клиническую картину термином «подострый ГН», а морфологический спектр как «экстракапиллярный ГН». В последующем обсуждаемый вариант ГН обозначался как подострый или злокачественный. С 1942 г. Ellis предложил более корректный термин «быстропрогрессирующий ГН» и показал его ассоциацию с наличием в гломерулах полулуний. Сегодня в нефрологической литературе обычно используется клинический термин «быстропрогрессирующий ГН» (БПГН), морфологическую основу которого составляет присутствие в гломерулах экстракапиллярной пролиферации и полулуний.



А.И. Дядык

БПГН рассматривается как клинический синдром, характеризующийся наличием протеинурии, гематурии, эритроцитарных и зернистых цилиндров, развитием почечной недостаточности, отеков, артериальной гипертензии, анемии и быстрым и неуклонным прогрессированием этих факторов (при отсутствии своевременной и адекватной терапии). При этом морфологически в почках выявляются интенсивное развитие полулуний и экстракапиллярная пролиферация, в связи с чем нередко термины «БПГН» и «полулунный ГН» используются как взаимозаменяемые.

На основании иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии выделяют три типа БПГН: I – БПГН, развитие которого связано с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ); II – иммунокомплексный (ИК) БПГН; III – pauci-immune БПГН; общими для них являются экстракапиллярная пролиферация и формирование полулуний. (В настоящее время выделяют IV тип БПГН – так называемый двойной антителный (double antibody), сочетающий признаки БПГН I и III типов. – Прим. ред.). Термин pauci-immune используется в англоязычной литературе для обозначения такого варианта ГН, когда в почках отсутствуют депозиты иммуноглобулинов (или представлены в минимальных количествах). В связи со сложностью краткого перевода этого термина мы сочли приемлемым оставить в дальнейшем обсуждении его английское обозначение – pauci-immune БПГН.

Полулуния: определение, механизм образования, характеристика

Формирование гломерулярных полулуний является фундаментальным морфологическим признаком рассматриваемых нами агрессивных форм гломерулонефритов, т. е. ИК БПГН, анти-ГБМ БПГН и pauci-immune БПГН.

Выделяют две основные группы полулуний: клеточные полулуния, содержащиеся в боуменовом пространстве преимущественно клетки без коллагена или с незначительным его количеством, и полулуния с различной степенью фиброзной организации, обозначаемые как фиброцитные или фиброзные в зависимости от баланса клеток и фиброза в боуменовом пространстве. Клеточные полулуния рассматриваются как первая стадия формирования полулуний, которые в последующем претерпевают фиброзную организацию, обусловленную миграцией перигломерулярных фибробластов в боуменовое пространство через поврежденные участки боуеновой капсулы.

Формирование полулуний связывают с тяжелыми поражениями гломерулярной капиллярной стенки. В большинстве случаев развиваются маленькие и крупные участки деструкции капиллярных стенок (клеточных слоев и ГБМ), в результате чего фибрин и другие субстанции высокой молекулярной массы, а также клетки крови поступают из капиллярного просвета в мочевое пространство. Полулуния являются следствием аккумуляции клеток и экстрацеллюлярного матрикса в мочевом пространстве гломерул. Клетки являются представителями парietального и висцерального эпителия, а также включают моноциты и другие клетки крови. Экстрацеллюлярный материал состоит из фибрина, коллагена и материала ГБМ.

Как мы уже отмечали, на ранних стадиях заболевания полулуния содержат в основном клетки и фибрин. На поздних стадиях полулуния претерпевают организацию, характеризующуюся исчезновением фибрина и замещением его коллагеном. Пролiferация клеток в боуменовом

пространстве в конечном итоге обуславливает характерный вид полулуний.

В течение длительного времени доминировала точка зрения, что полулунные эпителиальные клетки полностью формируются из парietальных клеток, а подоциты не участвуют в их формировании. Как известно, воспаление в гломерулах обычно начинается в эндокапиллярном отделе, т. е. на внутреннем отделе ГБМ. Следовательно, в самом начале заболевания подоциты не вовлекаются в патологический процесс. Однако по мере течения заболевания медиаторы воспалительного процесса могут достигать подоцитов и стимулировать их гиперактивность, обуславливая их участие в образовании клеточных полулуний. Формированию полулуний предшествует образование мостиков между гломерулярными петлями и боуеновой капсулой, а отростки подоцитов нарушают межклеточные соединения между парietальными эпителиальными клетками и входят в контакт с парietальной базальной мембраной. Это инициирует клеточную пролиферацию на капсульной стороне и формирование полулуний.

Таким образом, клеточные полулуния содержат два или более клеточных слоев в боуеновом пространстве. Среди этих клеток, по мнению одних исследователей, доминирующее место занимают эпителиальные клетки, по мнению других – превалируют макрофаги.

Фиброцитные и фиброзные полулуния

Фиброцитные полулуния характеризуются наличием фибробластов и коллагена в боуеновом пространстве. На этой стадии в них сохраняется достаточно большое количество макрофагов, а также Т-клеток. Т-клетки и фибробласты поступают в боуеновое пространство из перигломерулярных участков через бреши в капсуле Боуена.

Постепенно происходит переход от фиброцитного к фиброному полулунному фенотипу в результате прогрессирующей депозиции коллагена в боуеновом пространстве, вследствие чего формируется бесклеточная матриксная структура, напоминающая таковую при образовании рубца. На этой стадии гломерулярный пучок подвергается существенной компрессии и облитерации капилляров. При прогрессировании фибротического процесса происходит полная облитерация капилляров с исходом в глобальный гломерулярный склероз.

Лечебная тактика

Существенные успехи в лечении различных вариантов БПГН представляют одно из значимых достижений современной нефрологии и ревматологии. Как мы отмечали ранее, характеризуя прогноз различных вариантов БПГН, без проведения своевременной адекватной иммунодепрессивной терапии обсуждаемые поражения почек заканчиваются неуклонным и быстрым (в течение недель или месяцев) развитием терминальной стадии почечной недостаточности, в связи с чем 3-4 десятилетия назад их именовали как «злокачественные».

Современная тактика ведения больных с обсуждаемыми тремя вариантами БПГН включает ряд фундаментальных общих подходов.

1. Всеми специалистами однозначно рекомендуется неотсроченное начало иммунодепрессивной терапии, что возможно только при проведении своевременной диагностики БПГН, осмотре нефрологами и ревматологами и безотлагательном подтверждении ими диагноза по результатам

прижизненного морфологического исследования почечного биоптата. Во многих исследованиях показано, что промедление с началом иммунодепрессивной терапии даже на несколько дней, а тем более недель существенно снижает ее возможности при всех типах БПГН.

2. Стандартная индукционная терапия БПГН включает применение высоких дозировок глюкокортикоидов и циклофосфамида методом пульсов, что подразумевает внутривенное капельное введение 1,0 г метилпреднизолона обычно в течение 3 дней в комбинации с однократным внутривенным введением 400-800 мг циклофосфамида. Обычно рекомендуется проведение не менее 6 процедур с интервалами в 2-4 нед. Между «пульсами» в качестве поддерживающей терапии назначают прием умеренных или высоких доз глюкокортикоидов. Учитывая высокий риск такой агрессивной иммунодепрессивной терапии, необходимы наличие полной уверенности в правильном диагнозе и строгое наблюдение за больными в целях уменьшения частоты и тяжести побочных эффектов глюкокортикоидов и циклофосфамида.

3. Циклофосфамид, несмотря на его высокую токсичность, рассматривается как препарат выбора среди других агентов цитотоксического действия.

4. Больным с анти-ГБМ БПГН рекомендуется проведение агрессивной иммунодепрессивной терапии в комбинации с плазмаферезом. Мнения относительно эффективности плазмафереза при ИК и pauci-immune БПГН противоречивы.

5. Примерно у 25-50% больных после достижения полной клинической ремиссии под влиянием описанных лечебных режимов и после прекращения лечения развиваются обострения, которые существенно ухудшают прогноз. В связи с этим в ведении больных БПГН не менее важную роль, чем индукционная терапия, играет поддерживающая терапия после достижения полной ремиссии. В качестве поддерживающей терапии обычно используются азатиоприн (0,5-1,0 мг/кг) или мофетил микофенолат ($\approx 1,0$ г/сут) в комбинации с минимальными или умеренными дозировками глюкокортикоидов.

6. Сроки проведения и прекращения поддерживающей терапии должны устанавливаться только на основании индивидуальной оценки больного, базирующейся на данных углубленного динамического наблюдения. Продолжительность поддерживающей терапии различными авторами рассматривается неоднозначно. Суммируя различные мнения, после достижения полной ремиссии следует проводить поддерживающую терапию на протяжении 1-2 лет и более. Некоторые авторы считают необходимым пожизненное проведение поддерживающей терапии с уменьшением первоначальных дозировок глюкокортикоидов и препаратов цитотоксического действия на 30-70%. Среди последних на данном этапе чаще используется азатиоприн.

7. Использование метотрексата и циклофосфамида в качестве индукционной терапии не получило признания при БПГН.

8. В настоящее время активно изучаются терапевтические возможности биологических препаратов в лечении системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, которые сопровождаются как поражением почек, так и без таковых. Результаты этих исследований неоднозначны, и, очевидно, потребуется достаточно много времени для оценки их истинной эффективности, а также частоты и тяжести непосредственных и отдаленных побочных эффектов.