

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Мотивация

В группе заболеваний почек и мочевыводящих путей гломерулонефриты занимают 3-4 место, уступая в распространенности только пиелонефриту и мочекаменной болезни. В настоящее время, в связи с активной антибактериальной терапией стрептококковой инфекции, снизилась частота острого гломерулонефрита, который сейчас встречается в основном только в педиатрической практике. В это же время, по данным нефрологического центра С-Петербурга, число зарегистрированных больных хроническим гломерулонефритом нарастает быстрыми темпами. Указывается на связь роста нефрологической патологии с изменениями окружающей среды, в частности, с повышением радиационного фона. Лишь острые нефриты, сравнительно редкие в настоящее время, заканчиваются (и то не больше, чем в половине случаев) выздоровлением; хронический нефрит, особенно подострый, неуклонно прогрессирует по направлению к хронической почечной недостаточности, сопровождаясь нередко отеками (нефротический синдром) и тяжелой гипертонией, приводящими к инвалидизации еще до развития ХПН. Заболевают чаще (и болеют тяжелее) молодые, трудоспособные мужчины.

Необходимо отметить, что, хотя и существуют методы, позволяющие замещать нефункционирующие почки (так называемая заместительная почечная терапия) — диализ и трансплантация, но в России они доступны далеко не всем (потребность удовлетворяется примерно на 1/20), очень дороги и имеют свои сложности — привязанность к аппаратам, необходимость постоянной иммуносупрессии и др. Во многих случаях в дальнейшем пациенты остаются инвалидами.

Определение понятия.

Гломерулонефриты – группа иммунных заболеваний почек, характеризующихся первичным поражением клубочков и последующим вовлечением в патологический процесс интерстиция с тенденцией к прогрессированию, переходом в нефросклероз и развитием синдрома хронической почечной недостаточности.

Впервые заболевание описано английским врачом Р. Брайтом в 1827, и длительное время все нефриты назывались «болезнью Брайта», в начале 20-го века появилась первая классификация Ф.Фольгарта и Т. Фара, разделившая гломерулонефриты по течению заболевания. Однако только с 1951 г., когда была разработана техника биопсии почек, начался активный этап изучения этой патологии.

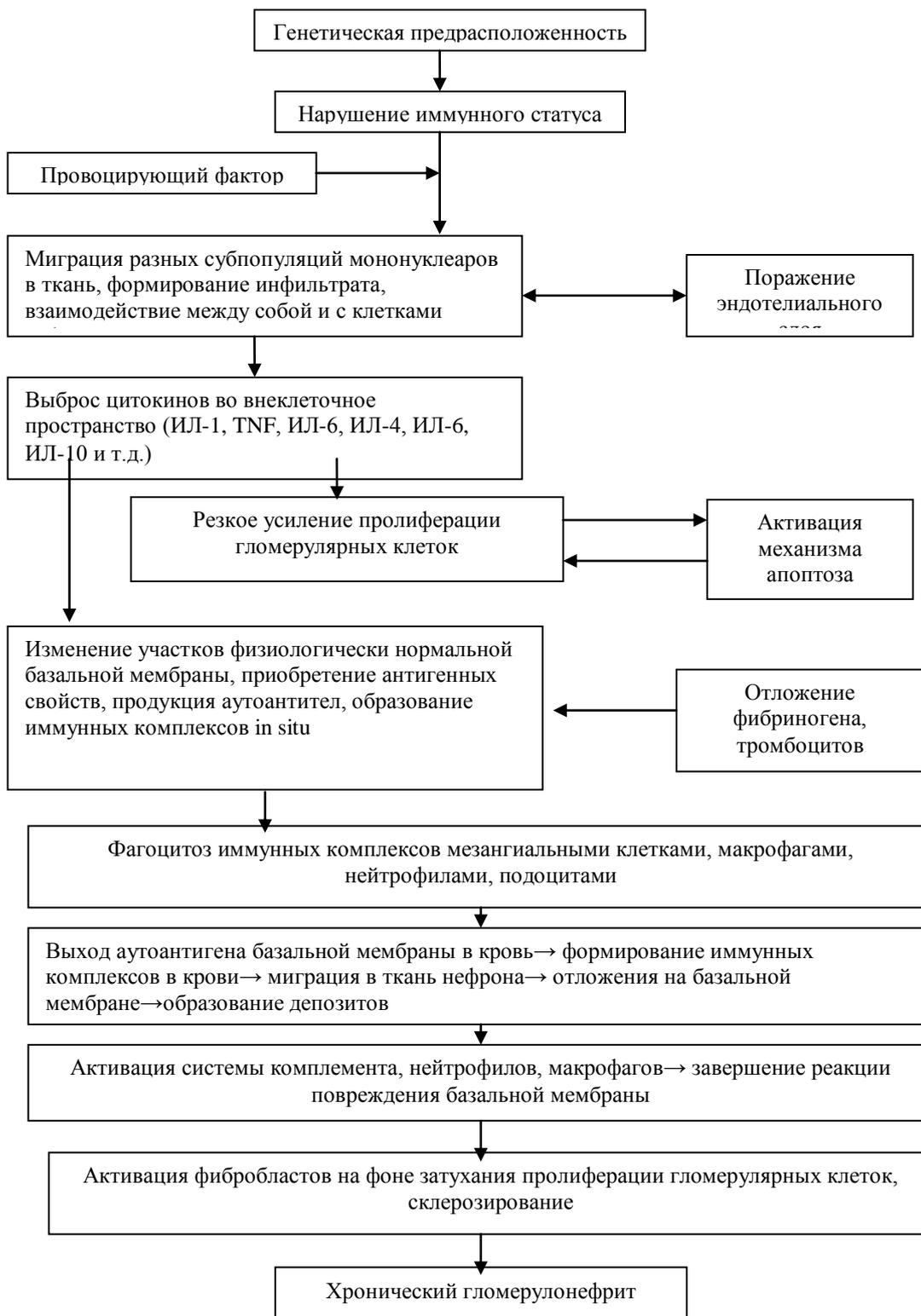
Этиология: более чем в половине случаев этиология хронических гломерулонефритов остается неизвестной. В отношении острого гломерулонефрита установлен возбудитель – стрептококки группы А штаммов 1,3,4,12 и 49. Наиболее велика роль штамма 12. Кроме того, в качестве этиологических факторов рассматриваются стафилококки, энтерококк, диплококки, бледная трепонема, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гепатита В, Эпштейн-Бар, шистосома, малярийный плазмодий, токсоплазмы, лекарственные препараты, вакцины, яды.

Патогенез

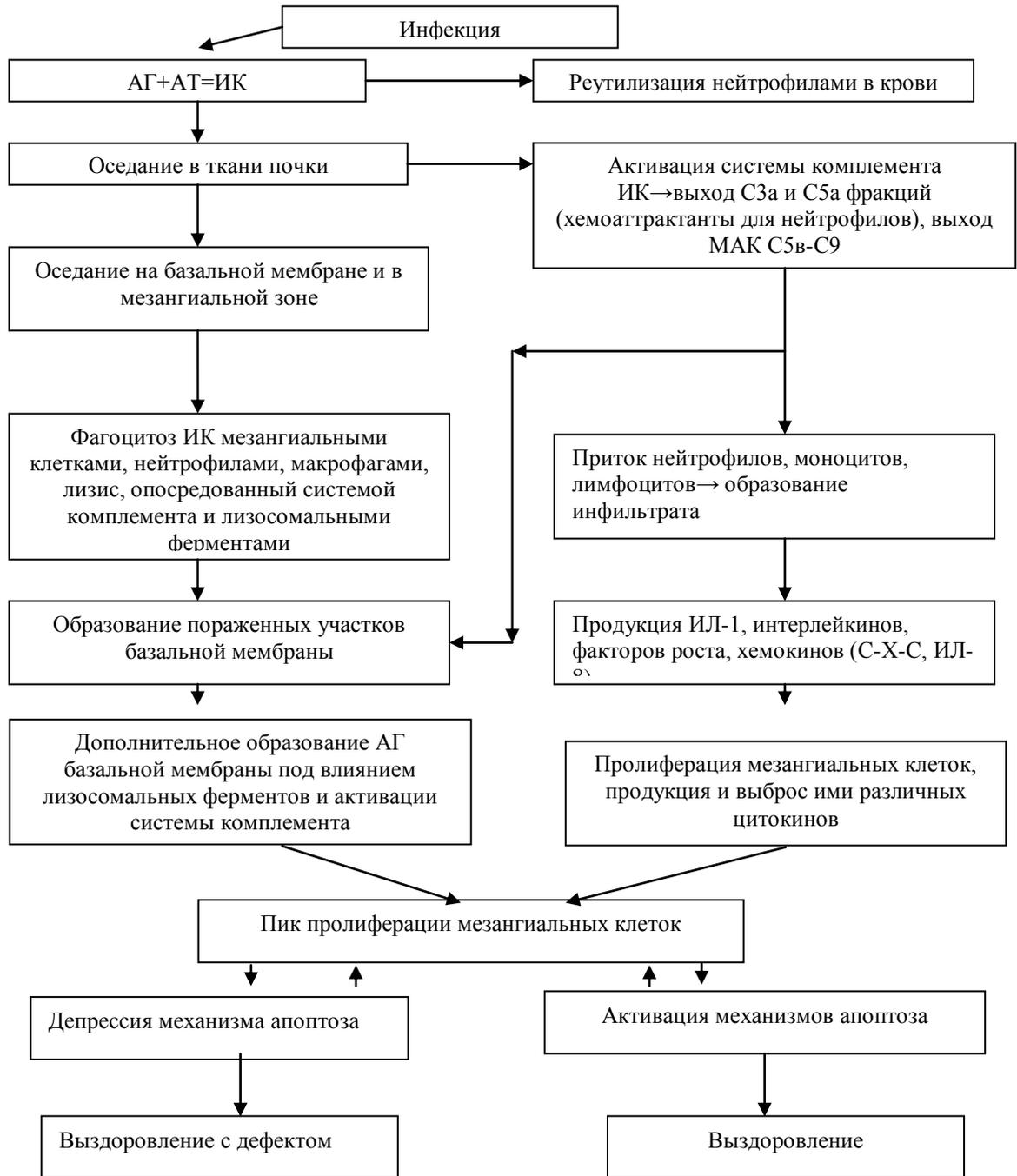
В настоящее время в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита придают значение трем основным механизмам: иммунным, гемодинамическим и метаболическим. Однако в развитии гломерулонефрита наибольшее значение имеет первый из этих факторов. Только в 50-60 гг. появились сообщения об обнаружении иммунных комплексов в клубочке и периферической крови. Развивая эту концепцию, в дальнейшем была разработана теория об иммунокомплексном гломерулонефрите. Однако в 1981 г. J. Hamburger высказал предположение о том, что «иммунокомплексный» и «антительный» механизмы развития хронического гломерулонефрита не могут объяснить разнообразие клинических, морфологических и иммунологических проявлений хронического гломерулонефрита. Это привело к тому, что вопрос о патогенезе гломерулонефритов остается открытым.

В соответствии с данными литературы, механизм развития гломерулярной патологии, прежде всего, должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов. Последние локализуются на пораженных участках базальной мембраны с последующим их фагоцитозом подоцитами, нейтрофилами, мезангиальными клетками и макрофагами. При разрушении некоторых из этих клеток выделяются лизосомальные ферменты, в результате чего базальная мембрана повреждается еще больше. К этому предрасполагает низкое содержание Т-лимфоцитов, что делает процесс необратимым.

Иммунные механизмы развития хронического гломерулонефрита (по Рябову С.И. 2000)



Иммунные механизмы развития острого пролиферативного гломерулонефрита
(по Рябову С.И. 2000 г).



Примечание: АГ – антиген, АТ – антитело, ИК – иммунный комплекс

Патогенез острого гломерулонефрита заключается в том, что при развитии стрептококковой инфекции и попадании экзогенного антигена в организм, антителообразующие клетки в увеличенном количестве начинают продуцировать антитела для связывания с антигеном и формирования иммунного комплекса. Часть этих комплексов реутилизруется непосредственно клетками гранулоцитарного ряда в периферическом русле, оставшаяся часть попадает в ткань клубочка и откладывается там. Далее наблюдается активация системы комплемента, что в свою очередь привлекает в зону клубочка нейтрофилы. Нейтрофилы при фагоцитозе иммунных комплексов в зоне базальной мембраны выбрасывают лизосомальные ферменты, тем самым повреждая эти участки мембраны. Помимо нейтрофилов в гломерулярную зону приходит большое количество моноцитов. Моноциты появляются в ткани раньше других клеток, образуют

моноцитарный инфильтрат, который участвует в продукции ИЛ-1бета, последний запускает пролиферацию мезангиальных клеток, вследствие чего развивается состояние патологической пролиферации гломерулярных клеток. В дальнейшем большое внимание уделяется механизму апоптоза. На высоте пролиферации гломерулярных клеток, а также нейтрофилов, моноцитов и пришедших Т-лимфоцитов активный апоптоз быстро восстанавливает и очищает структуру клубочка.

Классификация

По нозологическому принципу: первичный (идиопатический) гломерулонефрит (ГН) – 85%, этиология неизвестна; вторичный – 15% (при системных заболеваниях, заболеваниях печени, лекарственный и др.).

По течению: острый (потенциально с исходом в выздоровление); подострый (с бурным, часто злокачественным течением и развитием ОПН); хронический (с прогрессирующим течением и исходом в ХПН).

По морфологическому принципу:

I. Проллиферативные:

1. Диффузный пролиферативный эндокапиллярный (острый инфекционный)
2. Экстракапиллярный (диффузный с полулуниями, быстро прогрессирующий)
3. Мембранозно-пролиферативный
4. Мезангиально-пролиферативный (Ig нефропатия, болезнь Берже)

II. С минимальными изменениями

III. Мембранозный

IV. Фокально-сегментарный гломерулосклероз

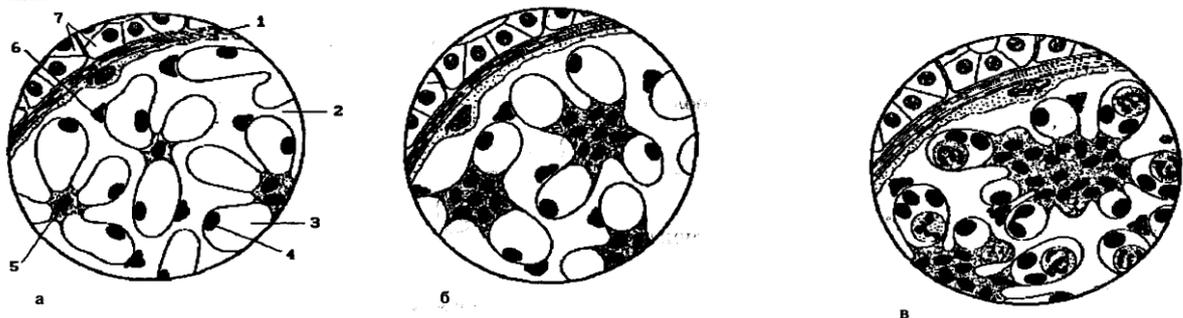
V. Склерозирующий (фибропластический)

По активности: ремиссия; активная стадия (увеличение в 5-10 раз гематурии, протеинурии, нарастание АД и отеков, появление нефротического синдрома или острой почечной недостаточности).

Морфологическая картина.

Основным критерием диагностики гломерулонефритов является морфологическая картина, так она индивидуальна для каждого типа ГН.

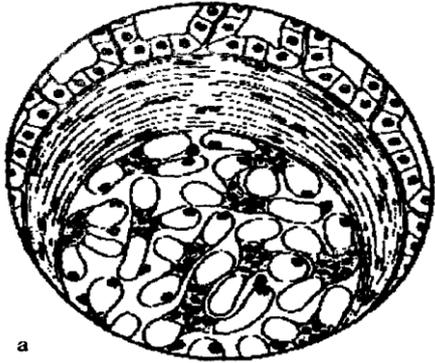
Острый гломерулонефрит



а – схема нормальной структуры клубочка 1-капсула клубочка, 2-мочевое пространство, 3-просвет капилляра, 4-эндотелиальное ядро в просвете капилляра, 5-ядро мезангиальной клетки, 6-ядро эпителиальной клетки, 7-трубочки б – схема глобальной мезангиальной пролиферации в – схема глобальной пролиферации и эксудации нейтрофилов в просвет капилляров.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

а – схема быстропрогрессирующего гломерулонефрита; пролиферация эпителия капсулы, спайки между петлями капилляров клубочка и петель с капсулой.



Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит

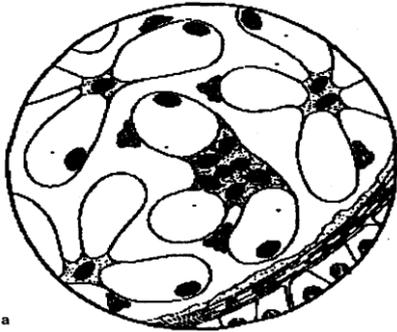
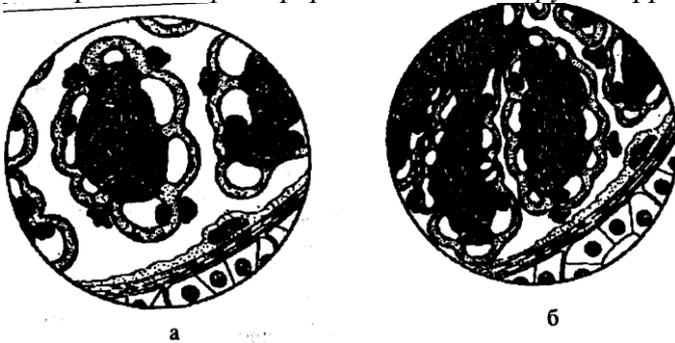


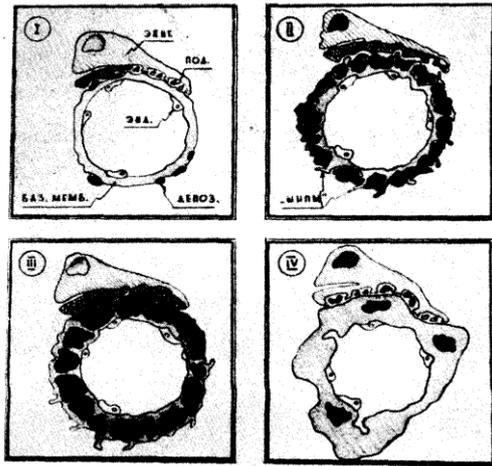
схема сегментарной мезангиальной пролиферации

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит



а – схема мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита; мезангиальная полиферация, утолщенные базальные мембраны б – схема мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, спайки между петлями.

Мембранный гломерулонефрит



а – схема отложения иммунных комплексов б – схема мембранозного гломерулонефрита

а – схема отложения иммунных комплексов б – схема мембранозного

Острый гломерулонефрит – морфология характеризуется поражением 80-100% клубочков с резкой пролиферацией мезангиальных клеток. В начальной (острой) стадии клубочки обычно увеличены в размерах, отмечается увеличение клеточности. Выявляется усиленная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров, а также мезангиальных клеток. Мезангий инфильтрирован нейтрофилами и моноцитами. В острейшей стадии может определяться геморрагический экссудат. После экссудативной фазы развивается экссудативно-пролиферативная, а затем и пролиферативная. Просвет капилляров при этом сужается. Проллиферативные и экссудативные проявления обычно начинают разрешаться через 1-2 мес. от начала заболевания, хотя полное морфологическое восстановление затягивается на несколько месяцев. При электронно-микроскопическом исследовании наиболее типичным является выявление «горбов» на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров клубочка. Они соответствуют отложению иммунных комплексов, обычно эти изменения выявляются в течение первых 6 нед. заболевания. В целом, морфологическая картина при остром процессе оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, при котором прослеживается несколько стадий - экссудативная, экссудативно-пролиферативная, пролиферативная и, наконец, стадия остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько лет.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит – это экстракапиллярный диффузный гломерулонефрит, при этом полулуния выявляются не менее чем в 50-60% клубочков. Полулуния располагаются вне клубочка, занимая часть пространства боуеновой капсулы. По клеточному составу полулуния состоят из пролиферирующих клеток капсулы, моноцитов и лимфоцитов. Полулуния сдавливают капиллярные петли и начальную часть проксимального отдела петли Генле. По мере прогрессирования заболевания доля фибрина в полулуниях возрастает, что, в конечном счете, приводит к запустеванию клубочка, в результате появляются некрозы петель и дефекты в стенках

капилляра. В конечной стадии это приводит к появлению пролиферации мезангиальных клеток и инфильтратов, расположенных перигломерулярно и в интерстиции.

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит – при световой микроскопии выделяют диффузный и очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. В первом случае выявляется диффузная пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Базальная мембрана остается тонкой. Одновременно почти у половины больных выявляется глобальный и сегментарный склероз почти трети клубочков, что приводит к нефронному запустеванию. При прогрессировании болезни этот процесс нарастает. Одновременно выявляется пролиферация клеток капсулы Боумена. Почти у всех больных отмечается сращение петель клубочка с капсулой и ее утолщение. Нарастание указанных изменений сопровождается прогрессированием клинических симптомов, в частности, повышением АД, а затем и снижением почечных функций, что свидетельствует о появлении глобального гиалиноза клубочков. Наряду с этим наблюдается сначала очаговая, а затем и более распространенная дистрофия, субатрофия и атрофия проксимальных канальцев. Иммунофлюоресцентная микроскопия позволяет выявить два варианта – иммунопозитивный и иммунонегативный. В первом случае выявляется отложение различных иммуноглобулинов (прежде всего G,A,M), во втором – никаких отложений обнаружить не удастся. Электронная микроскопия позволяет подтвердить диагноз при обнаружении мезангиальных клеток и мезангиального матрикса. Очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит характеризуется очаговой и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток.

Мембранозно – пролиферативный гломерулонефрит. Для больных этой группы характерны поражения клубочков с изменением мезангиального матрикса, отложением фибрина, комплемента и иммуноглобулинов в мезангии, и вторичное изменение базальной мембраны. При отложении депозитов субэндотелиально выделяют I тип болезни. В случае отложения депозитов внутри базальной мембраны выделяют II тип болезни (болезнь плотных депозитов). Наконец, если число депозитов велико, и они соприкасаются с субэндотелиальными депозитами, принято выделять III тип. Плотная пластинка базальной мембраны при этом расслаивается и разрушается. При световой микроскопии диффузная пролиферация мезангиальных клеток сопровождается увеличением мезангиального матрикса. У большинства больных выявляется раздвоение и утолщение капиллярных петель клубочков, обнаруживается понефронное запустевание, а также интерстициальный склероз. У части больных выявляется значительное увеличение мезангиального матрикса в центре долек, что приводит к увеличению объема мезангиальной области. Капиллярные петли клубочков, располагаясь по периферии этих разрастаний, оказываются сдавленными.

Мембранозный гломерулонефрит. Для этой формы гломерулонефрита основным признаком является изменение базальной мембраны, а также наличие субэпителиальных депозитов, соответствующих отложению иммуноглобулинов. При световой микроскопии основным характерным проявлением является изменение базальной мембраны, практически во всех клубочках. В зависимости от выраженности этих изменений различают 4 стадии. Для 1 стадии характерно некоторое уплотнение с редко встречающимися утолщениями базальных мембран. Изредка выявляются единичные субэпителиальные депозиты. Для 2 стадии субэпителиальные депозиты располагаются более часто, напоминая картину «зубцов гребенки». 3 стадии по выраженности изменений со стороны базальной мембраны является как бы промежуточной между 2-й и 4-й стадиями, так как имеет черты одной и другой. 4 стадия характеризуется резким изменением базальной мембраны, отдельные участки ее утолщаются, сменяясь местами с истончением. Выступающие на эпителиальной стороне шипики («зубцы гребенки») как бы сливаются между собой. Базальная мембрана при этом может резко утолщаться, вызывая склероз клубочков.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями. Изменения со стороны клубочков незначительные. При световой микроскопии различают пять возможных вариантов изменений: отсутствие каких-либо изменений со стороны клубочков, хотя может отмечаться повышение содержания белковых и липидных капель; выявляется очаговое запустевание клубочков; минимальное расширение мезангиального матрикса без изменений числа клеток в клубочке; очаговые изменения канальцев, которые могут быть даже атрофированы; минимальная гиперклеточность мезангиума, при этом число мезангиальных клеток не должно превышать 3 на одну мезангиальную область. При электронной микроскопии выявляется «исчезновение» ножковых отростков подоцитов. Ножковые отростки подоцитов выглядят набухшими, в результате происходит закрытие щелевидных пространств.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Световая микроскопия выявляет отложения гиалиновых масс с развитием склероза юстагломерулярной зоны. При этом изменения могут выявляться не во всех клубочках и сегментарно, так как в процесс вовлекаются не все капилляры клубочков. В результате отмечается сегментарный гиалиноз одной или нескольких долек клубочка. В более поздних стадиях процесса гиалиновые массы заменяются в связи с прогрессированием склеротических изменений. В результате клубочки запустевают. Электронная микроскопия выявляет исчезновение ножковых отростков подоцитов, что связано с их набуханием и сокращением. В результате щелевидные пространства закрываются. Подоциты обычно увеличены в размерах, содержат много органелл.

Клиническая картина:

Клинические проявления включают три основных синдрома: *мочевой, отечный и гипертензионный*. Нередко заболевание начинается с острого нефритического синдрома.

Изменения со стороны мочи наиболее типичны и выявляются стабильно. У подавляющего большинства больных эти изменения характеризуются преходящей (чаще стабильной) протеинурией, эритроцитурией, цилиндрурией. Важно указать на необходимость определения протеинурии не только в разовых порциях мочи, но и в суточной, так как этот показатель лучше отражает величину потери белка.

Острый нефритический синдром: о.начало - олигурия + изменения в моче + ↑АД + отеки + +транзиторная азотемия

При некоторых формах гломерулонефрита (или в определенных стадиях его течения) развивается *нефротический* синдром, который в этом случае называется первичным, в отличие от вторичного, развивающегося при некоторых инфекциях, тромбозе почечных сосудов, воздействии некоторых лекарств.

Составляющие нефротического синдрома: массивная протеинурия (>3,0 г/сут), гипоальбуминемия (<30 г/л), отеки, гиперлипидемия.

Наиболее частые причины вторичного нефротического синдрома: диабетическая нефропатия, амилоидоз, ВИЧ-инфекция, злокачественные опухоли (лимфопролиферативные, молочных желез, легких, желудка и толстой кишки), лекарственные препараты (золото, пеницилламин, НПВП).

Патогенез нефротических отеков: 1) гипотеза «недополнения»: массивная протеинурия→гипоальбуминемия→уменьшение внутрикапиллярного онкотического давления→переход жидкости в интерстициальное пространство→снижение ОЦК→Активация РААС 2) гипотензия «переполнения» нарушение экскреции натрия.

В настоящее время установлена значимость вариантов течения процесса для исходов заболевания. Три типа течения: редкие обострения (не чаще 1 раза в 8 лет), умеренно частые (каждые 4-7 лет), частые обострения (1 раз в 1-3 года) или непрерывное рецидивирование (неполное исчезновение признаков обострения под влиянием терапии на 1-2 года или постоянное их сохранение на протяжении всего известного периода болезни).

Критериями *обострения* для больных с изолированным мочевым синдромом являются: увеличение протеинурии и эритроцитурии в 8-10 раз в разовых анализах мочи, тогда как суточная потеря белка увеличивается не менее чем на 1 г. Для больных с экстраренальными проявлениями болезни критериями обострения являются: появление нефротического синдрома, резкое и стойкое повышение артериального давления; нарастание протеинурии и эритроцитурии в разовых анализах мочи более чем в 10 раз. Признаками *прекращения обострения* является исчезновение нефротического синдрома, нормализация или снижение до обычных цифр артериального давления, возвращение к обычным величинам протеинурии и эритроцитурии. В настоящее время различают полную и неполную ремиссии. О полной ремиссии можно говорить в случае регрессии нефротического синдрома и снижении суточной протеинурии до 0,3 г, тогда как эритроцитурия уменьшается в 8-10 раз (в разовых порциях мочи).

В диагнозе должна быть указана морфологическая форма гломерулонефрита, клинические проявления на момент обследования, тип течения (оценивается по совокупности за несколько последних лет) и функциональное состояние почек.

Примерная формулировка диагноза: Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом иммунопозитивный с отложением иммуноглобулинов G, I тип течения, в стадии обострения, без нарушения функции почек.

Осложнения хронического гломерулонефрита: острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, энцефалопатия (эклампсия) – возможна у пациентов с острым гломерулонефритом.

Отдельные варианты гломерулонефритов.

Острый гломерулонефрит.

Острый диффузно-пролиферативный гломерулонефрит – заболевание, возникающее после инфекции (чаще всего, кокковой природы), приводящее к иммуновоспалительному поражению клубочков, характеризующееся пролиферативно-экссудативными проявлениями.

Большинство исследователей выявили более частое развитие заболевания в климатических зонах с повышенной влажностью воздуха. Острый гломерулонефрит – заболевание, характерное для лиц молодого возраста. В этиологии ведущую роль играют стрептококки группы А штаммов 1,3,4,12 и 49. Особенно велика роль штамма 12. Ревматизм вызывается другими штаммами стрептококков. В результате острый гломерулонефрит с поражением суставов практически никогда не сочетается. Инкубационный период составляет 1-3 недели. Можно выделить 3 основных варианта болезни: гломерулонефрит, проявляющийся только изменениями мочи; форма, когда отмечается сочетание всех трех основных симптомов (развернутая форма болезни) – мочевого синдром, отеки и гипертония; случаи, когда сразу диагностируется нефротический синдром. Боли в поясничной области выявляются у 50-70% всех больных. Кроме того, больные отмечают снижение работоспособности, головную боль, связанную с повышением АД, дизурию, жажду, снижение суточного диуреза. При объективном обследовании больных с заболеваниями почек, прежде всего, обращается внимание на наличие отеков. Они локализуются чаще на лице, чаще под глазами и более выражены по утрам, кроме того, есть отеки в поясничной области и на ногах. Повышение АД в настоящее время выявляется только у 53% больных. При этом надо отметить, что у подавляющего числа больных гипертония выражена умеренно. Стадия развернутой клинической картины характеризуется наличием всех или нескольких симптомов. Изменения мочи являются обязательными. Моносимптомная форма заболевания характеризуется более спокойным течением и благоприятным прогнозом. Длительность существования отдельных симптомов варьирует. Первоначально исчезают общие жалобы на слабость, разбитость, головную боль. Из объективных признаков, прежде всего, ликвидируются отеки, которые сохраняются менее 2 нед. у 1/3 заболевших. Значительно

дольше обнаруживается повышенное АД. Дольше всего обнаруживаются изменения в моче. Обычно допускается наличие патологических изменений в моче в течение года со дня заболевания.

На прогноз при остром гломерулонефрите влияют следующие факторы: возраст больного, сроки госпитализации, длительность существования и выраженность экстраренальных симптомов, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие эклампсии, анурия, морфологический вариант гломерулонефрита. Полное выздоровление наступает в 40-90% случаев (чаще у детей), кроме того, возможно выздоровление с «дефектом» (сохраняющаяся несколько месяцев преходящая умеренная протеинурия или эритроцитурия). Летальные исходы в настоящее время встречаются редко.

Экстракапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит (злокачественный, быстропрогрессирующий, диффузный серповидный, подострый)

Клиническая картина достаточно яркая. В большинстве случаев заболевание начинается остро с острого нефритического синдрома. Приблизительно у половины больных выявляется олигоурия. Бурно и рано развивается нефротический синдром: появляются отеки, которые быстро прогрессируют. Прибавка массы тела уже в первую неделю заболевания составляет 6-10 кг. Часто уже через 1-2 нед. от начала заболевания обнаруживается асцит, несколько позднее может присоединиться выпот в плевральной полости и/или перикарде. С первых дней болезни у большинства больных повышается АД, иногда гипертония приобретает злокачественное течение. Течение заболевания неблагоприятное. У большинства больных быстро прогрессируют симптомы почечной недостаточности. У лиц с преимущественным преобладанием АГ 50% уровень выживаемости равен 1,7 мес, а при нефротическом синдроме 10 мес.

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

Чаще заболевают мужчины. В большинстве случаев заболевание протекает малосимптомно. Обострения процесса встречаются относительно редко. Клиническая картина достаточно скудна. Наиболее характерным является умеренно выраженная АГ и мочевого синдром. При болезни Берже, как варианте мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита, наиболее выраженным симптомом является макрогематурия у детей.

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

Чаще выявляется в молодом возрасте и у женщин. Клиническая картина неоднородна. Больные отмечают преходящую макрогематурию, которая у 1/5 больных является первым признаком заболевания. Более половины пациентов указывают на отеки, ноющие боли в поясничной области, дизурию, АГ у примерно 44% больных. Прогноз обычно неблагоприятный и ХПН развивается в первые 5 лет течения болезни.

Мембранозный гломерулонефрит.

Среди заболевших преобладают мужчины, в основном зрелого возраста. Клиническая картина характеризуется медленным постепенным началом и частым развитием самопроизвольных ремиссий. Первым клиническим проявлением обычно бывают отеки. Кроме того, часто – преходящая протеинурия. У 1/3 больных первым признаком болезни бывает АГ. Заболевание характеризуется относительно медленным течением. Через 5 лет умирает чуть больше 10% больных. У отдельных пациентов возможны спонтанные ремиссии продолжительностью 5 лет.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями (липоидный некроз).

Иногда заболевание называют «болезнью малых отростков подоцитов». Заболевание развивается у детей, связано с вакцинацией и банальными респираторными заболеваниями. Клиническая картина сводится к наличию типичного нефротического синдрома, который развивается остро и протекает бурно. Иногда самопроизвольно без всякого лечения отеки исчезают самопроизвольно. Иногда бывает преходящее повышение АД. Выживаемость при лечении антибиотиками и стероидами высокая.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Встречается редко, у лиц молодого возраста, мужского пола. Клиническая картина достаточно выражена и определяется обычно двумя синдромами – нефротическим и гипертензионным (высокие цифры АД, систолическое АД может превышать 200 мм.рт.ст.). Обычно характерно быстро прогрессирующее течение, приводящее к развитию ПН. Характерно, что пересадка почки при данной форме гломерулонефрита часто сопровождается развитием заболевания в трансплантате.

Методы обследования: диагностика мочевого синдрома: в общем анализе мочи протеинурия, гематурия (микро и макро «цвета мясных помоев»), цилиндрурия, иногда лейкоцитурия. Диагностика нефротического синдрома – суточная потеря белка более 3 г/сутки, гипопротеинемия (общий белок менее 60 г/л, альбумин менее 40 г/л), гиперлипидемия и гиперхолестеринемия. Оценка функционального состояния почек (выявление ХПН) - проба Зимницкого: при ухудшении функции уменьшение относительной плотности мочи (< 1012), проба Реберга - снижение клубочковой фильтрации (менее 80 мл/мин), креатинин, мочевины крови: нормальные или увеличенные, электролиты крови: тенденция к снижению Na, Ca, увеличению K, P, Mg; КОС - развитие метаболического ацидоза (гломерулярного и канальцевого).

Инструментальные методы обследования: внутривенная урография – исключение врожденной и урологической патологии; ультразвуковое исследование – исключение полостных и объемных образований; ренография – общая оценка функционального состояния почек; пункционная биопсия с использованием световой микроскопии (гемотоксилин-эозин, ШИК/PAS, серебрение по Джонсу и другие - Masson, конго-рот и т.д.) , электронной микроскопией (позволяет точно определить расположение депозитов, обнаружить мелкие депозиты, выявить повреждение структуры мембран, клеток), иммунофлюоресцентным исследованием (используют обработанные флюоресцентном АТ к Ig, компонентам С, альбумину, фибрину, каппа и лямбда-легким цепям Ig. При наличии соответствующих АГ – свечение, которое м.б. линейное, гранулярное). Биопсия – основной метод морфологической диагностики гломерулонефрита.

Дифференциальный диагноз: при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать мочево́й, оте́чный, гипертензионный синдром. Дифференциальный диагноз поводится с другими заболеваниями почек (тубулоинтерстициальные заболевания почек, туберкулез, гипернефрома, вторичные нефропатии, вторичные гломерулопатии), при наличии нефротического синдрома – с амилоидозом, тромбозом почечных вен, артериальная гипертензия – с гипертонической болезнью и вазоренальной артериальной гипертензией.

Лечение больного с хроническим гломерулонефритом:

Режим – ограничение только в период обострения процесса или развития хронической почечной недостаточности. Диета – ограничение белка при развитии ХПН (диета 7, 7а и 7б). При синдроме артериальной гипертензии – ограничение соли и воды, при гиперкалиемии - досаливание пищи.

Терапия: патогенетическая, симптоматическая и заместительная.

Патогенетическая: глюкокортикоиды – постоянная терапия пероральный прием преднизолона 1-2 мг/кг/сутки не менее 2 мес., с последующим постепенным снижением дозы до 10-20 мг/сутки в течение 2 и более мес.; альтернативный прием удвоенной дозы через 1 день; пульс-терапия 0,5-1,0 г метилпреднизолона в течение 20-40 мин через 1 день (суммарно 3-4 г) **Цитостатики** - как правило, используют алкилирующие соединения — **циклофосфамид** (в дозе 1,5—2 мг/кг в день) и **хлорбутин** (в дозе 0,1—0,2 мг/кг в день); антиметаболит **азатиоприн** менее эффективен, хотя и менее токсичен. Снижение числа лейкоцитов происходит в течение нескольких дней или недель. В этот период важно проверять число лейкоцитов в периферической крови каждые 2—3 дня, с тем, чтобы при

их снижении до нижнего допустимого уровня доза препарата могла быть снижена или отменена. Самыми серьезными побочными эффектами алкилирующих цитостатиков являются супрессия костного мозга, развитие инфекций и недостаточность гонад. Другие осложнения: гепатит, алопеция, геморрагический цистит, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей. Селективный иммунодепрессант **циклоспорин А (ЦсА)** подавляет активность Т-хелперов (CD 4), продукцию интерлейкина 2, цитотоксических Т-клеток. **Селективный иммунодепрессант Такролимус. Селективный иммунодепрессант микофенолат мофетил** – ингибитор инозинмонофосфата дегидрогеназы, ингибирует пролиферацию **Т и В лимфоцитов**. Начальная доза ЦсА для взрослых в нефрологической клинике составляет 3—5 мг/кг, для детей — 6 мг/кг в день. В дальнейшем доза зависит от переносимости, наличия побочных эффектов и концентрации в сыворотке крови, которую следует регулярно проверять. ЦсА показан в первую очередь больным с минимальными изменениями и фокально-сегментарном гломерулосклерозе при частом рецидивировании нефротического синдрома или стероидорезистентном нефротическом склерозе, при развитии осложнений стероидной и цитостатической терапии. Наиболее серьезными осложнениями лечения ЦсА являются артериальная гипертензия и нефротоксичность. При назначении иммуносупрессивной терапии надо руководствоваться следующими положениями.

- При высокой активности гломерулонефрита всегда показана иммуносупрессивная терапия.
- Впервые возникший нефротический синдром, особенно без гематурии и гипертензии — всегда показание для лечения глюкокортикоидами.
- При быстропрогрессирующих формах нефрита (с быстрым нарастанием уровня креатинина) обязательно назначение иммунодепрессантов — большие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков внутрь и/или в виде “пульсов”.

Плазмаферез – элиминация циркулирующих иммунных комплексов. Антикоагулянты (преимущественно, гепарин), антиагреганты (преимущественно дипиридамо́л).

Симптоматическая: нефропротекторы: иАПФ, антагонисты АРА II, антагонисты кальция, бета-блокаторы диуретики (тиазидовые и петлевые), *статины* (при развитии нефротического синдрома).

Заместительная: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек.

Прогноз и исходы: прогноз заболевания зависит от морфологического варианта гломерулонефрита, частоты обострений, развития хронической почечной недостаточности. Пациенты находятся на диспансерном учете в одном из нефрологических центров города с контролем лабораторных и функциональных показателей, при необходимости - госпитализации.

Первичная профилактика заключается в своевременном лечении стрептококковой инфекции для предотвращения развития острого гломерулонефрита, в случае хронического гломерулонефрита – профилактика раннего развития осложнений (в частности, хронической почечной недостаточности).

Рекомендуемая литература по теме занятия:

1. Основная - Алмазов В.А., Рябов С.И. Внутренние болезни./ Учебник для студентов медицинских институтов./ – СПб. – 2001.; Лекции по курсу внутренних болезней кафедры факультетской терапии; Рябов С.И. Нефрология./ Руководство для врачей./ - СПб. – 2000.

Дополнительная - Руководство по медицине. Merc Manuel / Под ред. R. Berkov: Пер. с англ. В 2 т. – М.: Мир, 1997, Т. 2.; Журнал «Consilium-medicum» за 2000-2007 гг.; www.consilium-medicum.com. Журнал «Нефрология и урология» за 2000-2008 гг. Журнал «Нефрология и диализ» за 2000-2008 гг. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска *Российские рекомендации Приложение 3 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008; 7(6)*

ПИЕЛОНЕФРИТ

Мотивация

Пиелонефрит является одним из распространенных заболеваний почек и мочевыводящих путей, которое имеет серьезный прогноз в развитии хронической почечной недостаточности, в связи с чем необходима ранняя диагностика и проведение адекватной терапии. С другой стороны, опасность гипердиагностики хронического пиелонефрита заключается не только в неадекватности проводимой терапии, чреватой развитием опасных побочных реакций, но и в том, что однажды приклеенный ярлык хронического пиелонефрита уводит врача от истинной причины возникшей болезни, отсрочивая установку правильного диагноза и соответствующего лечения.

С целью характеристики функционального состояния почек предлагается использовать следующие термины.

Хроническая болезнь почек (ХБП) отражает наличие повреждения почки и/или характеристику СКФ.

Критерии ХБП:

- Повреждение почки ≥ 3 месяцев, со снижением СКФ или
- СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ≥ 3 месяцев, с наличием повреждения почки или без него.

Повреждение почки - это структурные или функциональные отклонения со стороны почек. Первоначально они могут выявляться при нормальной СКФ, но со временем могут привести к ее снижению. Маркеры повреждения почки включают в себя отклонения от нормы показателей, характеризующих функцию почек: в результатах биохимического анализа крови - концентрация креатинина (Кр), калия сыворотки; анализа мочи - эритроцитурия, лейкоцитурия, микроальбуминурия (МАУ), протеинурия; визуализирующих исследований - изменения со стороны чашечно-лоханочной системы, кисты почек, камни и др. при ультразвуковом исследовании (УЗИ), внутривенной урографии, компьютерной томографии (КТ) и др. Все лица с повреждением почки независимо от уровня СКФ рассматриваются как имеющие ХБП.

Таким образом, к имеющим ХБП относятся:

1. все пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес, независимо от наличия повреждения почки;
2. все пациенты с повреждением почки, независимо от СКФ.
3. терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

Для оценки функции почек применяют определение Кр сыворотки, СКФ, оценку экскреции альбумина (Ал) с мочой. Оценка экскреции Ал с мочой дает представление о состоянии гломерулярного фильтра и дисфункции эндотелия почечных капилляров.

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. СКФ может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С). Определение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации. Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретирован, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (¹²⁵I-иотала-мата и ^{99m}Tc-DTPA) дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ. **Проба Реберга-Тареева.** Измерение 24-часового ККр (проба Реберга-Тареева) требует сбора мочи за определенный промежуток времени

Расчетные методы оценки СКФ и ККр. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, они просты в применении, валидированы: их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)

Формула Кокрофта-Гаулта (мл/мин)

$$\text{СКФ} = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$\text{СКФ} = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мг/дл}}$$
 для женщин результат умножают на 0,85

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$\text{СКФ} = 186 \cdot (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{1,154} \cdot (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742
для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

Экскреция белка с мочой

В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., Ал - 10 мг/сут. Персистирующая повышенная экскреция белка обычно является маркером повреждения почки. В моче можно обнаружить как фильтруемые белки (α_1 -, α_2 -, β_2 -микроглобулины, лизоцим), так и образующиеся в мочевом тракте (белок Тамм-Хорсфалля). Экскреция определенных типов белка зависит от типа повреждения почки. Увеличенная экскреция Ал является чувствительным маркером повреждения почки при СД, поражении клубочков и АГ. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки повышенная экскреция Ал с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек.

Скорость экскреции Ал с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки (ФН), при повышенном потреблении белков с пищей, при беременности, лихорадке, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и СН, а также некоторыми другими заболеваниями (таблица 4).

Распространенность альбуминурии варьирует в зависимости от возраста, наличия или отсутствия СД. Для всех возрастов частота альбуминурии выше у лиц с СД. В общей популяции воспроизводимую альбуминурию различной степени находят приблизительно у четверти обследованных, при этом лишь у четверти людей с альбуминурией удается установить ее причину (СД, АГ).

Диагностические критерии и классификация хронической болезни почек

Классификация ХБП основана на СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, и наличии повреждения почек. Расчет СКФ по формуле MDRD рекомендуется в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек, т.к.

- формула **MDRD** наиболее надежно позволяет оценить СКФ у взрослых;
- для расчета СКФ этим методом используются легко доступные параметры (элементарные демографические данные и Кр сыворотки); показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете

Стадии ХБП

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	ТПН	< 15 (или диализ)

Скрининг пациентов для выявления нарушения функции почек

Алгоритм для определения нарушения функции почек

- Определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по MDRD. Если расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 мес. или ранее.
- В случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр > 17 мг/г у мужчин или >25 мг/г у женщин, повторить исследование через 3 мес. или ранее.
- Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.
- Если значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр > 17 мг/г у мужчин или >25 мг/г у женщин сохраняются, по крайней мере, 3 мес:
 - диагностируется ХБП
 - показано лечение в соответствии с рекомендациями.
- Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно.
- Если СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается или отношение Ал/Кр >250 мг/г у мужчин или >355 мг/г у женщин, пациента следует направить к нефрологу.

Диагностика повреждения почек

У пациентов с ХБП следует оценить наличие повреждения почек. МАУ/протеинурия являются чувствительными показателями патологии клубочкового аппарата почек. Для выявления других типов ХБП необходимо исследовать осадок мочи (возможно, тест-полосками на эритроциты и лейкоциты) и выполнить визуализирующие исследования: УЗИ, внутривенная урография, КТ, МРТ, радиоизотопная ренография. Общий анализ мочи и УЗИ почек являются полезными неинвазивными методами для определения повреждения почек.

Определение понятия.

Пиелонефрит – инфекционно-воспалительное заболевание почек с локализацией воспалительного процесса в интерстиции и верхних отделах мочевыводящих путей.

Этиология: В 80% случаев в развитых странах основным возбудителем пиелонефрита является *E. Coli*. К уропатогенным микроорганизмам также относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, *P. aeruginosa*. В то же время такие микроорганизмы, как *S. epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, дифтероиды, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают инфекции мочевыводящих путей, хотя также колонизируют прямую кишку, влагалище и кожные покровы. Этиология обострений хронического пиелонефрита может различаться в зависимости от остроты процесса и условий возникновения заболевания — вне стационара и в стационаре.

При обострении хронического пиелонефрита, возникшем вне стационара, в этиологической структуре заболевания доминирует кишечная палочка. В то же время при пиелонефрите, возникшем в стационаре (госпитальная инфекция), значительно увеличивается спектр потенциальных возбудителей заболевания, причем возрастает значение и грамположительных микроорганизмов — энтерококков, стафилококков (в основном *S. saprophyticus*). У больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно при наличии мочевого катетера, увеличивается этиологическое значение синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, а также энтерококков и грибов. Указанные особенности этиологической структуры пиелонефрита необходимо учитывать при планировании антибиотикотерапии.

Примерно в 20% случаев госпитального пиелонефрита из мочи выделяется более одного микроорганизма, особенно у больных с постоянным мочевым катетером. В течение болезни может наблюдаться смена возбудителя инфекции, появляются, как

правило, полирезистентные формы микроорганизмов, особенно при бесконтрольном и бессистемном применении антибиотиков. Следует отметить, что собственная мочевая флора больного при поступлении в стационар очень быстро (в течение 2—3 суток) замещается на внутрибольничные штаммы бактерий, которые характеризуются более высоким уровнем антибиотикорезистентности. Поэтому пиелонефрит, развившийся в стационаре, характеризуется более серьезным прогнозом и упорным течением.

Патогенез

Чаще пиелонефрит развивается в результате **восходящего** распространения инфекции, особенно при наличии рефлюкса из нижних отделов мочевыводящей системы. Наиболее частые возбудители – это Грамм-негативные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus* и *Enterobacter*), являющиеся нормальными обитателями кишечника человека. При возникновении заболевания после катетеризации мочевых путей может быть достаточно широким: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. У взрослых женщин может встречаться асимптоматическая бактериурия (5%) (обычно *Escherichia coli*), при беременности этот процент увеличивается до 20%.

Восхождение инфекции происходит при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса, который имеет большое значение у детей, но встречается и у взрослых. Бактерии распространяются из почечной лоханки в каналы в результате внутривисцерального рефлюкса. Рефлюкс из лоханки в каналы встречается довольно часто, более чем в 60% нормальных почек имеется рефлюкс хотя бы в одном сосочке.

Основными факторами, способствующими развитию пиелонефрита, являются:

- короткая уретра у женщин;
- стаз мочи любой этиологии (высокая заболеваемость мочевыми инфекциями при беременности связана с повышенным уровнем в крови прогестерона, который понижает тонус мочеточников, что приводит к стазу мочи; в конце беременности немаловажное значение имеет давление на мочевые пути увеличенной маткой);
- структурные нарушения мочевого тракта, предрасполагающие к стазу мочи или приводящие к сообщению с инфицированными местами, например, фистулы между мочевым трактом и кишечником, кожей и влагалищем;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс. У 50% детей и подростков с пиелонефритом обнаруживается это состояние, которое является наследственным, и связано с нарушением вхождения мочеточника в мочевой пузырь;
- катетеризация мочевого пузыря;
- сахарный диабет.

Патогенез хронического пиелонефрита



Свойства E. штаммов, чаще всего вызывающих пиелонефрит

Наличие липополисахаридных Оантигенов (О-1, О-2, О-3, О-6, О-16, О-18, О-75) способствующих прилипанию бактерий к уротелию и инициирующих инфекцию. Штаммы О-2, О-14, О-22 дают перекрестную реакцию с антигенами клеток стенок канальцев.

Наличие липополисахаридных, отрицательно заряженных К антигенов (К-1, К-2, К-3, К-12, К-13) препятствующих фагоцитированию и бактериолизу E.coli, поскольку отрицательный заряд препятствует прилипанию опсонированных бактерий.

Наличие общего для всех штаммов (структурно идентичного или очень схожего) липида А, способного связываться с липидными мембранами клеток канальцев и поддерживать воспаление, вызывая некроз тканей и инактивируя комплемент. Липид А индуцирует продукцию аутоантител (против неоантигенов почечной ткани) и антилипид А антител, перекрестно реагирующих с компонентами канальцевых клеток.

Морфология

Изменения почек разнятся в зависимости от стадии процесса.

Хронический пиелонефрит характеризуется постепенным уменьшением в объеме почки, которая неоднородно мелкозерниста. Капсула обычно утолщена.

Лоханки резко расширены, чашечки деформированы. Слизистая оболочка утолщена, без блеска, часто с фибриноидными отложениями.

Изменения в почечной паренхиме локализуются главным образом в мозговом слое. При динамическом наблюдении можно установить стадийность процесса — образование интерстициальных инфарктов и атрофию канальцев при интактных клубочках; развитие начальных элементов склероза с вовлечением в процесс клубочков и сосудов; появление терминального склероза, приводящего к почечной недостаточности.

Классификация

На настоящий момент нет единой точки зрения на классификацию пиелонефрита.

Классификация хронического пиелонефрита:

- *первичный (гематогенный)???* и *вторичный (урогенный)*
- *необструктивного и обструктивного пиелонефрита*
- *обострения или ремиссии*
- *латентное или рецидивирующее.*
- наличие или отсутствие почечной недостаточности и ее стадию

Клиническая картина:

Хронический пиелонефрит является следствием плохо леченного острого процесса, хотя клинически данный переход не всегда отчетливо выражен. Особые трудности в этом плане связаны с длительным периодом латентного течения болезни, когда отсутствует какая-либо симптоматика, но заболевание медленно прогрессирует и обостряется при воздействии провоцирующих факторов.

Факторы риска пиелонефрита:

- Инфекция
- Нарушение уродинамики
- Сопутствующая патология (беременность, СД, неинфекционная патология почек, иммуносупрессия)

Латентное течение пиелонефрита характеризуется минимальным количеством симптомов, иногда после простудного заболевания, при случайных исследованиях, может наблюдаться проходящая лейкоцитурия. Такое течение наблюдается у 20 % больных пиелонефритом, однако заболевание при этом прогрессирует, через какое то время под влиянием некоторых факторов инфекция активизируется и начинает проявляться клинически. Основными жалобами являются: дизурия, повышение температуры от субфебрильной до фебрильной. Одновременно с повышением температуры отмечают ознобы, которые не всегда адекватны температуре, в ряде случаев ознобы наблюдаются при нормальной температуре. Типично является наличие болей в поясничной области. Патогенез болей при пиелонефрите связан с перерастяжением капсулы почки за счет набухания почечной паренхимы. Нельзя исключить стаз мочи, у ряда больных боли могут локализоваться в области живота. Может появляться гематурия, которая связана с поражением форникальных отделов чашечек воспалительным процессом. У 80-90% больных имеются симптомы хронической интоксикации, такие как общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности. Крайне типично развитие диспептических симптомов, снижение аппетита, появление тошноты, иногда рвоты. Необходимо отметить, что эти жалобы появляются до развития уремии, поэтому не могут быть объяснены повышением уровня азотистых оснований. Часть больных беспокоят головные боли, которые могут быть объяснены как артериальной гипертензией, так и хронической интоксикацией.

Необходимо отметить зависимость клинической симптоматики от тяжести процесса. У больных с более существенными изменениями чашечно-лоханочной системы отмечается большее количество жалоб. Наоборот, при менее выраженных изменениях чашечно-лоханочной системы клиническая симптоматика минимальна.

При объективном обследовании больных пиелонефритом, прежде всего, обращает на себя внимание отсутствие отеков. Вероятно, правильнее говорить о том, что у больных с воспалительными изменениями в лоханках выявляется только умеренная пастозность лица, изредка нижних конечностей. Более выраженные отеки появляются только при присоединении почечной недостаточности. Наличие же отеков при спокойном течении процесса должно заставить задуматься о правильности установленного диагноза. Часто отмечается появление серого оттенка кожных покровов. Кожа обычно сухая, выявляется характерное пылевидное шелушение. Слизистая оболочка губ сухая. Язык сухой, обычно обложен сероватым налетом.

Со стороны сердечно-сосудистой системы находят изменения, связанные с повышением артериального давления. Артериальная гипертензия определяется у 50—70% больных. Важно отметить, что гипертензия при пиелонефрите достаточно лабильна и хорошо поддается гипотензивной и противовоспалительной терапии. В результате нормализация артериального давления наблюдается при диспансерном наблюдении у 90% больных.

Лабораторная и инструментальная диагностика:

- Мочевой синдром:
 - лейкоцитурия различной степени
 - протеинурия (чаще не превышает 1г/сут)
 - бактериурия (>100 000 м.т./мл для E.coli >10 000 м.т./мл для пиогенных кокков)
 - Снижение относительной плотности мочи
- Данные Rg-обследования (внутривенная урография; компьютерная томография)
- Радиоизотопные исследования (ренография, *сцинтиграфия*)
- *Биопсия* (имеет меньшее значение)

Повторные анализы мочи имеют решающее значение при постановке диагноза. При этом обнаруживаются умеренная протеинурия, лейкоцит - и эритроцитурия. Содержание белка в моче обычно не превышает 1 —3 г/л. При латентном пиелонефрите у 75% больных за сутки теряется менее 1 г белка и только у 25% — от 1 до 3 г. При рецидивирующем течении процесса уже у 50% больных протеинурия превышает 1 г/сут.

Крайне важно исследовать мочевой осадок. Наиболее типичным считается наличие лейкоцитурии. Однако увеличенное количество лейкоцитов в моче выявляется далеко не всегда, и в этом отношении крайне важно динамическое наблюдение за больными. Только при повторных исследованиях можно составить впечатление об истинной частоте лейкоцитурии у больных пиелонефритом. Эритроцитурия при рецидивирующем течении процесса выявляется у большинства больных. Приблизительно у 5—10% больных наблюдается макрогематурия.

Хотелось бы указать на малую информативность пробы Нечипоренко, тем более, что при ее выполнении редко соблюдаются необходимые условия сбора мочи.

Обязательным является бактериологическое исследование. Посевы мочи должны проводиться повторно не менее 3 раз за время наблюдения. При этом учитываются только положительные пробы, когда вырастает более 100 тыс. бактерий в 1 мл мочи.

Рентгенологическое исследование в диагностике хронического пиелонефрита играет важную, если не решающую роль. В настоящее время чаще прибегают к экскреторной урографии, однако в сомнительных случаях показано применение и ретроградного исследования. Уже в начальных стадиях процесса выявляется замедление выведения контрастного вещества на стороне поражения. Достаточно характерным и ранним признаком являются локальные спазмы чашечно-лоханочной системы. Чаще они захватывают верхние чашечки, соответствуя месторасположению сфинктера Диссе.

Более характерным является развитие деформации чашечек и лоханок, что проявляется дефектами наполнения, связанными с отеком и инфильтрацией стенок.

При длительном существовании воспалительного процесса спазм сменяется атонией, в том числе мочеточников. Постепенно начальные отделы чашечек становятся округлыми, форниксы деформируются. Изменения паренхимы почек, характеризующиеся отеком и инфильтрацией, проявляются наличием далеко отодвинутых друг от друга, обычно уже атоничных чашечек. Однако по мере развития склеротического процесса происходит сближение чашечек, размеры почек при этом уменьшаются, контуры их становятся неровными, уменьшается корневой слой.

Ультразвуковое и изотопное исследование. Сонограммы почек больных хроническим пиелонефритом при латентном течении и малой длительности заболевания мало отличаются от сонограмм нормальных почек. При длительном заболевании и прогрессировании склерозирующих процессов отмечается неоднородность чашечно-лоханочного комплекса (ЧЛК), чашечки расширены, зияют, что придает им вид «побитых моллю». В проекции ЧЛК лоцируются мелкие эхопозитивные засветки, не дающие акустической тени, которые являются очагами рубцевания. Толщина паренхимы сохраняется в пределах нормы или несколько уменьшается, при этом поперечный размер ЧЛК превалирует над толщиной паренхимы. По мере прогрессирования процесса — размеры почек уменьшаются, усиливается неровность контуров, нарастает неоднородность ЧЛК, толщина паренхиматозного слоя уменьшается, что обусловлено склерозирующими процессами в почках.

Дифференциальный диагноз:

Чаще всего пиелонефрит приходится дифференцировать с асимптомной бактериурией. Это важно сделать прежде всего из-за того, что бессимптомная бактериурия полностью излечима. Но в случае отсутствия правильной терапии у ряда больных может развиваться пиелонефрит. При этом надо учитывать, что положительные посевы мочи, даже повторные, еще не позволяют установить диагноз пиелонефрита. Необходимо иметь весь комплекс изменений — лабораторных, рентгенологических и т. д.

Далее приходится проводить дифференциальный диагноз с туберкулезом почек, помня при этом, что названная патология часто протекает с лейкоцитурией. Поэтому во всех сомнительных случаях показаны специфические исследования.

Более сложно бывает провести разграничение с гломерулонефритом, особенно в случае развития почечной недостаточности. При сочетании этих заболеваний в клинической картине доминирует гломерулонефрит. В сомнительных случаях показана биопсия почки.

Дифференциальная диагностика хронического пиелонефрита (ХрПН)

Симптомы	ХрПН	ХГН	Туберкулез почек
Боли в поясничной области нижней части живота	Обязательно выявляются	Отсутствуют	Могут присутствовать
Боли при поколачивании поясничной области	Обычно выявляются	Отсутствуют	Могут выявляться
Снижение относительной плотности мочи (при нормальной азотвыделительной функции)	Обычно выявляется	Отсутствует	Может присутствовать, но не обязательно
Уменьшение способности почек к подкислению мочи	Имеет место	Нет	Нет
Бактериурия	Обязательно	Может выявляться	Может выявляться, но обязательно ВК
Лейкоцитурия	Обычно	Не имеется	Часто
Эритроцитурия	Часто	Часто	Часто
Протеинурия	Умеренная	Выраженная	Умеренная
Рентгенологически неровные контуры	Имеются	Нет	Могут выявляться
Радиоренографические признаки асимметрии	Имеются	Нет	Может
Ультразвуковые признаки неровности контура и асимметрия размеров	Имеются	Нет	Могут быть

Диагноз при пиелонефрите должен ставиться развернуто.

Примеры формулировки диагноза:

1. Хронический пиелонефрит в стадии обострения, рецидивирующее течение. Вторичная гипертензия. ХПН 1Б стадии.

2. Хронический пиелонефрит вне обострения, латентное течение без нарушения функции почек.

3. Мочекаменная болезнь (камневыделитель) вне обострения. Хронический пиелонефрит в стадии обострения, рецидивирующее течение. Вторичная гипертензия ХПН2А стадии.

Лечение больного с хроническим пиелонефритом:

Лечение пиелонефрита должно быть комплексным, включающим следующие обязательные мероприятия: устранение причин, вызывающих нарушение пассажа мочи или почечного кровообращения (артериального или венозного); антибактериальная терапия (эмпирическая и этиотропная); лечение нарушений коагуляции; симптоматическая терапия; профилактика рецидивов и обострений.

Восстановление оттока мочи достигается, прежде всего, применением того или иного метода хирургического вмешательства. Нередко после подобных операций удается сравнительно легко получить стойкую ремиссию заболевания без длительной антибактериальной терапии. Без восстановления пассажа мочи применение антибиотиков обычно не дает устойчивого эффекта.

Основная роль в лечении пиелонефрита принадлежит антибактериальным средствам.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

1.

- Легкая степень активности - амбулаторно препаратами per os (неосложненный пиелонефрит — 3 - 4 дня, при осложняющих факторах 7 - 14 дней и более).

- Средняя степень активности - в стационаре с использованием одного парэнтерального препарата в зависимости от микробной флоры. Через 1 - 2 сут. после нормализации температуры тела переход на препараты per os 7 - 14 дней.

- Тяжелая степень - парэнтеральным введением 2-х препаратов (цефалоспорины II-IV поколения + гентамицин). Через 1 - 2 сут. после нормализации температуры тела переход на препараты per os в течении 7 - 14 дней.

- Лечение уросепсиса проводится в стационаре по общим принципам терапии сепсиса.

2. Лечебное питание при оксалурии

Ограничить потребление с пищей продуктов богатых щавелевой кислотой: щавель, шпинат, свекла, бобы, ревень, инжир, петрушка, слива, земляника, крыжовник, какао, кофе, крепкий чай и др.

Включать : белый и черный хлеб, масло растительное и животное, вегетарианские супы, молочные супы, рыбу и птицу в отварном виде в ограниченном количестве (по 150 г через день), блюда из круп и теста, цветная и белокочанная капуста, чечевица, огурцы, репа, спаржи, яблоки, айва, виноград, груша, кизил. При обострении заболевания необходимо ограничить употребление молочных продуктов, содержащих много кальция.

3. Лечебное питание при фосфатурии

Фосфатурия характеризуется нарушением кислотно-основного состояния в сторону алкалоза и выпадением в мочевых путях малорастворимого фосфата кальция. В связи с этим диета больного направлена на подкисление мочи, а также ограничение продуктов, богатых кальцием. Исключить: острые закуски, пряности, алкоголь. Ограничить молочно-растительную, яйца.

Включать: мучных блюд, с достаточным содержанием витаминов (А и D) и обильным введением жидкости, некрепкий чай без молока или кофе с небольшим количеством сливок., хлеб, растительное и сливочное масло, мясо и рыбу во всех видах, горох, брюссельская капуста, спаржа, тыква, брусника, красная смородина, кислые яблоки.

4. Лечебное питание при уратурии

Диета характеризуется сниженной квотой животных белков, нормальным уровнем жиров и углеводов, с исключением продуктов, содержащих большое количество

пуринов. Потребность в белках животного происхождения обеспечивается за счет молока и молочных продуктов. Соотношение между животными и растительными белками приближается к 1 : 1,5.

Исключить мясные и рыбные навары, экстракты, супы, жирные сорта мяса (свинина), рыбы (сельдь, сардины, анчоусы), мясо молодых животных (телятина, цыплята), внутренние органы птиц и животных (печень, почки, мозги). Мясные и рыбные блюда даются не чаще 2 раз в неделю. Щавель, шпинат, цветную капусту, бобовые, малину, инжир.

5. Фитотерапия

Преимущества - возможность длительного применения без специальных контрольных исследований, безвредность, потенцирование лечебного действия антибактериальных препаратов, достаточная активность в отношении ряда возбудителей.

При подборе трав учитывают необходимость сочетания трав обладающих антисептическим, мочегонным и при необходимости литотрипсическим эффектом.

ФИТОТЕРАПИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

Растение	противовоспалительное	мочегонное	спазмолитическое
Толокнянка	++	++	-
Зверобой	+++	+	-
Полевой хвощ	+	+++	-
Бузина	++	+++	-
травянистая			
Василек синий	+	-	+++
Кукурузные рыльца	±	-	+++
Крапива	+	-	-
Ромашка	++	-	-
Береза	+	+	-
Морковь семена	+	-	+++
Вереск обыкн.	++	-	+++

Антибактериальная терапия.

В идеале антибактериальная терапия пиелонефрита должна быть этиотропной, т.е. с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. В связи с тем, что материал для микробиологического исследования при пиелонефрите доступен всегда и при правильной организации лабораторных исследований удается выделить ведущего возбудителя, эмпирический выбор антибиотиков следует признать адекватным только на начальном этапе терапии. При получении результатов микробиологического исследования терапия должна быть откорректирована.

Выбор антибактериальных препаратов должен основываться на спектре их антимикробной активности и уровне чувствительности к ним основных возбудителей пиелонефрита. В этой связи выбор антибактериальных препаратов для лечения пиелонефрита, возникшего вне стационара, может быть легко предсказуем с учетом данных региональных фармакоэпидемиологических исследований. В настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения пиелонефрита аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефрадин, цефазолин), нитроксалин, так как резистентность основного возбудителя пиелонефрита — кишечной палочки — к этим препаратам превышает 20%.

Гораздо сложнее прогнозировать эффективную антибактериальную терапию госпитального пиелонефрита, так как имеются существенные различия между медицинскими

учреждениями в уровне резистентности микроорганизмов. Планирование антибактериальной терапии пиелонефрита в стационаре должно основываться на данных локального мониторинга внутрибольничных возбудителей и их чувствительности.

Важным условием эффективности антибактериальной терапии пиелонефрита является создание в моче и тканях почек бактерицидных концентраций антибиотиков. Кроме того, в отличие от инфекций мочевыводящих путей других локализаций антибиотик должен создавать высокие сывороточные концентрации, учитывая высокий процент бактериемии, наблюдающийся при пиелонефрите. В этой связи при пиелонефрите не могут считаться адекватными такие антибактериальные препараты, как тетрациклины, нитрофураны, нефторированные хинолоны, концентрации которых в крови или тканях почки обычно ниже значений МПК основных возбудителей заболевания.

Препараты рекомендуемые для лечения в однократной дозе при неосложненной инфекции мочевых путей

- **ТРИМЕТОПРИМ 600 мг**
- **КО-ТРИМОКСАЗОЛ 1,92 г**
- **НОРФЛОКСАЦИН 800 мг**
- **ЦЕФЛОКСАЦИН 800 мг**
- **ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг**
- **ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ 3 г**

Препараты, используемые для лечения пиелонефрита

Полусинтетические пенициллины:

Аминопенициллины Ампициллин (per os, в/м, в/в 1,5-2,0 г/сут); амоксициллин (per os 1,5-3,0 г/сут);

Карбоксипенициллины Карбенициллин (в/м или в/в 4,0-8,0 г/сут с 6 часовым интервалом); Тикарциллин (50-200 мг/кг)

Уреидопенициллины Азлоциллин (в/в 8-12,0 г/сутки); Мезлоциллин (в/в 6-15,0 г/сутки); Пиперациллин (в/в 4-6,0 г/сутки).

Полусинтетические пенициллины в сочетании с ингибиторами β -лактамаз:

Амоксициллин+клавулоновая кислота в/в по 1,2 x 3 раза в сутки

Ампициллин+сульбактам (перорально до 0,75 г/сутки, в/в 1,5-6,0 г/сутки)

Тикарциллин+клавулановая кислота (в/в 12,4-18,6 г/сутки, разделенных на 4-6 введений)

Пиперциллин+тазобактам (тазоцим, в/в по 4,5 г 3 раза в сутки)

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин (0,5 - 1,0 г/сут перорально 0,2-0,4 г/сутки в/в)

Пефлоксацин (0,8-1,2 г/сутки перорально, 0,8 г/сутки в/в)

Офлоксацин (0,4-0,8 г/сутки перорально, 0,2 г/сутки в/в)

Аминогликозиды???

Гентамицин 3-4 мг/кг в\в, в\м

Амикацин 10 мг/кг в\в, в\м

Нетилмицин (4-6 мг/кг в\в, в\м интервал между введениями 8 часов)

Карбапенемы

Импенем+циластатин (в/в, в/м 1,5-2,0 г/сутки до 4,0 г/сутки)

Меропенем (в/в 1,5-2,0 г/сутки до 6,0 г/сутки)

Для обоих препаратов интервал между введениями 6-8 часов.

Режимы этиотропной терапии нозокомиального пиелонефрита

Микроорганизмы	Препараты выбора	Альтернативные средства
<i>Escherichia coli</i> ,	Амоксициллин/клавуланат	Гентамицин
<i>Proteus mirabilis</i>	Цефиксим Цефотаксим Цефтриаксон Цефуросим	Левифлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Тикарциллин/клавуланат
<i>Klebsiella</i> чувствительная цефалоспорином поколения	<i>spp.</i> , к Цефотаксим III Цефтриаксон	Левифлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Тикарциллин/клавуланат Цефепим
<i>Klebsiella</i> устойчивая цефалоспорином поколения	<i>spp.</i> , к Меропенем III	Пиперациллин/тазобактам Тикарциллин/клавуланат Цефепим
Другие <i>Enterobacteriaceae</i> : <i>vulgaris</i>	<i>P.</i>	Амикацин
<i>Enterobacter spp.</i>	Офлоксацин	Имипенем
<i>Citrobacter spp.</i>	Пефлоксацин	Меропенем
<i>M. morgani</i>	Цефепим	Пиперациллин/тазобактам
<i>Serratia spp.</i>	Ципрофлоксацин	Тикарциллин/клавуланат
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Меропенем Цефепим Цефтазидим	Амикацин Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин
<i>Staphylococcus spp.</i> , чувствительный оксациллину	<i>spp.</i> , кат Амоксициллин/клавуланат Оксациллин Цефуросим	Левифлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Гентамицин
<i>Staphylococcus spp.</i> , устойчивый оксациллину	<i>spp.</i> , к Ванкомицин	Линезолид Рифампицин Фузидиевая кислота
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин гентамицин Левифлоксацин Моксифлоксацин	+ Ванкомицин
<i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин	Линезолид Фосфомицин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол	Нитрофурантоин Амфотерицин В

Оценка эффективности лечения.

Назначение антибактериальных препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 2—3 дней) улучшением самочувствия пациентов и уменьшением клинической симптоматики. Полное прекращение симптомов заболевания обычно достигается к 4—5-му дню лечения, а нормализация анализов мочи и гемограммы — к 5—7-му дню, что, однако, не должно быть причиной сокращения полного курса антибактериальной терапии.

Клиническое излечение оценивается по исчезновению симптомов обострения и нормализации анализа мочи — прекращение лейкоцитурии, пиурии, клинически значимой бактериурии ($<10^4$ КОЕ/мл). Обязательный компонент критерия излечения — эрадикация возбудителя после лечения. На фоне успешной антибактериальной терапии моча должна быть стерильной уже к 3—4-му дню лечения. В случае персистенции возбудителя в моче после окончания курса терапии целесообразно продолжение применения антибиотика (с учетом чувствительности) еще в течение 1—2 нед.

Показания к госпитализации:

- Выраженное обострение процесса.
- Развитие труднокорректируемой артериальной гипертензии.
- Уточнение функционального состояния почек.
- Прогрессирование почечной недостаточности.
- Нарушения уродинамики, требующее восстановления пассажа мочи.
- Интеркуррентные инфекции, приводящие к обострению пиелонефрита.
- Выработка экспертного решения.

Профилактика

Профилактика пиелонефрита должна сводиться к предотвращению инфицирования мочевыводящих путей и уменьшению возможностей обострения основного процесса. При наличии пиелонефрита предотвращение его обострения сводится к устранению причин, способствующих развитию патологии (камни, стриктуры и т. д.), и профилактике простудных заболеваний. После охлаждений и простуд необходимо делать анализы мочи, чтобы своевременно диагностировать начавшееся обострение.

Лечение пиелонефрита заключается в организации режима жизни и работы, соблюдении правильного питания и проведении курсов медикаментозной терапии.

Пиелонефрит — заболевание, протекающее на протяжении десятков лет, поэтому режим жизни должен меняться в зависимости от состояния больного и активности процесса. Во время обострения показан постельный, а возможно, и стационарный режим. Вне периода обострения и при латентном течении процесса больной живет обычной жизнью, существенно не ограничивая себя. При этом он может выполнять легкие физические упражнения и даже заниматься спортом (но без больших перегрузок). Однако надо избегать чрезмерных охлаждений, так как любая простуда может привести к вспышке процесса. Существенных ограничений в работе также не должно быть.

Прогноз и исходы

Исходный прогноз у больных хроническим пиелонефритом зависит от многих факторов. Хорошо известно, что если заболевание развивается у больных с почечнокаменной болезнью, то оно плохо поддается лечению, так как имеет место постоянное раздражение слизистой оболочки конкрементами, в результате чего воспалительный процесс не затухает даже при применении мощных антибактериальных средств. Крайне неблагоприятно протекает пиелонефрит у больных сахарным диабетом, так как нарушения углеводного обмена способствуют генерализации инфекции и снижают реактивность организма. Определенное влияние при пиелонефрите оказывают на течение

процесса и прогноз, различные врожденные аномалии, которые способствуют прогрессированию инфекции.

Отрицательное воздействие на воспалительный процесс оказывают факторы, способствующие застою мочи. Поэтому у больных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы пиелонефрит, как правило, плохо поддается терапии, что отрицательно сказывается на прогнозе заболевания.

При наличии первичного пиелонефрита прогноз определяется стадией процесса и выраженностью поражения почки. Так, хорошо известно, что присоединение гипертензии резко ухудшает прогноз. Больные с высокими цифрами артериального давления чаще погибают от инсультов и инфарктов миокарда, чем от почечной недостаточности.

Исходом пиелонефрита могут быть хроническая почечная недостаточность и сосудистые осложнения.

Сосудистые осложнения встречаются при пиелонефрите относительно редко, приблизительно у 5—10% больных. Важно отметить, что сосудистым катастрофам обычно предшествует высокая гипертензия.

Рекомендуемая литература по теме занятия:

Основная - Алмазов В.А., Рябов С.И. Внутренние болезни./ Учебник для студентов медицинских институтов./ – СПб. – 2001.; Лекции по курсу внутренних болезней кафедры факультетской терапии за 2004 г.; Рябов С.И. Нефрология./ Руководство для врачей./ - СПб. – 2000.

Дополнительная - Руководство по медицине. Merc Manuel / Под ред. R. Berkov: Пер. с англ. В 2 т. – М.: Мир, 1997, Т. 2.; Журнал «Consilium-medicum» за 2000-2007 гг.; www.consilium-medicum.com.

- Журнал «Нефрология и урология» за 2000-2007 гг.

- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. (Российские рекомендации Приложение 3 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008; 7(6))

- Журнал «Нефрология и диализ» 2000-2007.