

Нефротический криз

Н.А. Ордян, З.Т. Джндоян, Э.А. Ананян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: нефротический криз, нефротический синдром, патогенез, клиника, лечение

Нефротический криз – одно из наиболее грозных, нередко фатальных, осложнений нефротического синдрома. Нефротический криз диагностируется у взрослых больных с нефротическим синдромом в 6,2%, у детей – в 5,8% случаев [10, 11]. Это осложнение нефротического синдрома нефрологи называют “запрограммированным на смерть” в связи с высокой летальностью. Под нефротическим кризом понимают резкое ухудшение состояния больных с тяжелым нефротическим синдромом (анасарка, полостные отеки, гипоальбуминемия менее 10 г/л), при прогрессировании которого развивается гиповолемический шок [9].

Нефротический криз развивается преимущественно у больных с так называемым гиповолемическим вариантом нефротического синдрома вследствие резкого снижения объема циркулирующей крови (ОЦК < 50 – 60% нормы). По этой причине данное состояние называют также гиповолемическим кризом. Нефротический (гиповолемический) криз может возникать спонтанно и непредсказуемо, но в значительной части случаев его провоцируют состояния, сопровождающиеся потерей жидкости и натрия, в том числе ятрогенного характера (массивная диуретическая терапия). В связи с этим важное значение для выбора правильной тактики лечения нефротического синдрома и предупреждения развития его тяжелых осложнений приобретают понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития нефротического синдрома, и оценка факторов риска развития нефротического криза.

Патофизиологическими этапами нефротического криза являются: гипоальбуминемия, снижение онкотического давления, перераспределение воды в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей крови, централизация и децентрализация кровообращения, расстройство микроциркуляции, клеточные гипоксия и ацидоз [5].

Факторы риска развития нефротического криза четко не определены, трудно однозначно выделить почечные заболевания, при которых

он развивается чаще. Тем не менее можно утверждать, что нефротический криз развивается преимущественно при гиповолемическом варианте нефротического синдрома, который, по-видимому, несколько чаще наблюдается при хроническом гломерулонефрите (мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, волчаночный нефрит), а также при IV–V стадиях диабетической нефропатии [7, 8]. Гиповолемический вариант нефротического синдрома ориентировочно выделяют на основании оценки АД (типична ортостатическая, а в дальнейшем персистирующая артериальная гипотензия) и гипоальбуминемии, зачастую “критической”, кроме того, для него несколько чаще свойственно снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. Очевидно, что сама по себе величина экскреции белков, в том числе альбуминов, с мочой далеко не всегда является детерминантой гипоальбуминемии; при сохранной белково-синтетической функции печени и/или в ситуации, когда пул белков, попадающих в мочу, представлен не альбумином (например, протеинурия переполнения при парапротеинемии), даже очень большая протеинурия может не сопровождаться снижением концентрации альбумина в плазме крови [7, 8].

Нефротический криз может развиваться спонтанно и непредсказуемо. Тем не менее в значительной части случаев развитие нефротического криза провоцируют потеря жидкости и натрия, связанная с приемом или инфузией неадекватно большой дозы петлевого диуретика, диареей, а также инфекционное осложнение (инфицирование кожных покровов, пневмония, кишечная инфекция) с подъемом температуры тела и артериальной гипотензией [18].

Многие аспекты патогенеза нефротического криза остаются до конца не изученными. Вместе с тем можно предполагать, что развитие нефротического криза может быть обусловлено [2, 6, 13, 18]:

- практически полной утратой селективности гломерулярной базальной мембраной, наблюдающейся при тяжелом ее повреждении, типичном для тяжелого гломерулонефрита, IV стадии диабетической нефропатии и амилоидоза;
- значительными потерями альбумина с мочой, приводящими к дальнейшему снижению онкотического давления крови;
- снижением сывороточной концентрации натрия, обусловленным как избыточным выходом его из циркулирующей плазмы в тканевую отечную жидкость и в серозные полости, так и потерями с мочой, наблюдающимися при передозировке петлевых диуретиков;
- увеличением клиренса осмотически свободной и осмотически связанной воды (как правило, наблюдают при передозировке петлевых диуретиков).

У пациентов с гиповолемическим вариантом нефротического синд-

рома, у которых развивается нефротический криз, как правило, исходно снижена активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 15]. Вместе с тем далеко не всегда удается установить строгое соответствие между сывороточной концентрацией отдельных составляющих РААС (например, ангиотензина II или альдостерона) и выраженностью их локально-почечных эффектов, в частности способностью препятствовать экскреции натрия, поскольку именно на экспериментальных моделях нефротического синдрома было показано, что по мере увеличения его продолжительности в клетках-мишенях (эпителиоциты почечных канальцев и собирательных трубочек) значительно возрастает экспрессия субъединиц эпителиальных натриевых каналов (eNaC), в том числе основной – альфа-субъединицы (α ENaC), которую индуцируют также ангиотензин II, взаимодействующий с рецепторами типа 1, и альдостерон [6].

Хорошо известно, что при нефротическом синдроме значительно снижается эффективность фуросемида и именно отсутствие заметного прироста диуреза в ответ на парентеральное введение его первой большой дозы заставляет клинициста применять его повторно. Тем не менее следует иметь в виду, что фармакокинетика фуросемида при нефротическом синдроме характеризуется неравномерностью его распределения в плазме крови, связанной со значительным снижением плазменной концентрации альбумина – основного транспортера фуросемида к клеткам толстого восходящего сегмента петли Генле. Кроме того, большая (около 80 %) часть попавшего в организм человека фуросемида реализует свой диуретический эффект при взаимодействии с апикальным полюсом эпителиоцитов толстого восходящего сегмента петли Генле. Таким образом, для обеспечения постоянства диуретического эффекта фуросемида во времени необходима непрерывная фильтрация его в первичную мочу: у пациентов с гиповолемическим вариантом нефротического синдрома СКФ всегда снижена. При массивной протеинурии значительная часть фуросемида в первичной моче остается в связи с экскретируемым альбумином, не оказывая, следовательно, реального диуретического действия. В связи с этим диуретический эффект фуросемида при нефротическом синдроме, как правило, ослабевает, кроме того, отличается неравномерностью: отсутствие прироста диуреза непосредственно после перорального приема или внутривенного введения препарата может сменяться периодом форсированного диуреза (особенно если вслед за первой дозой фуросемида были введены еще несколько); именно в этот период опасность развития нефротического криза максимальна [2, 7, 8].

Гиповолемический нефротический синдром – одна из наиболее трудных ситуаций для подбора дозы петлевых диуретиков. Факторы, обуславливающие формирование резистентности к диуретикам при нефротическом синдроме, включают [6-8]:

- артериальную гипотензию (типична для амилоидоза почек и гиповолемического варианта нефротического синдрома другого происхождения; может усугубляться при передозировке антигипертензивных препаратов, развитии инфекционных осложнений с лихорадкой, тромбоэмболии ветвей легочной артерии);
- гипоальбуминемию (особенно существенно влияет на диуретическую эффективность фуросемида);
- снижение СКФ (может быть обусловлено активностью почечного поражения или связано с необратимой фибротической трансформацией почечной ткани, лежащей в основе хронической почечной недостаточности); потенциально обратимые причины снижения СКФ: гипоперфузия почечной ткани, в том числе вследствие системной артериальной гипотензии или при образовании тромбов во внутривисцеральном сосудистом русле; обструкция почечных канальцев (например, кристаллами уратов), приводящая к уменьшению выраженности диуретического действия фуросемида и утрате эффективности тиазидовых диуретиков;
- тромбоз почечных вен;
- гипонатриемию любого происхождения.

Универсальный молекулярный механизм формирования резистентности к диуретикам – снижение чувствительности эпителиоцитов почечных канальцев к натрийуретическим пептидам – предсердному, мозговому, а также их паракринным аналогам (урогуанилин) [6]. Показано, что в сопоставлении со здоровыми лицами у больных нефротическим синдромом наблюдается достоверно меньший прирост экскреции натрия после инфузии предсердного натрийуретического пептида [19]. Снижение чувствительности клеток-мишеней к натрийуретическим пептидам при нефротическом синдроме определяется постепенным истощением экспрессии цГМФ – универсального вторичного мессенджера для этих гормонов. При инфузии цГМФ у пациентов с нефротическим синдромом не удается отметить повышения его мочевой экскреции: очевидно, цГМФ полностью потребляется эпителиоцитами почечных канальцев [16].

Формирование характерных признаков нефротического криза – мигрирующей болезненной кожной эритемы и болей в животе – связано с локальной гиперпродукцией кининов, подтвержденной обнаружением повышенного содержания калликреина и брадикинина в отечной жидкости, особенно полученной из эритематозных участков кожи, а также из экссудата, локализующегося в серозных полостях [1, 10, 13]. При гиповолемическом варианте нефротического синдрома, особенно при развивающейся резистентности к диуретикам, вместе с повышением концентрации компонентов калликреин-кининовой системы наблюдается очень низкая активность ферментов, разрушающих кинины (кининазы, α 1-антитрипсин, нейтральная эндопептидаза, активность которой может

также быть подавленной при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). Установлено, что достоверное по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы повышение экскреции с мочой калликреина наблюдают у больных нефротическим синдромом как при нормальной, так и при повышенной активности ренина плазмы. Следовательно, при нефротическом синдроме постепенно исчезает физиологическая взаимосвязь между активностью РААС и калликреин-кининовой системы [17]. Более того, активация калликреин-кининовой системы, играющей одну из главных ролей в патогенезе нефротического криза, наблюдается именно при нефротическом, но не при других “больших” нефрологических синдромах. Показано, что при хроническом гломерулонефрите с мочевым синдромом экскреция с мочой калликреина снижается более чем в 2,5 раза по сравнению со здоровыми, а при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом возрастает более чем в 2 раза [14]. Обследование больных нефротическим синдромом, позволило выделить параллели между показателями, характеризующими активность калликреин-кининовой системы, и клиническими проявлениями нефротического синдрома [10]. Увеличение концентрации и продолжительности действия компонентов калликреин-кининовой системы обуславливает формирование болезненной кожной эритемы, болей в животе, а также усугубление вазодилатации, обуславливающее нарастание артериальной гипотензии.

Артериальная гипотензия, возникающая или нарастающая при нефротическом кризе, обусловлена как вазодилатирующим действием кининов, так и гиповолемией, связанной со снижением онкотического давления крови, а также, возможно, гипонатриемией. Артериальная гипотензия приводит к снижению перфузии почечной ткани, в связи с чем при нефротическом кризе наблюдают снижение СКФ, нередко сопровождающееся олигоанурией [2, 7, 8].

Нередко развитие нефротического криза происходит под действием названных выше провоцирующих факторов (например, при передозировке петлевых диуретиков), а иногда бывает и спонтанным. В целом всех больных нефротическим синдромом с тенденцией к артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, но особенно при гипоальбуминемии < 2 г/л следует относить к группе высокого риска развития нефротического криза.

В развитии клинической картины нефротического криза выделяют несколько стадий:

- 1) абдоминальный болевой синдром (криз),
- 2) мигрирующие рожеподобные эритемы (кининовые кризы),
- 3) гиповолемический шок [5].

Возможно сочетание абдоминального криза и мигрирующих рожеподобных эритем [4, 9, 12].

Патогенетическими механизмами развития абдоминального болевого синдрома служат спазм сосудов кишечника как проявление централизации кровообращения в ответ на резкую гиповолемию, действие кининов и ионов калия и водорода на нервные окончания, которыми очень богат кишечник (мейснеровское и ауэрбаховское нервные сплетения) и брюшина [5]. Клинически на фоне выраженных отеков возникают анорексия, тошнота, рвота и боли в животе, чаще – схваткообразные, интенсивные, нелокализованные, реже – постоянные. Кроме этого, иногда отмечается жидкий стул и повышение температуры тела.

Абдоминальные боли обычно не имеют определенной локализации, нередко сопровождаются симптомами раздражения брюшины, субфебрильной температурой, лейкоцитозом, лейкоцитурией. Эти признаки требуют дифференциации от ряда ургентных состояний, которые также могут иметь место при нефротическом синдроме, особенно на фоне глюкокортикоидной или цитостатической терапии. К ним относятся бактериальный перитонит (в том числе у детей пневмококковой этиологии), прободная язва желудка, тромбоз мезентериальных сосудов, почечных вен или других ветвей нижней полой вены, туберкулезный мезаденит, карбункул почки, криз локальной внутрисосудистой коагуляции. При диагностической абдоминальной пункции получают прозрачную пенящуюся от присутствия в ней белка стерильную жидкость со всеми свойствами транссудата, в котором определяется высокое содержание гистамина, серотонина и брадикинина [13].

Появление мигрирующих болезненных рожеподобных эритем связывают с экстравазальным образованием кининов, которые способствуют расширению сосудов и повышению их проницаемости и образованию экстравазатов. Клинически рожеподобная эритема выглядит как розовое пятно без четкой границы с нормальной кожей, интенсивность цвета которого усиливается при охлаждении. Пятно горячее на ощупь, не имеет постоянной локализации, в течение суток эритема может мигрировать на другое место. Пятно размером не более 10 см в диаметре при пальпации чаще незначительно болезненное, может быть чувство жжения. Типичная локализация: кожа бедер, живота, голеней. Появление эритемы обычно сопровождается повышением температуры тела, подкожным отеком.

Во всех случаях рожеподобных эритем следует проводить дифференциальный диагноз прежде всего с рожей. К развитию рожистого воспаления – острого инфекционного процесса – при нефротическом синдроме предрасполагают угнетение иммунитета, снижение фагоцитарных функций лейкоцитов крови и макрофагов, подавление интерферонообразования, дистрофия и трещины эпидермального покрова. Подобную клиническую картину может дать и острый флебит поверхностных вен [13].

При роже эритема локализована на конечностях (чаще нижних),

имеет склонность к распространению (ползущая), болезненность более выражена, гипоальбуминемия отсутствует, артериальная гипотензия не характерна. Рожистая эритема с четкими контурами приподнимается над уровнем кожи, ее появление обязательно сопровождается нарастанием симптомов интоксикации, гипертермией. Характерен регионарный лимфангит и лимфаденит. Местные симптомы рожи на фоне терапии пенициллином исчезают через 5–15 дней, оставляя пигментацию и шелушение. Рожеподобная эритема при нефротическом кризе исчезает бесследно на фоне лечения в течение 1–3 дней, не оставляя пигментации и шелушения [5].

Для нефротического криза весьма характерно появление быстро нарастающей гиповолемии с резким уменьшением объема циркулирующей крови (иногда до 50 % от нормального) и возникновением гиповолемического (нефротического) шока (коллапса) с резким падением артериального давления. Первичным патогенетическим звеном нефротического шока является гиповолемия вследствие снижения онкотического давления плазмы крови из-за гипоальбуминемии. Имеет значение также накопление в крови и отечной жидкости высокоактивных веществ (гистамина, брадикинина и др.), оказывающих сосудорасширяющее действие и резко повышающих сосудистую и капиллярную проницаемость. В результате из сосудистого русла происходит усиленная трансудация жидкой части плазмы крови с развитием выраженной гиповолемии. Гиповолемия ведет к развитию циркуляторной недостаточности. Гиповолемический коллапс иногда приобретает необратимый фатальный характер. Определение ОЦК при тяжелом нефротическом синдроме помогает предсказать угрозу нефротического криза: снижение этого показателя до 55–60% от нормы свидетельствует о высоком риске развития гиповолемического шока и является показанием для проведения необходимых лечебных мероприятий.

Лечение нефротического криза включает восполнение объема циркулирующей крови введением плазмозамещающих растворов, применение глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов, антикоагулянтов, антибиотиков, ингибиторов кининовой системы и антикининовых препаратов.

Основу лечения нефротического криза составляет коррекция объема циркулирующей крови [1, 10, 13]. Единственный подход, эффективный при нефротическом кризе, – трансфузия плазмы крови. Инфузии альбумина заведомо менее эффективны.

Селективные антикининовые препараты не разработаны. Свойствами антагониста брадикинина обладает пармидин, ранее используемый также как антигиперлипидемический препарат. Пармидин имеет только дополнительное значение в лечении нефротического криза [7].

Больные нефротическим кризом характеризуются максимальным риском венозных тромбозов и эмболий. В связи с этим им может быть

показано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, однако безопасность этих препаратов именно при нефротическом кризе (обоснованность их назначения больным нефротическим синдромом не вызывает сомнения) требует дальнейшего уточнения.

С точки зрения лечения нефротического криза особое значение приобретают создание и клиническая апробация препаратов, селективно и управляемо уменьшающих проницаемость гломерулярной базальной мембраны для альбумина. Эффективность лечения нефротического криза сегодня во многом определяется своевременностью его распознавания. Еще большую актуальность имеет своевременное выделение групп риска и проведение в них соответствующих профилактических мероприятий, в том числе оптимизация приема диуретиков.

Поступила 16.09.16

Նեֆրոտիկ կրիզ

Ն.Ա. Օրդյան, Զ.Տ. Զնդոյան, Է.Ա. Անանյան

Հոդվածում ներկայացված է գրականության տվյալների վերլուծություն, որը վերաբերում է նեֆրոլոգիական հիմնական համախտանիշներից մեկի՝ նեֆրոտիկ համախտանիշի ամենածանր, հաճախ մահացու ելքով, բարդությանը՝ նեֆրոտիկ կրիզին: Վերլուծության մեջ ներկայացված են նեֆրոտիկ կրիզի զարգացման պաթոգենետիկ օղակները, նրա առաջացման ռիսկի գործոնները, ինչպես նաև կլինիկական դրսևորումները և բուժման սկզբունքները:

Nephrotic crisis

N.A.Ordyan, Z.T.Jndoyan, E.A.Ananyan

The article presents an analysis of the literature data relating to nephrotic crisis, which is the most severe, often fatal complication of one of the nephrological syndromes – nephrotic crisis. The analysis includes the pathogenetic mechanisms of the development of nephrotic crisis, risk factors as well as the clinical manifestations and treatment principles.

Литература

1. Козловская Л.В., Фомин В.В. Протеинурия и нефротический синдром. Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования. Под. ред. Шилова Е.М., М., 2007, с.147–154.
2. Козловская Л.В., Бабкова И.Н., Чеботарева Н.В., Фомин В.В., Рошупкина С.В. Нефротический криз – неотложное состояние у больных с нефротическим синдромом. Тер. архив, 2012, 6, с.68–73.

3. *Кутырина И.М., Клепиков П.В., Тареева И.Е.* О роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе нефротического синдрома. Тер.архив, 1988, 6, с. 32–34.
4. *Лучанинова В.Н., Хоменко Т.Г., Рыженкова Т.П. и др.* Неотложные состояния у детей. Мат. VI конгресса педиатров России. М., 2000.
5. *Лучанинова В.Н.* Неотложная помощь при нефротическом кризе. Тихоокеанский медицинский журнал, 2007, 1, с.44–46.
6. *Мухин Н.А., Фомин В.В.* Отечный синдром: современное понимание проблемы. Врач. 2008, 6, с. 7–12.
7. Нефрология: Неотложные состояния. Под ред. Н.А. Мухина. М., 2010, с.32–41.
8. Нефротический криз. Клиническая нефрология, 2010, 5, с.15–17.
9. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. СПб., 1997.
10. *Полянцева Л.Р.* Клиника и дифференциальный диагноз нефротического криза. Тер. архив, 1985, 6, с. 46–49.
11. *Рябов И.С.* Нефротический синдром. СПб., 1992.
12. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Нефротический синдром в практике педиатра: руководство для врачей. СПб., 1999.
13. *Тареева И.Е., Полянцева Л.Р.* Протеинурия и нефротический синдром. Нефрология. Руководство для врачей. Под. ред. Тареевой И.Е. М., 2000, с. 124–131.
14. *Cumming A.D., Robson J.S.* Urinary kallikrein excretion in glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Nephron, 1985; 39(3): 206–210.
15. *Cumming A.D., Jeffrey S., Lambie A.T., Robson J.S.* The kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in nephrotic syndrome. Nephron, 1989; 51(2):185–191.
16. *Jespersen B., Eiskjaer H., Mogensen C.E. et al.* Reduced natriuretic effect of natriuretic peptide in nephrotic syndrome: a possible role of decreased cyclic guanosine monophosphate. Nephron, 1995; 71 (1): 44–53.
17. *Nakamura K., Kazama M., Morioka M. et al.* Mechanism and significance of kinin formation in nephrotic syndrome. Adv. Exp. Med. Biol., 1986; (198 Pt.B): 253–262.
18. *Schrier R.W., Fasset R.G.* A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. Kidney Int., 1998; 53: 1111–1147.
19. *Valentin J.P., Ying W.Z., Couser W.G. et al.* Extrarenal resistance to atrial natriuretic peptide in rats with experimental nephrotic syndrome. Am. J.Physiol., 1998; 274 (3 Pt.2): 556–563.