

Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией

Гордеев А.В.¹, Захарова А.Ю.¹, Мутovina З.Ю.², Ананьева Л.П.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ ДПО «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁹, Marshal Timoshenko St., Build 1A, Moscow 121359

Контакты:
 Анастасия Юрьевна Захарова;
 Znasy@mail.ru

Contact:
 Anastasia Zakharova;
 Znasy@mail.ru

Поступила 10.02.15

Системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

По данным морфологических исследований, у 80% пациентов с ССД выявляются изменения почек, в том числе не связанные с ревматическими заболеваниями. В то время как распространенность склеродермического почечного криза в настоящее время оценивается в 2–5%, гораздо чаще отмечается асимптоматическое снижение почечной функции («немая уремия»), обусловленное наличием мультиморбидной и коморбидной патологии. Его частота у пациентов с ССД может достигать 55%. Факт наличия аутоиммунного заболевания соединительной ткани сам по себе может рассматриваться как фактор риска повреждения почек. Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек — не более 13%. Наличие протеинурии у пациентов с ССД является одним из наиболее значимых независимых факторов риска летальных исходов (относительный риск составляет 3,34), оставляя далеко позади такие канонические факторы риска, как легочная артериальная гипертензия, легочная рестрикция (соотношение объема форсированного выдоха за 1 с и форсированной жизненной емкости легких <80%), дыхательная недостаточность (III и IV класса по NYHA), а также снижение диффузионной способности легких и высокий кожный счет. Авторы впервые предлагают концепцию существования и патогенеза хронической склеродермической нефропатии, в основе которой лежит феномен сосудистой эндотелиальной дисфункции, формирующийся в различных структурных компонентах нефрона и почки в целом.

Ключевые слова: системная склеродермия; склеродермический почечный криз; сосудистая эндотелиальная дисфункция; хроническая склеродермическая нефропатия; неиммунные факторы прогрессирования нефропатий; хроническая болезнь почек.

Для ссылки: Гордеев АВ, Захарова АЮ, Мутovina ЗЮ, Ананьева ЛП. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):434–445.

CURRENT VIEWS ON THE HETEROGENEITY OF RENAL INVOLVEMENTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Gordeev A.V.¹, Zakharova A.Yu.¹, Mutovina Z.Yu.², Ananyeva L.P.¹

Systemic sclerosis (SS), is an autoimmune connective tissue disease, the main clinical signs of which are due to disseminated microcirculatory disorders and fibrosis of the skin and viscera.

Morphological examinations showed that 80% of patients with SS had renal changes, including those unassociated with rheumatic diseases. Whereas the prevalence of scleroderma renal crisis is now estimated to be 2–5%, there is considerably often an asymptomatic reduction in renal function (silent uremia), which is caused by multimorbidity and comorbidity. Its incidence in patients with SS may be as high as 55%. The presence of autoimmune connective tissue disease may be itself regarded as a risk factor of renal involvement. Fifteen-year survival is 72% in SS patients with no renal involvement and not more than 13% in those having renal involvement. In patients with SS, proteinuria is one of the most important independent risk factors for fatal outcomes (relative risk, 3.34), leaving far behind canonical risk factors, such as pulmonary hypertension, restrictive lung disease (a forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio of <80%), respiratory failure (NYHA Class III and IV), as well as decreased lung diffuse capacity and high skin scores.

The authors first propose a concept of the existence and pathogenesis of chronic scleroderma nephropathy, the basis for which is the vascular endothelial dysfunction phenomenon developing in different structural components of the nephron and kidney as a whole.

Key words: systemic sclerosis; scleroderma renal crisis; vascular endothelial dysfunction; chronic scleroderma nephropathy; nonimmune factors of progressive nephropathies; chronic kidney disease.

For reference: Gordeev AV, Zakharova AYU, Mutovina ZYU, Ananyeva LP. Current views on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):434–445 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-434-445>

Системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов [1].

В далеком 1863 г. Н. Auspitz [2] впервые описал как казуистический случай прогрессирующей почечной недостаточности у пациен-

та с ССД, однако на тот момент автор не предполагал наличие связи между этими двумя состояниями.

Почки часто вовлекаются в патологический процесс при ревматических заболеваниях (РЗ). В большинстве случаев поражение почек носит бессимптомный характер и для его выявления требуется применение дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики [3].

По данным морфологических исследований у 80% пациентов с ССД выявляются изменения почек, в том числе не связанные с РЗ [4]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения РЗ, в большинстве своем, обладая нефротоксическими свойствами, также вносят разнообразие в «калейдоскоп» патологии почек.

До конца 70-х годов прошлого века поражение почек в виде «истинной склеродермической почки», отмечавшейся у 12–18% пациентов, выступало ведущей причиной смерти больных ССД [5].

И 40 лет спустя по-прежнему вызывает интерес фундаментальная работа, проведенная под руководством Н.Г. Гусевой, В.А. Насоновой и И.Е. Тареевой [6], в которой у больных ССД отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 65% случаев при отсутствии клинических симптомов поражения почек. При морфологическом же исследовании почечного биоптата изменения выявлены в 100% случаев. Особое внимание авторы обращали на разнообразие гистологической картины 25 почечных биоптатов: в 6 случаях выявлена истинная склеродермическая почка, в 15 – мембранопролиферативный или пролиферативно-фибропластический гломерулонефрит с различной степенью выраженности склероза клубочков; в двух – мезангиальный тип гломерулонефрита и еще в двух случаях – амилоидоз. В выводах, опираясь на собственные данные и данные, полученные в работах других авторов (в подавляющем большинстве основанные на применении точных методов диагностики как у больных ССД, так и на экспериментальных моделях), исследователи подчеркивали нозологическое многообразие вариантов поражения почек у больных с ССД, в том числе без этиологической связи с самим заболеванием.

Прогресс в лечении склеродермического почечного криза (СПК), связанный с началом применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), привел к значительному снижению интереса клиницистов к проблеме поражения почек у больных ССД. В настоящее время большинство работ, затрагивающих проблему поражения почек у больных ССД, сосредоточены на оценке частоты, прогноза, факторов риска именно СПК.

Вместе с тем высказанные несколько десятков лет назад взгляды Н.Г. Гусевой и В.А. Насоновой на проблему разнообразия патологии почек у больных с ССД находят свое отражение и ныне. Так, V.K. Shanmugam и V.D. Steen [7] выделили следующие варианты поражения почек у пациентов с ССД: 1) СПК, 2) нормотензивный СПК (нСПК), 3) ассоциированные с антинейтрофильными антителоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит и васкулит, 4) нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом (АФС), 5) D-пеницилламиновая нефропатия, 6) изолированное снижение СКФ, 7) снижение функционального резерва почек, 8) микроальбуминурия и протеинурия, 9) склеродермическая васкулопатия, проявляющаяся изменением индексов почечного сопротивления и эндотелиальных маркеров.

Данная классификация охватывает как нозологические единицы, так и отдельные маркеры почечного повреждения. Нам же представляется целесообразным, опираясь на этиопатогенетические различия поражения почек у больных ССД, выделить три большие группы нефропатий (табл. 1), включив в классификацию ранее не описываемое хроническое склеродермическое поражение почек: нефропатию, обусловленную сосудистой эндотелиальной дисфункцией (СЭД).

I. Нефропатии, связанные со склеродермией

Склеродермический почечный криз

Давно известен такой грозный вариант поражения почек при ССД, как СПК, характеризующийся развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и, как правило, умеренной или выраженной артериальной гипертензией (АГ) с гиперренинемией [10]. Для его описания также используются термины «истинная склеродермическая почка» и «острая склеродермическая нефропатия». Долгое время СПК был самой частой причиной гибели пациентов с ССД.

Таблица 1 Поражения почек у больных ССД

I. Нефропатии, связанные со склеродермией:	
• острая склеродермическая нефропатия:	
а) гипертензивная	
б) нормотензивная	
• хроническая склеродермическая СЭД*-индуцированная нефропатия	
• АНЦА-ассоциированный васкулит внутрипочечных сосудов	
• АФС-нефропатия (острая, хроническая)	
• гемолитико-уремический синдром (при смешанном заболевании соединительной ткани)	
• ТТП	
• АА-амилоидоз	
• интерстициальный нефрит, дистальный канальцевый ацидоз (синдром Шегрена)	
• криоглобулинемический гломерулонефрит	
• застойная нефропатия (при ЛАГ)	
• обструктивная нефропатия (локальный фиброз)	
II. ХБП, связанная с:	
• АГ	
• сахарным диабетом (в том числе стероидным)	
• ожирением	
• курением	
• атеросклерозом:	
а) ишемическая нефропатия	
б) стеноз почечных артерий	
• обструктивным пиелонефритом	
III. Лекарственные нефропатии:	
• Нестероидные противовоспалительные препараты:	
а) анальгетическая нефропатия с папиллярным некрозом	
б) острый интерстициальный нефрит	
в) хронический интерстициальный нефрит	
• D-пеницилламин:	
а) мембранозная нефропатия	
б) нефротический синдром	
• иАПФ и БАР:	
а) мембранозная нефропатия	
б) нефротический синдром	
в) гиперкалиемия	
• Простаноиды, ингибиторы ФДЭ-5, БКК (особенно при их сочетании):	
а) преренальная азотемия	
б) кортикальный некроз	
• Варфарин [8]:	
а) варфариновая нефропатия:	
– острое повреждение почки: гломерулярное кровотечение, эритроцитарная внутриканальцевая обструкция;	
– повреждение канальцев;	
– интерстициальный нефрит	
б) множественный холестеринновый атероземболем	
• Статины [9]:	
а) миоглобиновая нефропатия	
б) уратная нефропатия	
• Диуретики:	
а) уратная нефропатия	
б) преренальная азотемия	

Примечание. ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ХБП – хроническая болезнь почек, БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ФЭД – фосфодиэстераза, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Частота развития СПК до конца 70-х годов прошлого века достигала 12–18% [5]. Переломным моментом стало применение иАПФ в лечении СПК, позволившее снизить общий уровень годовой смертности больных ССД с 76 до менее чем 15% [11]. Однако уровень смертности в группе больных с СПК остается непозволительно высоким – через 10 лет в живых остается лишь каждый второй [5]. В настоящее время, с начала «эры иАПФ», согласно анализу базы данных EUSTAR (европейской базы данных испытаний и исследований склеродермии) Европейской антиревматической лиги (EULAR), распространенность СПК составляет менее 5% среди пациентов с диффузной формой ССД и 2% среди пациентов с лимитированной формой ССД [12].

В 1952 г. Н.С. Moore и Н.Л. Sheehan [13] впервые выделили и описали характерные для СПК изменения. В основе развития СПК лежит вазоспазм почечных сосудов («почечный синдром Рейно»), приводящий к повреждению эндотелиальных клеток, пролиферативной васкулопатии преимущественно дуговых и интралобулярных почечных артерий с фибриновыми тромбами и фибриноидным некрозом данных сосудов [14]. В дальнейшем формируются фиброз и уплотнение экстрацеллюлярного матрикса клубочков и канальцевого интерстиция, мукоидное набухание интимы сосудов и концентрическая гипертрофия интралобулярных артерий по типу «луковичной шелухи» [15]. Поражение клубочков вторично и развивается вследствие ишемических изменений. Потенциальные механизмы патогенеза СПК представлены на рис. 1.

Частыми клиническими симптомами СПК являются злокачественная гипертензия, головная боль, лихорадка, слабость, одышка, протеинурия (до нефротического уровня), гематурия, гипертоническая ретинопатия и энцефалопатия. АГ носит гиперрениновый характер, с чем связана высокая эффективность иАПФ у таких больных. Следует подчеркнуть, что гиперренинемия, как правило, не обнаруживается до развития СПК и не является его предикто-

ром, что продемонстрировано в крупном проспективном исследовании, включавшем 57 пациентов с СПК [17]. Гемолитическая анемия и тромбоцитопения встречаются довольно часто, достигая 65 и 50% случаев соответственно [18]. Приблизительно у половины пациентов с СПК выявляются признаки тромботической микроангиопатии (ТМА) [19]. Возможно развитие острого кардиоренального синдрома (1-го, 3-го или 5-го типа), проявляющегося отеком легких, застойной сердечной недостаточностью, олиго- или анурией [20]. Редко диагноз СПК ассоциирован с диффузным геморрагическим альвеолитом и ТМА [21]. В отличие от идиопатической ТТП, при ТМА, ассоциированной с ССД, не выявляется выраженного дефицита ADAMTS 13 [22], а формирование тромбов происходит не в капиллярах клубочков, а в малых почечных сосудах [23]. Приблизительно у 20% пациентов с СПК его развитие предшествует установлению диагноза ССД [16].

Несмотря на активное изучение СПК, до сих пор отсутствуют единые стандартизованные критерии его диагностики. Как правило, выделяют нормотензивный и гипертензивный СПК. Группой экспертов Международного общества по изучению склеродермического почечного криза (ISRCS) [24] предложено диагностировать гипертензивный вариант СПК при наличии следующих критериев:

1. Впервые возникшая АГ, определяемая как:
 - а) систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст.;
 - б) диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.;
 - в) увеличение САД на 30 мм рт. ст. и более;
 - г) увеличение ДАД на 20 мм рт. ст. и более.
2. Один из пяти следующих признаков:
 - а) увеличение уровня креатинина сыворотки на 50% или более относительно базального уровня либо 120% или более верхней границы нормы для данной лаборатории;

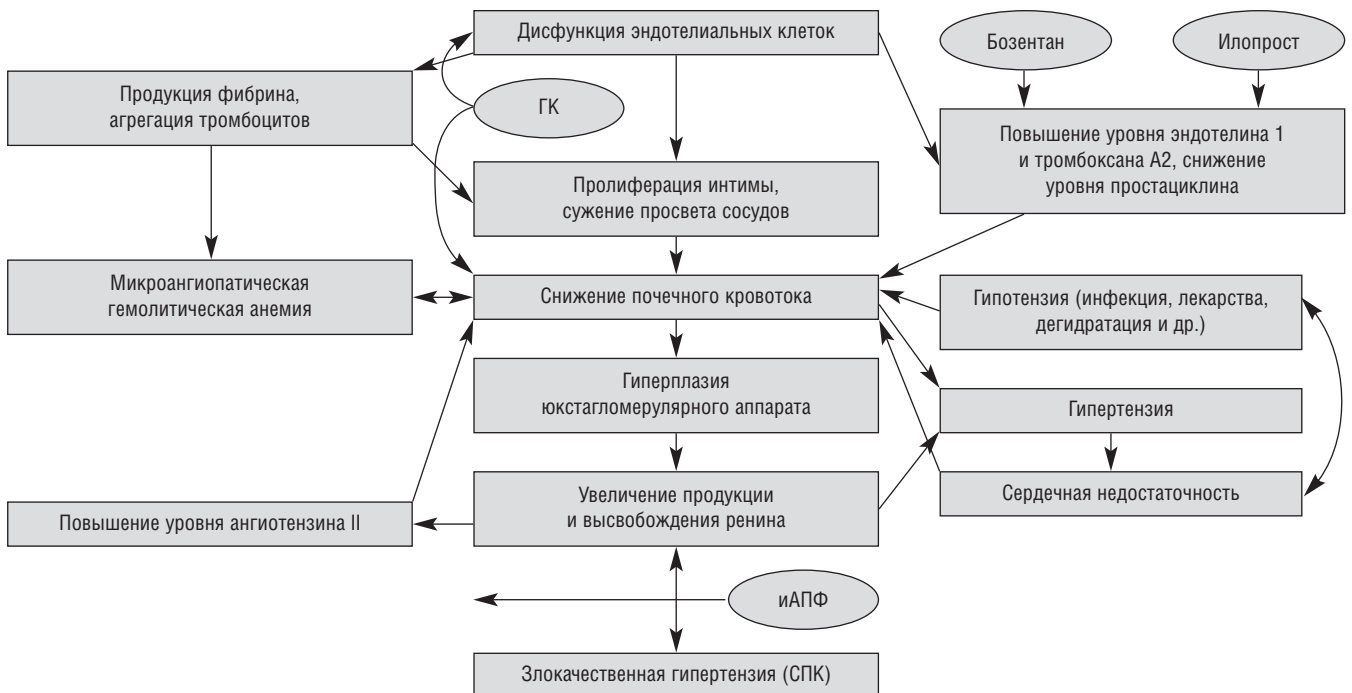


Рис. 1. Потенциальные механизмы патогенеза СПК (по [16], адаптировано с изменениями). ГК – глюкокортикоиды

Таблица 2 Сравнительная характеристика острых нефропатий у больных ССД

Показатель	ТПП	СПК	АНЦА
АГ	+	+++/-	+/-
Лихорадка	+	+/-	+
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	++	+	+
Тромбоцитопения	+++	+	+
Петехиальная сыпь	++	-	+
Неврологическая симптоматика	+++	++	+
Сердечная недостаточность	+	+	++
Дыхательная недостаточность	++	+	+++
Снижение ADAMTS 13	++	-	-
ОПН	++	+	+
Абдоминальные симптомы	+/-	+/-	+/-
Мультимеры фактора фон Виллебранда, повышение уровня лактатдегидрогеназы	++	-	-
Биопсия	Внутриклубочковые тромбы; ИГХ – депозиты фибрина в капиллярах артериол и клубочков	Пролиферация, тромбоз и некроз интраклубочковых и дуговых почечных артерий; коллапс клубочков	Экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями, при ИГХ – свечение НЦА
Лечение	Плазмообмен, ГК 1 мг/кг или пульс-терапия, ВВИГ	иАПФ, простаноиды, антагонисты эндотелина	Высокие дозы ГК, циклофосфамид, метотрексат или ГИБП

Примечание. ИГХ – иммуногистохимия, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

- б) протеинурия 2+ и более;
- в) гематурия 2+ и более или более 10 клеток в поле зрения;
- г) тромбоцитопения менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- д) гемолитическая анемия (в том числе обнаружение фрагментов эритроцитов, шистоцитов или ретикулоцитов).

В качестве возможного критерия также рассматривалось развитие гипертензивной энцефалопатии.

В 10–20% случаев диагностируется нСПК [18], характеризующийся высоким риском развития терминальной почечной недостаточности и смерти [25]. Однако критерии диагностики нСПК неспецифичны и различаются у разных авторов [15, 16, 24, 26]. Общим для всех предложенных критериев является наличие гемолитической анемии, гематурии, протеинурии, тромбоцитопении. Кроме того, разные авторы предлагают включить в число критериев динамику уровня креатинина, наличие отека легких, олигурии и анурии.

Проведение биопсии почки не рассматривается как обязательный компонент подтверждения диагноза. Учитывая неспецифичность используемых критериев, можно предположить, что под диагнозом СПК, а особенно – нСПК, у пациентов с ССД могут скрываться иные варианты поражения почек. А высокой уровень смертности таких пациентов обусловлен трудностями постановки диагноза и, как следствие, ошибочными подходами к терапии (табл. 2).

Выявление и наблюдение больных с СПК и относящихся к группе риска развития СПК имеет ключевое значение в снижении смертности и риска развития необратимой терминальной почечной недостаточности [27, 28]. Доказанные факторы риска развития СПК представлены в табл. 3 [14, 15, 18, 29].

Диффузная форма ССД рассматривается как один из основных факторов риска СПК. Эксперты сходятся во

мнении, что быстрое прогрессирование склероза кожи выступает независимым предиктором развития СПК. У большинства пациентов с диффузной формой ССД СПК развивается в срок от 7,5 мес до 4 лет [14].

В четырех различных ретроспективных исследованиях, включающих 544 пациента с ССД, выявлена ассоциация развития СПК и использования в лечении ГК [31–34]. В исследовании по типу случай–контроль [32] продемонстрировано, что в течение 6 мес, предшествовавших развитию СПК, 36% пациентов получали преднизолон (или аналоги) в дозе 15 мг/сут и более, в сравнении с 12% в группе контроля [отношение шансов (ОШ) 4,4; $p=0,001$]. В том же исследовании отмечено, что новое назначение низких доз ГК, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, БКК, иАПФ не увеличивают риск развития СПК.

Антитела к РНК-полимеразе-3 (при определении с использованием ELISA) высоко специфичны для диф-

Таблица 3 Факторы риска развития СПК

Факторы риска	Состояния, не являющиеся факторами риска развития СПК
1. Ранняя диффузная форма ССД (длительностью до 5 лет)	1. Повышение АД в анамнезе
2. Быстро прогрессирующий склероз кожи	2. Изменения мочевого осадка
3. Наличие антител к РНК-полимеразе 3	3. Предшествовавшее повышение уровня креатинина
4. Лечение высокими дозами ГК (>15 мг/сут* в преднизолоновом эквиваленте в течение шести предшествовавших месяцев)	4. Наличие антител к топоизомеразе 1 (ScI-70)
5. Носительство HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304	5. Изменение почечных сосудов
6. Увеличение уровня sCD147	

Примечание. * – существуют данные о негативном влиянии приема более низких доз ГК [30].

фузной формы ССД, и у 24–33% пациентов, позитивных по данным антителам, развивается СПК [35, 36].

В качестве возможного маркера повышенного риска развития СПК у больных ССД рассматривается увеличение уровня sCD147 – внеклеточного ингибитора матриксной металлопротеиназы, представляющего собой сывороточный белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. В исследовании K. Yanaba и соавт. [37] отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем sCD147 (ELISA) СПК развивался чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем (13% и 0 соответственно; $p < 0,05$).

Имеет значение и генетическая предрасположенность: носительство HLA-DRB1*0407 (ОШ=3,21; $p=0,013$) и HLA-DRB1*1304 (ОШ=4,51; $p=0,018$) является независимым фактором риска развития СПК [38].

Агрессивная гипотензивная терапия СПК является основным методом предотвращения необратимых сосудистых повреждений. Снижения артериального давления (АД) следует достигать в сроки до 2–3 сут, но без выраженных колебаний его уровня, предпочтение отдается короткодействующим препаратам. Резкое падение АД может привести к значительному снижению почечной перфузии и, как следствие, острому канальцевому некрозу [39].

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, эксперты EULAR считают необходимым использование иАПФ в лечении СПК [40]. БАР менее эффективны, чем иАПФ, что, вероятно, связано с отсутствием брадикинин-потенцирующего эффекта [41]. При недостаточной эффективности монотерапии иАПФ необходимо добавление к лечению гипотензивных препаратов других групп (БМК, моксонидин, нитропруссид и др.). Применения неселективных β -блокаторов следует избегать. Важно, что использование иАПФ в период, предшествовавший развитию СПК, не только не оказывает нефропротективного эффекта, но и ассоциировано с высоким риском терминальной почечной недостаточности и смерти больных [24].

Отдельными центрами дополнительно рекомендовано при СПК использование илопроста – стабильного аналога простаглицлина, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. При внутривенном использовании илопрост увеличивает почечный плазматок, расширяя приносящую и выносящую артериолы [25].

Имеются отдельные клинические сообщения о положительном влиянии антагонистов рецепторов эндотелина (ЭТ) бозентана и ситаксентана на восстановление почечной функции у больных ССД, в том числе находящихся на гемодиализе, при неэффективности иАПФ [29, 42]. В настоящее время продолжается открытое клиническое исследование, целью которого является изучение влияния антагониста рецепторов ЭТ бозентана у пациентов с СПК. Использование антикоагулянтов в терапии СПК не изучалось.

О неблагоприятном прогнозе СПК свидетельствует возникновение аритмии, миокардита или перикардита [14]. К плохим прогностическим факторам исхода СПК относятся и увеличение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NP-проBNP) более 360 пг/мл ($p=0,019$) [43], а рост уровня NP-проBNP более 1494 пг/мл высоко коррелирует с неизбежностью проведения гемодиализа (ОШ=70; $p < 0,005$) [44].

Около 25% пациентов уже на момент установления диагноза СПК нуждаются в проведении гемодиализа, у части из них в последующем происходит восстановление по-

чечной функции при продолжении терапии иАПФ. Однако 40–66% этих пациентов нуждаются в проведении программного гемодиализа или трансплантации почки. Среднее время восстановления почечной функции составляет 1 год, в дальнейшем его вероятность снижается и приближается к нулю через 3 года проведения заместительной терапии [45]. Трансплантация почки может существенно улучшить прогноз и выживаемость пациентов с СПК и терминальной почечной недостаточностью. В связи с существующей возможностью восстановления почечной функции операцию следует проводить не ранее чем через 18 мес после развития СПК. Тем не менее частота повторного развития СПК в почечном трансплантате (как живой, так и трупной почке) достигает 20–50% [41].

Изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации

На основании многочисленных наблюдений за больными ССД можно утверждать, что существенное снижение СКФ встречается уже при субклиническом поражении почек, а по данным некоторых авторов – может обнаруживаться почти у половины больных ССД с формально нормальным уровнем креатинина крови [7, 46, 47]. И лишь в единичных исследованиях встречается противоположная точка зрения. Так, A. Scheja и соавт. [48] отметили снижение СКФ у небольшого числа пациентов с ССД – из 451 больного у 39 (11%) с лимитированной формой и у 9 (8,6%) с диффузной формой ССД. При этом снижение клиренса креатинина ассоциировалось в большей степени с наличием АГ и кардиальной патологии.

Хорошо известно, что в клинической практике клиренсные методики для определения СКФ давно уступили место расчетным методам. Как в общей популяции, так и у больных ССД величина СКФ, рассчитанная в уравнении СКД-ЕРИ, оказалась наиболее близка к результатам измерения СКФ с использованием одной из референтных методик (клиренс ЭДТА, меченный технецием-99m) [47]. Выявление снижения СКФ на субклинических стадиях важно не только для определения почечного прогноза, но и для расчета доз лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, иммуносупрессантов, использования рентгеноконтрастных веществ и определения прогноза ССД в целом. Так, A. Capro и соавт. [49] продемонстрировали, что снижение расчетной СКФ (p СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² ассоциируется с трехкратным увеличением смертности больных с легочной гипертензией и ССД. Субклиническое поражение почек, как правило, характеризуется медленным прогрессированием ХБП [46]. Терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) достигает небольшое количество пациентов с ССД. Например, согласно данным национального регистра Австралии и Новой Зеландии ANZDATA, за период с 1963 по 2005 г. из 40 238 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности только у 127 больных (0,3%) причиной ХПН стала ССД. Вместе с тем на основании данных этого же регистра V. Siva и соавт. [45] продемонстрировали, что средняя выживаемость у больных с терминальной ХПН на фоне ССД оказалась значительно ниже, чем у пациентов с другими причинами ХПН (2,43 и 6,02 года соответственно). Но спонтанное восстановление почечной функции у больных ССД встречалось значительно чаще, чем при других нефропатиях (10 и 1% соответственно; $p < 0,001$). Наличие ССД оказалось самостоятельным и не-

зависимым предиктором как «почечной смерти», так и восстановления функции органа. Так, 5-летняя выживаемость почечного трансплантата трупной и донорской почки составила 53 и 100% соответственно и была сопоставима с другими причинами развития терминальной ХПН.

Снижение почечного резерва

Для оценки состояния внутривисочечной гемодинамики в клинической практике используют метод определения почечного функционального резерва (ПФР), который представляет собой прирост СКФ в процентном отношении в ответ на белковую нагрузку. Нормальным ответом на белковую нагрузку или введение аминокислот считается увеличение СКФ на 20–65% в течение 1,5–2 ч после начала теста. Снижение резерва клубочковой фильтрации рассматривается как ранний признак нарушения фильтрационной функции почек. R. Livi и соавт. [50] исследовали 21 больного ССД с нормальной функцией почек, а также группу контроля (10 пациентов) после внутривенного введения раствора аминокислот (набор Freamine III Baxter, 8,5% раствор, который вводился со скоростью 4,16 мл/мин в течение 2 ч). До и после введения аминокислот у всех пациентов измеряли СКФ (с помощью клиренса креатинина), эффективный почечный плазматок (с помощью клиренса парааминогиппуровой кислоты), общее реноваскулярное сопротивление. Исходно пациенты с ССД по сравнению с контролем имели более низкий эффективный почечный плазматок ($403,5 \pm 43,8$ и $496,4 \pm 71,3$ мл/мин; $p < 0,0002$) и более высокий уровень общего реноваскулярного сопротивления ($10\ 822 \pm 2044$ и 8874 ± 1639 дин/с • см⁵ соответственно; $p < 0,014$). ПФР при ССД также был значительно ниже, чем в контроле ($+1,9 \pm 18,6$ и $+34,8 \pm 13,9\%$ соответственно; $p < 0,0002$). Однако ответ пациентов с ССД на введение раствора аминокислот был различным. С помощью анализа множественной регрессии была выявлена наибольшая обратная зависимость ПФР от уровня среднего АД и исходного уровня СКФ ($R^2 = 65\%$; $p < 0,0001$). Таким образом, дефект ПФР по результатам теста с аминокислотами подтверждает концепцию преваляирования в почке вазоконстрикторных факторов над вазодилатирующими у больных ССД. В дальнейшем эта же группа ученых в течение 5 лет продолжала динамическое наблюдение за параметрами почечной функции у больных ССД [51]. Пять лет спустя у пациентов со сниженным ПФР более значительно уменьшилась СКФ (≥ 2 мл/мин в год), а также у многих больных из этой группы развилась АГ 1-й или 2-й степени. Авторы предположили, что отсутствие нормального ПФР может являться как ранним признаком поражения почек при ССД, так и независимым предиктором развития почечной недостаточности и АГ в результате нарушенного ответа эндотелия на вазодилатирующие стимулы.

Протеинурия

По данным Европейского регистра изучения склеродермии EUSTAR, к 2012 г. включавшего 7655 пациентов с ССД, протеинурия, измеренная с помощью тест-полосок, была зафиксирована у 4,4% пациентов с лимитированной и у 8,4% больных диффузной формой ССД [52].

Как известно, микроальбуминурия является маркером сосудистого поражения и самодостаточным независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии и смерти у пациентов с наличием или отсутствием других сосудистых заболеваний, в том числе сахарного диабе-

та и АГ. Согласно данным EUSTAR, у больных ССД при проведении мультивариантного анализа протеинурия оказалась одним из самых статистически значимых независимых факторов риска смертельных исходов (относительный риск составил 3,34), оставив далеко позади за собой такие канонические факторы риска, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), легочная рестрикция (соотношение объема форсированного выдоха за 1 с и форсированной жизненной емкости легких $< 80\%$), дыхательная недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA), а также снижение диффузионной способности легких и высокий кожный счет (по Rodnan) [53].

L. Sieberlich и соавт. [54] провели сравнительное исследование альбуминурии и протеинурии у 80 больных ССД и 18 здоровых лиц (группа контроля) с нормальным уровнем СКФ. Протеинурия была зафиксирована у 17,5% пациентов с ССД, а альбуминурия – у каждого четвертого пациента (!). Похожие данные были получены и в исследовании A. Dawnaу и соавт. [55]. L. Sieberlich и соавт. провели также электрофорез белков мочи у больных ССД и выявили либо альбуминурию, которая коррелировала с длительностью болезни (свыше 4 лет) и с увеличением САД, либо неселективную протеинурию, достоверно чаще встречающуюся при диффузной форме ССД и коррелирующую с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14].

Известно, что при диабетической нефропатии даже на стадии микроальбуминурии показано постоянное использование иАПФ, которые эффективно замедляют прогрессирование нефропатии и достоверно улучшают сердечно-сосудистый прогноз. Однако оценка эффективности профилактического использования иАПФ при поражении почек у больных ССД по-прежнему является неоднозначной. Несмотря на доказанный антифибротический эффект иАПФ [56] в сочетании с существенным снижением САД, по данным некоторых исследователей [18, 32], использование этой группы препаратов не может предотвратить развитие СПК, и, более того, показано, что профилактический прием иАПФ может даже ухудшить его последующее течение [24].

Индекс резистентности почечных артерий

Современным, неинвазивным и информативным является метод цветной доплеросонографии, позволяющий диагностировать ренальную патологию у больных ССД до развития клинических симптомов поражения почек [57]. Похожие результаты были получены и японскими исследователями: С. Nishijima и соавт. [58] измеряли индекс резистентности (ИР) в междольковых и сегментарных артериях с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС) у 53 больных ССД, 12 – системной красной волчанкой (СКВ), 3 – дерматомиозитом и 16 пациентов группы контроля с нормальными функцией почек (креатинин, СКФ) и анализами мочи. ИР в междольковых и сегментарных почечных артериях у пациентов с ССД оказался достоверно выше, чем в группах сравнения. С повышением ИР коррелировали следующие симптомы: дигитальные язвы, уменьшение апертуры рта, контрактуры пальцев, легочный фиброз, вовлечение сердца, наличие и титр антител к топоизомеразе I (ScI-70), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), снижение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Не коррелировали: АД, креатинин, протеинурия, ренин, СКФ, поражение ЖКТ и других органов. Исследователи сделали вывод, что латентные и субклинические повреждения почек могут быть предикторами раз-

вития СПК. Эти данные совпадают с гистологическими исследованиями [57], в которых обнаруживаются повреждения сосудов почек у больных ССД без клинических признаков нефропатии. Другие данные также подтверждают, что ИР оказался очень чувствительным для оценки реноваскулярных заболеваний и коррелирует с СКФ и изменениями ногтевого ложа при капилляроскопии [59]. Использование антиоксиданта N-ацетилцистеина уменьшает ИР у больных ССД с ранними капилляроскопическими изменениями [60], но не оказывает положительного эффекта у больных с поздними капилляроскопическими изменениями. Выявление пациентов с ранними изменениями при капилляроскопии важно с точки зрения терапевтического «окна» нефропротективных возможностей.

Хроническая склеродермическая нефропатия, обусловленная сосудистой эндотелиальной дисфункцией

Очевидно, что описанные выше патофизиологические нарушения функционирования почки у больных ССД практически напрямую связаны с состоянием внутривисцеральной гемодинамики, которая, с одной стороны, зависит от состояния собственно сосудистого русла (васкулопатия, вазоконстрикция), а с другой — от выраженности склероза/фиброза почечной паренхимы. Сегодня трудно переоценить значение сосудистого эндотелия в индукции и прогрессировании склеродермической васкулопатии и фиброза.

Оксидативный стресс, воздействие токсинов, антигенов и вирусов способны индуцировать развитие феномена СЭД, которая может быть определена как нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, потеря физиологических свойств эндотелия по поддержанию нормального сосудистого тонуса [61].

Доказано соучастие СЭД в патогенезе АГ, атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета (в том числе диабетической нефропатии), ЛАГ, хронической почечной недостаточности и ССД.

Формирование механизма СЭД приводит к снижению активности NO-синтазы эндотелия, уменьшению образования и биодоступности оксида азота, повышенному накоплению активных форм кислорода. Это способствует дальнейшему повреждению самого эндотелия. Повреждение эндотелия, в свою очередь, приводит к гиперпродукции и циркуляции большого количества разнообразных ангиогенных, вазоконстрикторных, провоспалительных и профибротических молекул, неизбежно воздействующих и на ткань почки.

Одним из значимых компонентов СЭД является гиперпродукция ЭТ. Помимо собственно эндотелиальных клеток внутривисцеральных сосудов и клубочковых капилляров, образование ЭТ происходит в эпителиальных (ЭТ-1, 2, 3) и мезангиальных (ЭТ-1) клетках нефрона [62]. К эпителиальным клеткам относятся и *подоциты* почечных клубочков, которые играют крайне важную роль в процессах ультрафильтрации. Активация А-рецепторов эндотелина (ЭТ_A), локализующихся в эпителиальных, эндотелиальных и мезангиальных клетках почки (ЭТ-1), приводит к снижению почечного кровотока, СКФ, уменьшению объема выделяемой мочи, натрийурезу, а также пролиферации мезангиальных клеток. Напротив, активация В-рецепторов эндотелина (ЭТ_B) стимулирует высвобождение NO и простаглицлина, ингибирует апоптоз и продукцию эндотелин-превращающего фермента. При сравнении влияния анта-

гонистов рецепторов ЭТ_A, ЭТ_B и неселективных ЭТ_A/ЭТ_B у пациентов с ХПН отмечено, что блокада селективных ЭТ_A-рецепторов приводит к вазодилатации почечных сосудов, снижению уровня протеинурии и ИР почечных артерий [63].

Помимо этого подоциты являются основным источником образования сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР-А) в почечных клубочках. Гиперпродукция подоцитами СЭФР индуцирует стимуляцию роста и пролиферации не только эндотелиальных, но и мезангиальных клеток нефрона, приводя к усиленной аккумуляции внеклеточного матрикса (склероз), гиперфильтрации и протеинурии. Все перечисленные патофизиологические механизмы являются облигатными неиммунными факторами неуклонного прогрессирования любой нефропатии, независимо от этиологии. Сегодня уже очевидна вероятная молекулярная, патофизиологическая и гистологическая близость склеродермической васкулопатии почечных, легочных и периферических сосудов и тех процессов, которые ее сопровождают.

Очень частое выявление у больных ССД субклинических (хотя и прогностически значимых) форм поражения почек, очевидных и стереотипных, но «не специфических» морфологических изменений в почечных биоптатах, наряду с доказанной универсальностью склеродермических патофизиологических и патогенетических механизмов развития ренальной васкулопатии и склероза, подталкивает авторов настоящей статьи к возможности предположить, что, помимо острых форм СПК, возможно существование и **хронического** варианта склеродермической нефропатии. По своей сути эта нефропатия является **СЭД-индуцированной**. Представления авторов о возможном патогенезе хронического варианта склеродермической нефропатии представлены на рис. 2.

Поражение почек, ассоциированное с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител

Выявление АНЦА в большинстве случаев ассоциировано с развитием васкулита мелких сосудов. По данным отдельных исследований, у пациентов с ССД частота выявления АНЦА достигает 7% [65]. Описано всего около 60 случаев перекрестного синдрома ССД и АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ) [66, 67]. Перекрестный синдром ССД и ААВ достоверно ассоциируется с наличием антител к U1-рибонуклеопротеину (РНП) и U3РНП; в 97% выявляются АНЦА к миелопероксидазе (МПО) [67]. Наиболее часто, в 83% случаев, ААВ дебютирует развитием быстропрогрессирующего гломерулонефрита, в 28% отмечается геморрагический альвеолит, в 13% — некротизирующий васкулит с ишемией конечностей и в 10% — васкулит кожи [66]. У части пациентов наблюдалась выраженная клиническая картина васкулита, в то время как у других имелись лишь отдельные симптомы, что может затруднить своевременное установление диагноза [68]. В отличие от СПК, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) преимущественно развивается у пациентов с локализованной формой склеродермии. Клинические проявления АНЦА-ГН и СПК могут в значительной мере совпадать, что требует морфологического подтверждения диагноза. Лечение ААВ включает в себя высокие дозы ГК и цитостатиков (преимущественно циклофосфамида) или ритуксимаб [69], а стереотипное применение иАПФ в данном случае не влияет на течение заболевания.



Рис. 2. Патофизиологические механизмы формирования хронической склеродермической СЭД-индуцированной нефропатии. ТФРβ – трансформирующий фактор роста β, СМКА1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, ММКА1 – межклеточная молекула клеточной адгезии 1, ТбФР – тромбоцитарный фактор роста, ИПФР – инсулиноподобный фактор роста, ФНОα – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ИФНγ – интерферон γ

Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом

Частота обнаружения антифосфолипидных антител (аФЛ) у больных системным склерозом, по данным разных авторов, колеблется от общепопуляционных значений – 3,3–12% [70–72] – до уровней, существенно их превосходящих – 41–56% – и даже достигает 63% [73, 74]. Роль аФЛ в патогенезе и прогнозе почечного поражения у больных ССД все еще окончательно не ясна. Большинство исследователей считают, что патогенез развития АФС-ассоциированной нефропатии при ССД не отличается от других аутоиммунных заболеваний, например СКВ. Так, аФЛ, связываясь с фосфолипидными комплексами мембран эндотелия почечных сосудов, приводят к ослаблению его антикоагулянтных свойств в результате уменьшения продукции простациклина, антитромбина III и фактора фон Виллебранда. Эндотелиальная дисфункция усиливает дисбаланс между про- и антикоагулянтными факторами, приводя к тромботической окклюзии интратрениальных сосудов и как следствие к развитию ишемии почечной ткани [32, 75]. На практике изолированную хроническую АФС-ассоциированную нефропатию диагностировать крайне трудно (табл. 4) из-за отсутствия специфических клинико-лабораторных признаков, а риск выполнения биопсии почки в данном случае представляется крайне высоким из-за развития возможных осложнений. Зачастую основным проявлением хронической АФС-ассоциированной нефропатии у больных ССД является «необъяснимое» неуклонное снижение почечной функции. Однако к нарушению азотывыделительной функции может приводить и спазм приносящих гломерулярных артериол, упомянутый выше «почечный синдром Рейно» – принципиально важный механизм развития СПК. Наибольший интерес представляет исследование E. Wielosz и соавт. [76], в котором предпринята по-

пытка выявить связь между наличием аФЛ у пациентов с ССД и почечной функцией. Все пациенты, страдающие ССД, как лимитированной, так и диффузной формой, были распределены в две группы в зависимости от выявления у них аФЛ в любых, даже слабо позитивных, титрах. В исследовании показана четкая связь между наличием аФЛ у больных ССД и показателями почечной функции, за исключением уровня сывороточного креатинина. Так, выявление антител IgG к кардиолипину достоверно ассоциировалось с увеличением уровня сывороточного цистатина С и обратно коррелировало с клиренсом креатинина (по Кокрофту–Голту и MDRD). Обнаружение антител IgG к β2-гликопротеину негативно коррелировало с СКФ по Кокрофту–Голту ($p=0,03$) и MDRD ($p=0,01$). Кроме того, у аФЛ-позитивных больных значительно чаще выявлялась протеинурия ($>0,5$ г/сут). аФЛ-позитивность ассоциировалась с развитием СПК, который был диагностирован у 27% аФЛ-позитивных больных и не обнаружен ни у одного аФЛ-негативного пациента. Безусловно, для выяснения истинной роли аФЛ в повреждении почек при ССД необходимы более масштабные рандомизированные клинические исследования с проведением клинико-морфологических сопоставлений. Необходимо отметить, что АФС – далеко не единственный возможный механизм повреждения почек, связанный с нарушением функционирования различных звеньев гемостаза [77].

II. Хроническая болезнь почек

В то время как распространенность СПК в настоящее время оценивается в 2–5%, гораздо чаще, в 10–55% [7] и даже до 80% случаев [78], у пациентов с ССД отмечается асимптоматическое снижение почечной функции («немая уремия»), обусловленное наличием множественной мультиморбидной и коморбидной патологии, доказанно ассо-

Таблица 4 Сравнительная характеристика ишемической и хронической АФС-нефропатии у больных ССД

Показатель	Хроническая АФС-нефропатия	Ишемическая нефропатия	Нефроангиосклероз
Характер нарушений почечной гемодинамики	Ишемия + гиперфильтрация	Тотальная ишемия	Ишемия + гиперфильтрация на ранних стадиях
Состояние почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Активирована	Активирована	Активирована
иАПФ	Показаны	Противопоказаны	Показаны
Антикоагулянты	Показаны	Противопоказаны	Не показаны, назначаются при сопутствующей патологии
Статины	Не показаны	Эффективность не доказана	Показаны
Прогрессирование ХБП	Медленное	Быстрое	На ранних стадиях медленное

цированной с развитием ХБП [79]. ХБП – наднозологический термин, под которым следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек, сохраняющихся в течение более чем 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза (табл. 5). ХБП диагностируется на основании выявления структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 мес и более, независимо от их характера и этиологии [80]. Сам факт наличия аутоиммунного заболевания соединительной ткани может рассматриваться как маркер повреждения почек [81]. Так, у 15% пациентов с диффузной формой ССД в какой-либо период болезни отмечается увеличение уровня креатинина выше 115 мкмоль/л [11].

Независимо от этиологии ХБП в своей основе имеет универсальные *неиммунные* механизмы прогрессирования, особенно ярко выраженные у больных ССД (табл. 6).

Формирование и прогрессирование ХБП у больных ССД ассоциируется, с одной стороны, с активностью собственно системного склеродермического процесса и выраженностью органических поражений: миокардиофиброза, недостаточности атриовентрикулярных клапанов, легочной гипертензии, а с другой – с наличием большого спектра сопутствующей патологии: АГ, сахарного диабета и др. [78]. Таким образом, ХБП может выступать не только как частый и деятельный «спутник» ССД, но и как прогностически весомый ассоциативный компонент ее мультиморбидного окружения [82, 83].

III. Лекарственные нефропатии

Пациенты с ССД получают большое количество разнообразных лекарственных препаратов, назначаемых как с целью воздействия на патогенетические механизмы ССД, так и для коррекции осложнений заболевания и лечения сопутствующей патологии. Основные наиболее часто при-

меняемые группы препаратов и их возможные эффекты на почки указаны в табл. 1. Менее очевидно влияние на почки препаратов, в основном метаболизирующихся в печени. Однако для препаратов, метаболизирующихся энзимом СУР2С9 (например, силденафил), совместное применение с другими веществами, конкурентно связывающимися с тем же энзимом (грейпфрут, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ципрофлоксацин и ритонавир), приводит к увеличению их периода полувыведения и концентрации.

Отдельно следует остановиться на D-пеницилламине, который длительное время считался основным препаратом в лечении ССД и, несмотря на сомнительную эффективность, весьма широко применяется и ныне.

D-пеницилламин-ассоциированная нефропатия

D-пеницилламин, широко использовавшийся в терапии ревматоидного артрита, цистинурии, болезни Вильсона, первичного билиарного цирроза и ССД, ассоциируется с разнообразными иммунологическими феноменами: от образования антител до развития аутоиммунных заболеваний – СКВ, аутоиммунного тиреоидита, некантолитической пузырчатки (пемфигоид), синдрома Гийена–Барре, полимиозита и васкулитов [85–87]. Нередко встречается и поражение почек, индуцированное приемом D-пеницилламина. У пациентов, леченных D-пеницилламином, отмечено до 20% случаев развития мембранозной гломерулопатии. Также описаны случаи поражения почек по типу диффузного пролиферативного гломерулонефрита с полулуниями, волчаночного синдрома и легочно-почечного синдрома, схожего с синдромом Гудпасчера [88]. Как правило, после отмены D-пеницилламина отмечается обратное развитие заболевания, но описаны и летальные исходы. В тяжелых случаях может потребоваться применение ГК, иммуносупрессивной терапии и плазмафереза. Уровень смертности среди таких пациентов крайне высок и достигает 40% [88].

В свою очередь, независимо от механизмов индукции и поддержания, сформировавшаяся у больных ССД нефропатия может оказывать непосредственное влияние на клиническое течение собственно склеродермии и возможности ее медикаментозной курации.

Нефрологические последствия:

- протеинурия – самый сильный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти больных ССД;
- дефицит эндогенного эритропоэтина – усиление гипоксемии и гипоксии тканей;
- вторичный гиперпаратиреоз – усиление периферической васкулопатии, кальциноза тканей, некрозов кожи (язвы и рубчики);

Таблица 5 Классификация ХБП по уровню СКФ [79]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60–89	Незначительно сниженная*
C3a	45–59	Умеренно сниженная
C3b	30–44	Существенно сниженная
C4	15–29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечания. * – в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** (Д/Т) – диализ или трансплантация.

Таблица 6 Неиммунные факторы прогрессирования ХБП и влияние на них патогенетической терапии ССД

Неиммунные факторы прогрессирования ХБП, в том числе при ССД	иАПФ/БАР	Дигидроперидиновые БКК	Недигидроперидиновые БКК	Антагонисты рецепторов	Ингибиторы ФДЭ-5 [84] ЭТ* [63]
Протеинурия	+++	0	+/0	+	+
Гиперфилтрация	+++	–	0	+	0
Снижение ПФР	+++	+	++	+	+
Внутрипочечная гипертензия	+	–	+	+	+
Внутрипочечная гипоперфузия (ишемия)	+	+	+	+	++**
Активация РААС	+++	0	0	0	0
АГ	+++	+++	+++	0	++
Гиперпродукция СЭФР	+	0	0	+++	0
ТФРβ	++	0	0	+	+
Склероз/ интерстициальный фиброз	++	+	+	+/0	+
Дефицит NO	0	0	0	+/0	+++

Примечание. * – селективные блокаторы ЭТ_A-рецепторов обладают более выраженным эффектом; ** – при совместном применении с БКК могут приводить к гипоперфузии почек; «+» – положительное влияние, «-» – отрицательное влияние, «0» – отсутствие эффекта.

- острый и хронический ренокардиальный синдром – полиорганный недостаток;
- ретенция натрия, гиперволемиа – прогрессирование ЛАГ и правожелудочковой недостаточности;
- ишемия почки – нефрогенная АГ;
- снижение СКФ – ограничения дозового режима лекарств, элиминирующихся через почки;
- почечная инфекция – отмена иммуносупрессивной терапии.

Патология почек у больных ССД крайне разнообразна. Некоторые варианты поражения почек имеют несомненную связь с патогенезом ССД, другие же обусловлены вторичным поражением легких, сердца, ЖКТ, применением лекарственных препаратов.

Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек – не более 13%, при остром характере поражения почек пятилетняя выживаемость составляет лишь 23%

[89]. Очевидно, что множество разнообразных этиологических вариантов поражения почек у больного ССД и сегодня делает особенно актуальным древний постулат современной медицины: «Нужно лечить не болезнь, а больного», стремясь к улучшению его состояния в целом, сохранению функциональной активности и тем самым улучшению прогноза в долговременной перспективе.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. Москва: Медицина; 1975. 270 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya* [Systemic scleroderma]. Moscow: Meditsina; 1975. 270 p.].
2. Auspitz H. Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-sklerem der Erwachsenen. *Wien Med Wochenschr.* 1863;xiii:755.
3. Lynch B, Burns A. Rheumatological Conditions and the Kidney. In: Harber M, editor. *Practical Nephrology*. Springer; 2014. P. 291–5.
4. Trostle DS, Bedetti CD, Steen VD, et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum.* 1988;31:393–400. doi: 10.1002/art.1780310311
5. Steen VD, Medsger TA. Change in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
6. Поражение почек при системной склеродермии. В кн.: Тареев ЕМ, редактор. Основы нефрологии. Москва: Медицина; 1972. С. 635–44 [Renal disease in systemic sclerosis. In: Tareev EM, editor. *Osnovy nefrologii* [Fundamentals of Nephrology]. Moscow: Meditsina; 1972. P. 635–44].
7. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Rheumatol Int.* 2010;2010:ID-538589.
8. Yang Y, Liu T, Zhao J, et al. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;176:1297–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.166
9. Bosch X, Poch E, Josep MG. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62–72. doi: 10.1056/NEJMra0801327
10. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:315. doi: 10.1016/S0889-857X(03)00016-4
11. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in system sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113:352–67. doi: 10.7326/0003-4819-113-5-352
12. Walker UA, Tyndall A, Czijak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestation in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trial and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754–63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
13. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet.* 1952;259(6698):68–70. doi: 10.1016/S0140-6736(52)91798-4
14. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 November;24(6):669–76. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf
15. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007;100:485–94. doi: 10.1093/qjmed/hcm052
16. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *La Presse Medicale.* 2014;43(10):e305-14. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.031

17. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furs DE, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum.* 1994;37:67–74. doi: 10.1002/art.1780370110
18. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):110–6. doi: 10.1136/ard.2006.066985
19. Qian Q. Thrombotic microangiopathy not associated with the classic/idiopathic TTP-HUS. Core concepts in parenchymal kidney disease. New York: Springer; 2014. P. 249–62.
20. Sachin SS, Ronco C, Pophale R. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012;32:49–56. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.007
21. Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2007;17(1):37–44. doi: 10.3109/s10165-006-0540-0
22. Vésely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102:60–8. doi: 10.1182/blood-2003-01-0193
23. Batal I, Domsic RT, Shafer A, et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:543705. doi: 10.1155/2010/543704
24. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to onset of scleroderma renal crisis – Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:666–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008
25. Hudson M, Baron M, Lo E, et al. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes—methodology and preliminary results. *Int J Rheumatol.* 2010;2010.pii:347402. doi: 10.1155/2010/347402. Epub 2010 Sep 14.
26. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, et al. Renal complication and scleroderma renal crisis. *Rheumatology.* 2009;48:iii32–5. doi: 10.1093/rheumatology/ken483
27. Борисов ИА, Голованова ОЕ, Гордеев АВ и др. Хроническая почечная недостаточность у людей пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив.* 1988;(6):111–6 [Borisov IA, Golovanova OE, Gordeev AV, et al. Chronic renal failure in elderly and senile. *Terapevticheskii arkhiv.* 1988;(6):111–6 (In Russ.)].
28. Сура ВВ, Борисов ИА, Гордеев АВ, Камаева ОИ. О факторах прогрессирования патологии почек и принципиальных возможностях воздействия на них. *Терапевтический архив.* 1998;(12):5–8 [Sura VV, Borisov IA, Gordeev AV, Kamaeva OI. Factors progression of renal disease and the fundamental possibility of exposure to them. *Terapevticheskii arkhiv.* 1998;(12):5–8 (In Russ.)].
29. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S, et al. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Jun;44(6):687–94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001. Epub 2014 Dec 11.
30. Redd D, Frech TM, Murthaugh MA. Informatics can identify systemic sclerosis patients at risk for scleroderma renal crisis. *Comp Biol Med.* 2014;53:203–5. doi: 10.1016/j.compbimed.2014.07.022
31. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128–34. doi: 10.1002/anr.1780320911
32. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1613–19. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O
33. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2983–9. doi: 10.1002/art.10589
34. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: presentation, outcome and risk factors based on a retrospective multicenter study of 50 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54 Suppl:s743.
35. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Auto-antibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1993;119:1005–13. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00007
36. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, et al. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:15–20. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.15
37. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheum.* 2012;31(5):835–9. doi: 10.1007/s10067-012-1949-9
38. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:530–4. doi: 10.1002/art.30111
39. Гордеев АВ, Савицкий СН, Сура ВВ. Старческий пиелонефрит: патофизиология гипертензивного синдрома. *Терапевтический архив.* 1993;(6):30–4 [Gordeev AV, Savitskii SN, Sura VV. Senile pyelonephritis: pathophysiology of hypertensive syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 1993;(6):30–4 (In Russ.)].
40. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620–8. doi: 10.1136/ard.2008.096677
41. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis: poor outcome despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:930–4. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.007
42. Izzedine H, Rouvier P, Deray G. Endotelin receptor antagonist-based treatment for scleroderma renal crisis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):394–5. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.04.016
43. Chighizola CB, Penn H, Meroni PL, et al. The N-terminal fragment of brain natriuretic peptide as an outcome predictor in scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:S573.
44. Fonesca C, Renzoni E, Sestini P, et al. Endotelin axis polymorphism in patients with scleroderms. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3034–42. doi: 10.1002/art.22036
45. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma – outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3165–71. doi: 10.1093/ndt/gfq861
46. Reem HA, Hania SZ, Amr A. Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:729–37. doi: 10.1007/s10067-010-1389-3
47. Gigante A, Rosato E, Massa R, et al. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients. *Rheumatology.* 2010;51:1426–31. doi: 10.1093/rheumatology/kes049
48. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al. Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:295–8. doi: 10.1080/03009740802629424
49. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:252–60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC
50. Livi R, Teghini L, Pignone A, et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:682–6. doi: 10.1136/ard.61.8.682
51. Livi R, Giuducci S, Perfetto F, et al. Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1963–7. doi: 10.1136/ard.2011.152892
52. Meier FMP, Frommer KW, Dinsler R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1355–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742
53. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Cases and risk factors for

- death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809–15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
54. Sieberlich L, Hunzelmann N, Krieg T, et al. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clin Nephrology*. 2008;7(2):110–7. doi: 10.5414/CNP70110
 55. Dawnay A, Wilson AGT, Lamb E, et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):384–8. doi: 10.1136/ard.51.3.384
 56. Rubel D, Stock J, Ciner A, et al. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitrol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1012–9. doi: 10.1093/ndt/gft434
 57. Rivolta R, Mascagni B, Berruti V, et al. Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1996;24:1944–8. doi: 10.1002/art.1780390622
 58. Nishijima C, Sato S, Hasegawa M, et al. Renal vascular damage in Japanese patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2001;40:406–9. doi: 10.1093/rheumatology/40.4.406
 59. Rosato E, Gigante A, Barbano B, et al. Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:815–21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.005
 60. Rosato E, Cianci R, Barbano B, et al. N-acetylcysteine infusion reduces the resistance index of renal artery in the early stage of systemic sclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30:1283–8. doi: 10.1038/aps.2009.128
 61. Balakumar P, Chakkarwar VA, Krishan P, et al. Vascular endothelial dysfunction: a tug of war in diabetic nephropathy? *Biomed Pharmacother*. 2009;63:171–9. doi: 10.1016/j.biopha.2008.08.008
 62. Shah R. Endothelin in health and disease. *Eur J Intern Med*. 2007;18:272–82. doi: 10.1016/j.ejim.2007.04.002
 63. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):943–55. doi: 10.1681/ASN.2005121256
 64. Liakouli V, Capriani P, Marelli A, et al. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:590–4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019
 65. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2002;29(5):918–23.
 66. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, et al. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:223–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.001
 67. Derrett-Smith EC, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology*. 2013;52:1824–31. doi: 10.1093/rheumatology/ket213
 68. Akkara Veetil BM, Schimmer BM. A case of limited systemic sclerosis with p-ANCA, complicated by multiple cerebral hemorrhages. *Rheumatol Int*. 2009;29:325–9. doi: 10.1007/s00296-008-0675-8
 69. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156–68. doi: 10.1002/art.24637
 70. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*. 1996;101(6):576–83. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00335-X
 71. Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A. Antiphospholipid antibody system in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2001;40(1):111–2. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.111
 72. Schoenroth L, Fritzler M, Lonzetti L, Senecal J-L. Antibodies to β 2 glycoprotein I and cardiolipin in SSc. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):183a–4a. doi: 10.1136/ard.61.2.183-a
 73. Assous N, Allanore Y, Batteux F, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:199–204.
 74. Toure AO, Ly F, Diatta A, et al. Antiphospholipid antibodies and systemic scleroderma. *Turk J Haematol*. 2013;30(1):32–6. doi: 10.4274/tjh.2012.0059
 75. Sulik A, Kowal-Bielecka O, Domyslawska I, et al. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in patients with systemic sclerosis – preliminary report. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005;50:228–31.
 76. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:955–9. doi: 10.1007/s10067-009-1188-x
 77. Савицкий СН, Гордеев АВ. Гемостаз и почки. Терапевтический архив. 1992;(6):97–100 [Savitskii SN, Gordeev AV. Hemostasis and kidneys. *Terapevticheskii arkhiv*. 1992;(6):97–100 (In Russ.)].
 78. Ребров АП, Гайдуклова ИЗ, Патрикеева ДА. Хроническая болезнь почек у пациентов с системной склеродермией: частота встречаемости и факторы, ассоциирующиеся с нарушением функции почек. Клиническая медицина. 2013;(6):34–8 [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Patrikeeva DA. Chronic kidney disease in patients with systemic sclerosis: the incidence of and factors associated with impaired renal function. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(6):34–8 (In Russ.)].
 79. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease *Arthritis Res Ther*. 2011;13:222. doi: 10.1186/ar3256
 80. Моисеев ВС, Мухин НА, редакторы. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Москва; 2013 [Moiseev BC, Mukhin NA, editors. *Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardio-nefroproteksii*. *Natsional'nye rekomendatsii* [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardionephroprotection. National Guidelance]. Moscow; 2013].
 81. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5
 82. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 83. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma – New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:13–24. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.011
 84. Rodrigueuz-Itrurbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, et al. Early treatment with cGMP phosphodiesterase inhibitor ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int*. 2005;68:2131–42. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00669.x
 85. Jaffe IA. Induction of auto-immune syndromes by penicillamine therapy in rheumatoid arthritis and other diseases. *Semin Immunopathol*. 1981;4:193–207. doi: 10.1007/BF01857095
 86. Radic M, Martinovic DK, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012;70:16–21.
 87. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:99–105. doi: 10.1007/s00403-008-0895-5
 88. Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in patient with systemic sclerosis: report and review of literature. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1616–20.
 89. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdoskleroder-micheskie sindromy* [Systemic scleroderma and psevdosclerodermic syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993].