

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии

О. В. Тирикова, И. А. Филатова

Гломерулонефриты

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2017

УДК 616.61-002(075.8)

ББК 56.965.4я73

Т44

Рекомендовано методическим советом лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальностям Лечебное дело, Педиатрия, Стоматология, Медико-профилактическое дело при изучении дисциплины «Факультетская терапия», «Внутренние болезни» (протокол № ____ от _____ 2017)

Авторы:

О.В. Тирикова - ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

И.А. Филатова - ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

А. Н. Калягин – д-р мед.наук, профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

В. А. Дульский – канд. мед. наук, доцент, декан лечебного факультета, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Редактор серии:

Н. М. Козлова – д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Тирикова, О.В.

Т44 Гломерулонефриты: учебное пособие / О.В. Тирикова, И.А. Филатова; под ред. Н. М. Козловой ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра факультетской терапии. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 44с.

Учебное пособие посвящено клинике, диагностике и лечению различных форм гломерулонефритов.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальностям Лечебное дело, Педиатрия, Стоматология, Медико-профилактическое дело при изучении дисциплины «Факультетская терапия», «Внутренние болезни»

УДК 616.61-002(075.8)

ББК 56.965.4я73

© Тирикова О.В., Филатова И.А., 2017

© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2017

Оглавление

| | |
|---|---|
| Список сокращений..... | 4 |
| Введение..... | Ошибка! Закладка не определена. |
| 1. Анатомия и физиология почек..... | Ошибка! Закладка не определена. |
| 1.1. Строение и функция нефрона | Ошибка! Закладка не определена. |
| 1.2. Механизмы мочеобразования | Ошибка! Закладка не определена.4 |
| 2. Гломерулонефрит | Ошибка! Закладка не определена. |
| 2.1. Этиология..... | Ошибка! Закладка не определена.0 |
| 2.2. Патогенез..... | Ошибка! Закладка не определена.0 |
| 2.3. Классификация | Ошибка! Закладка не определена.4 |
| 2.4. Патоморфологическая картина..... | Ошибка! Закладка не определена.5 |
| 2.5. Клиническая картина гломерулонефрита | Ошибка! Закладка не определена.7 |
| 2.6. Отдельные варианты гломерулонефритов | Ошибка! Закладка не определена.9 |
| 2.7. Диагностика | Ошибка! Закладка не определена.1 |
| 2.8. Дифференциальный диагноз..... | Ошибка! Закладка не определена.2 |
| 2.9. Принципы лечения больных с хроническим гломерулонефритом | Ошибка! Закладка не определена.3 |
| 2.10. Сочетанные схемы лечения..... | Ошибка! Закладка не определена.5 |
| 2.11. Прогноз и исходы..... | Ошибка! Закладка не определена.1 |
| Самоконтроль | Ошибка! Закладка не определена.2 |
| Рекомендуемая литература..... | Ошибка! Закладка не определена. |

Список сокращений

E. faecalis – Enterococcus faecalis

E. coli – Escherichia coli

K. pneumoniae – Klebsiella pneumoniae

M. morganii – Morganella morganii

P. aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

БРА-2 – блокаторы рецепторов ангиотензина-2

БАБ – В-адреноблокаторы

БМ – базальная мембрана

БМИ – болезнь минимальных изменений клубочков

БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГН – гломерулонефриты

ГКС – глюкокортикостероиды

ЗСН – застойная сердечная недостаточность

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИЛ – интерлейкин

ИМП – инфекции мочевыводящих путей

МП – мочевыводящие пути

МБД – малобелковая диета

МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

МБГН – мембранозный гломерулонефрит

МкГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембрано-пролиферативный)

НИМП – неосложненные инфекции мочевыводящих путей
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОП – острый пиелонефрит
ОЦ – острый цистит
ОГН – острый гломерулонефрит
ОПН – Острая почечная недостаточность
ПН – почечная недостаточность
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СКВ – системная красная волчанка
ХП – хронический пиелонефрит
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦсА – циклоспорин А
ЦФ – циклофосфан
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ЮГА – юкстагломерулярный аппарат

Введение

Роль почек в организме весьма многогранна, от них зависит постоянство состава и объема жидкостей внутренней среды. Почки участвуют: в поддержании стабильной концентрации осмотически активных веществ в крови и других жидкостях тела (осморегуляция), в регуляции объема крови и внеклеточных жидкостей (волюморегуляция), от их деятельности зависят во многом постоянство ионного состава крови и кислотно-основное равновесие. Они экскретируют конечные продукты азотистого обмена, чужеродные вещества, избыток ряда органических веществ — аминокислот, глюкозы. Почки играют существенную роль в метаболизме белков, углеводов и липидов, участвуют в регуляции артериального давления (ренин, простагландины E), эритропоэза, обмена кальция благодаря секреции физиологически активных веществ, таких, как ренин, активные формы витамина D₃, простагландины, эритропоэтин, участвуют в регуляции свертывания крови.

Выявление патологии почек и мочевыводящих путей представляет собой довольно трудную задачу, поскольку большая их часть долгое время имеет латентное течение (больные не предъявляют каких-либо жалоб, связанных с заболеванием мочевыделительной системы и заставляющих обратиться к врачу), и поэтому обнаруживается случайно во время медицинского обследования по различным причинам.



1. Анатомия и физиология почек

В системе удаления из организма человека конечных продуктов обмена почки занимают центральное место, так как именно в них происходит процесс мочеобразования.

Почка, ген (греч. nephros), представляет парный экскреторный орган, вырабатывающий мочу, лежащий на задней стенке брюшной полости позади брюшины. Почки расположены в забрюшинном пространстве на уровне XI грудного — III поясничного позвонков. Правая почка более подвижна и располагается несколько ниже левой почки имеют бобовидную форму.

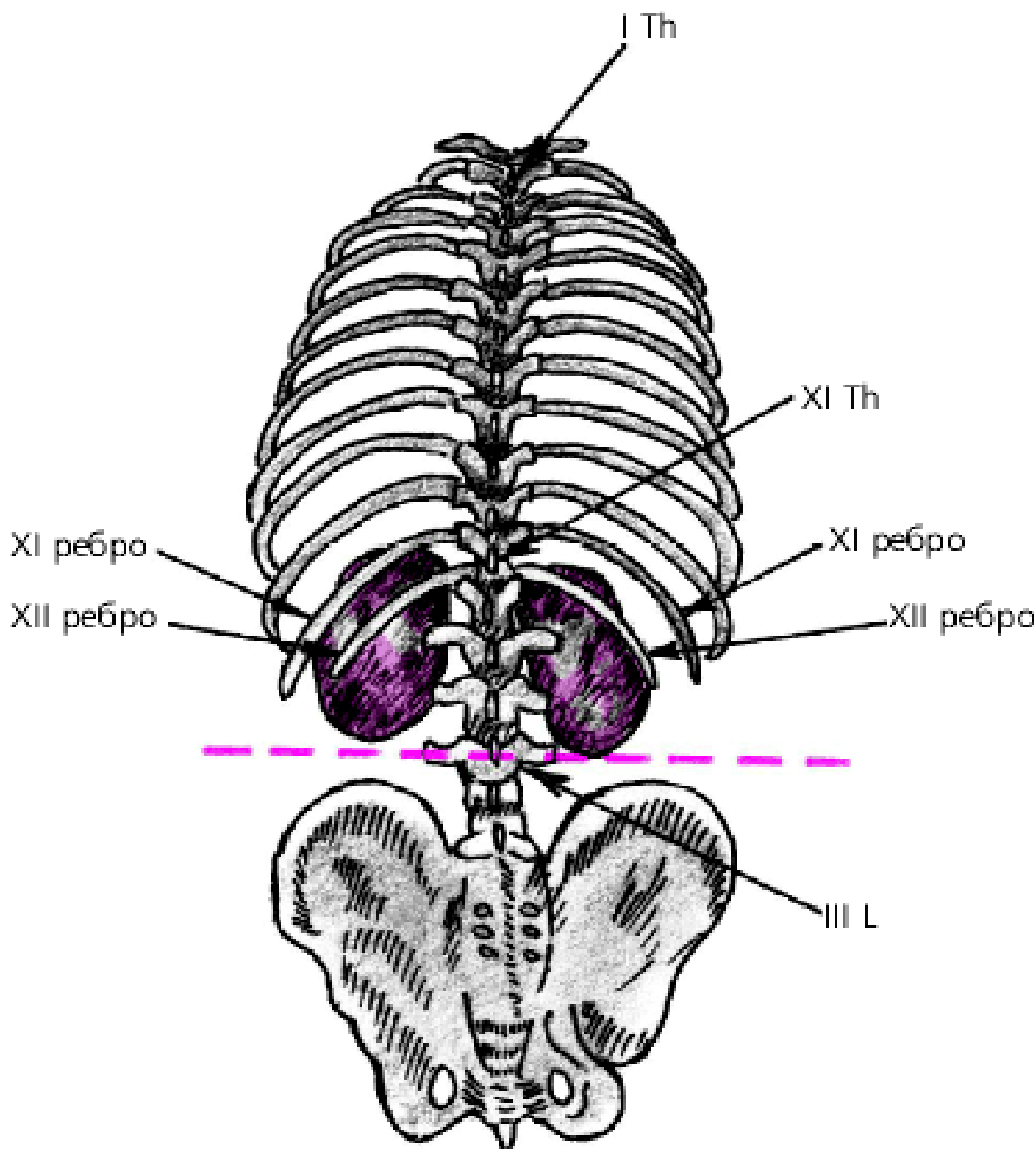


Рис. 1. Расположение почек

Масса каждой почки в норме составляет 120—200 г, длина 10—12 см, ширина — 5—6 см, толщина — 3—4 см. Каждая почка состоит из наружного (коркового) и внутреннего (мозгового) слоев; мозговое вещество представлено пирамидами, основания которых обращены в сторону коры, а верхушки открываются в почечную лоханку. Кровоснабжение почки обеспечивают почечные артерии, отходящие от брюшной аорты и разделяющиеся в воротах каждой почки на две главные артерии — переднюю и заднюю. Отток крови от каждой почки происходит по почечной вене, впадающей в нижнюю полую вену.

Иннервируются почки волокнами почечного нервного сплетения, образованного ветвями чревного сплетения, блуждающего нерва, конечными ветвями чревных нервов, ганглиозными клетками.

Основной структурно-функциональной единицей почки является нефрон.

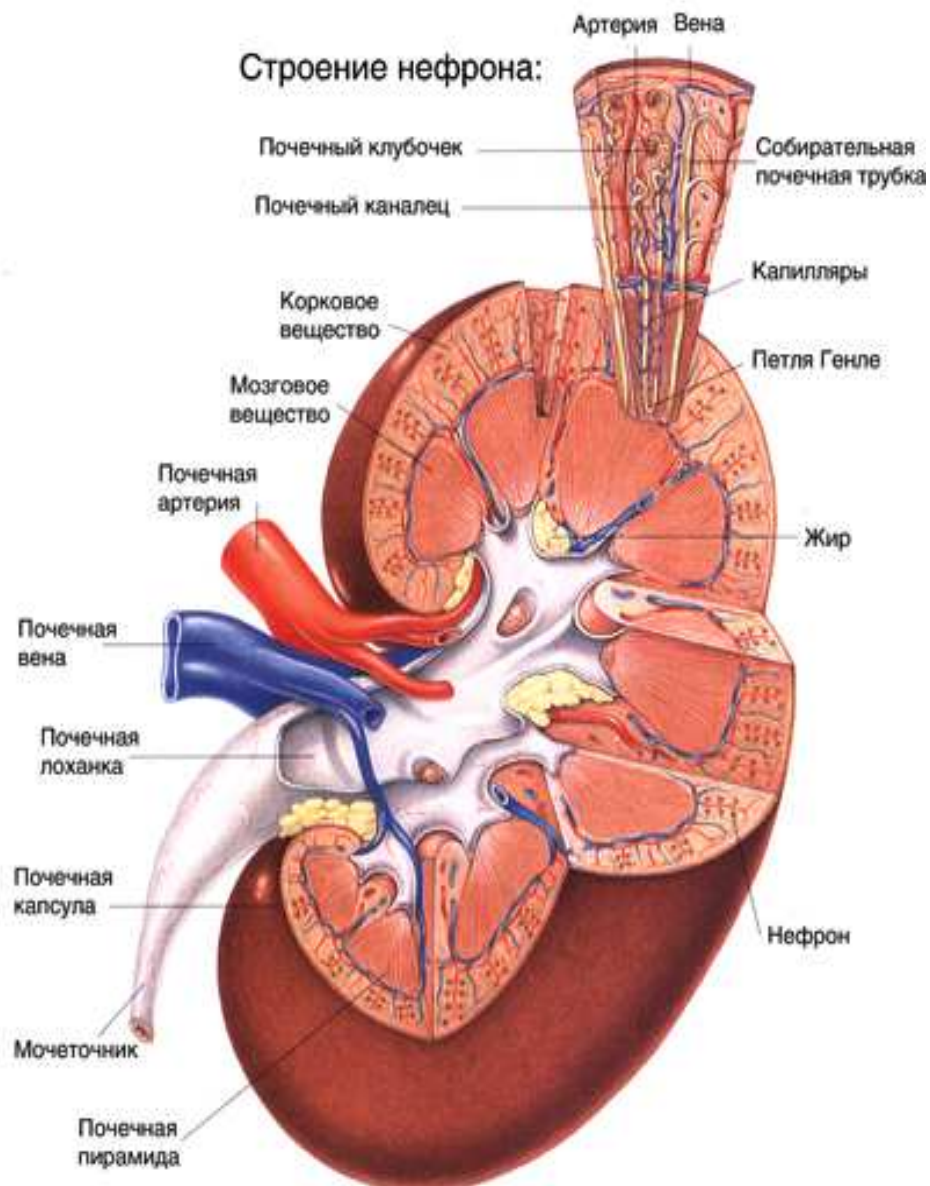


Рис.2. Строение почки

1.1. Строение и функция нефрона

Нефрон, состоящий из сосудистого клубочка, его капсулы и почечных канальцев, имеет высокую структурно-функциональную специализацию. В каждой почке содержится около 1—1,3 млн клубочков.

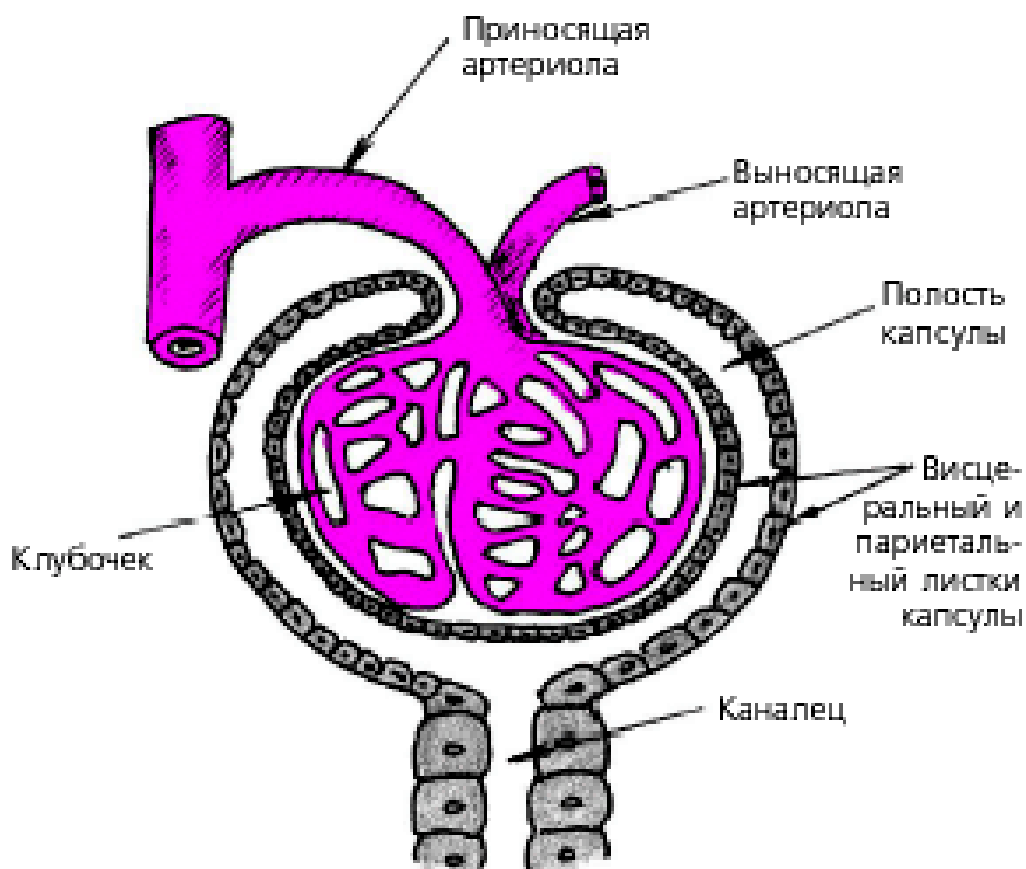


Рис. 3. Строение нефрона

Сосудистый клубочек имеет около 50 капиллярных петель, между которыми найдены анастомозы, что позволяет клубочку функционировать как «диализирующая система». Стенка капилляра представляет собой клубочковый фильтр, состоящий из эпителия, эндотелия и располагающейся между ними базальной мембраны. Эпителий клубочка, или подоцит, это крупное клеточное тело с ядром, имеющее большие и малые отростки. Большие отростки подоцита отходят из перинуклеарной зоны; они напоминают «подушки», охватывающие значительную поверхность капилляра. Малые отростки, или педикулы, отходят от больших почти перпендикулярно и закрывают собой все свободное от больших отростков пространство капилляра. Изменения подоцитов чаще всего бывают вторичными и обычно наблюдаются при протеинурии, нефротическом синдроме. Они выражаются в гиперплазии фибриллярных структур клетки, исчезновении педикул, вакуолизации цитоплазмы и нарушении щелевой диафрагмы – пространства между отростками. Инициальные и типичные изменения подоцитов в виде исчезновения их отростков характерны для липоидного нефроза. Эндотелиальные клетки капилляров клубочка имеют поры размером до 100 — 150 нм и снабжены специальной диафрагмой. Поры

занимают около 30 % эндотелиальной выстилки, покрытой гликокаликсом. Поры рассматривают как основной путь ультрафильтрации, но допускают и трансэндотелиальный путь. Изменения эндотелия капилляров клубочка разнообразны: набухание, вакуолизация, некробиоз, пролиферация и десквамация, однако преобладают деструктивно-пролиферативные изменения, характерные для гломерулонефрита. Важную роль в регуляции кровотока играет поверхность эндотелиальных клеток. При повреждении этих клеток на их поверхности появляются многочисленные выросты, создающие турбулентные завихрения кровотока и способствующие адгезии лейкоцитов к эндотелию. Кроме того, эндотелиальные клетки участвуют в регуляции кровотока секретируя эндотелины, оказывающие сосудосуживающий эффект, и оксид азота (NO), вызывающий вазодилатацию.

Базальная мембрана клубочковых капилляров, в образовании которой участвуют не только подоциты и эндотелий, но и мезангиальные клетки, имеет толщину 250—400 нм и в электронном микроскопе выглядит трехслойной: центральный плотный слой (*lamina densa*) окружен более тонкими слоями с наружной (*lamina rara externa*) и внутренней (*lamina rara interna*) стороны. Собственно базальная мембрана служит *lamina densa*; наружный и внутренний слои являются по существу гликокаликсом подоцитов и эндотелия. Изменения базальной мембраны клубочка характеризуются ее утолщением, гомогенизацией, разрыхлением и фибриллярностью. Утолщение базальной мембраны встречается при многих заболеваниях с протеинурией. При этом наблюдаются увеличение промежутков между филаментами мембраны и деполимеризация цементирующего вещества, с чем связывают повышенную порозность мембраны для белков плазмы крови. При многих заболеваниях с протеинурией, помимо утолщения мембраны, методом электронной микроскопии выявляются различные отложения (депозиты) в мембране или в непосредственной близости от нее. Наиболее часто в базальной мембране выявляются депозиты иммунных комплексов, что ведет не только к глубоким изменениям самой мембраны, но и к деструкции подоцитов, гиперплазии эндотелиальных и мезангиальных клеток. Капиллярные петли связывает друг с другом и подвешивает наподобие брыжейки к гломерулярному полюсу соединительная ткань клубочка, или мезангий, структура которого подчинена в основном функции фильтрации и репарации при повреждении мембраны. В мезангии различают мезангиоциты (мезангиальные клетки) и мезангиальный матрикс. Клетки мезангия осуществляют синтез всех компонентов мезангиального матрикса и их утилизацию, костномозговые мезангиоциты заведуют функцией фагоцитоза различных макромолекул, в том числе циркулирующих иммунных комплексов, контролируют синтетическую функцию гладкомышечных мезангиальных клеток. Мезангиальные клетки как один из компонентов юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) способны в определенных условиях к инкреции. Капсула клубочка представлена БМ и эпителием. Эпителиальные клетки фиксированы на БМ с помощью

филаментов, содержащих актомиозин. Эпителий имеет кубическую форму, но в функциональном отношении близок к эпителию главного отдела канальцев.

Канальцевую часть нефрона принято делить на четыре отдела:

- главный (проксимальный);
- тонкий сегмент петли Генле;
- дистальный;
- собирательные трубки.

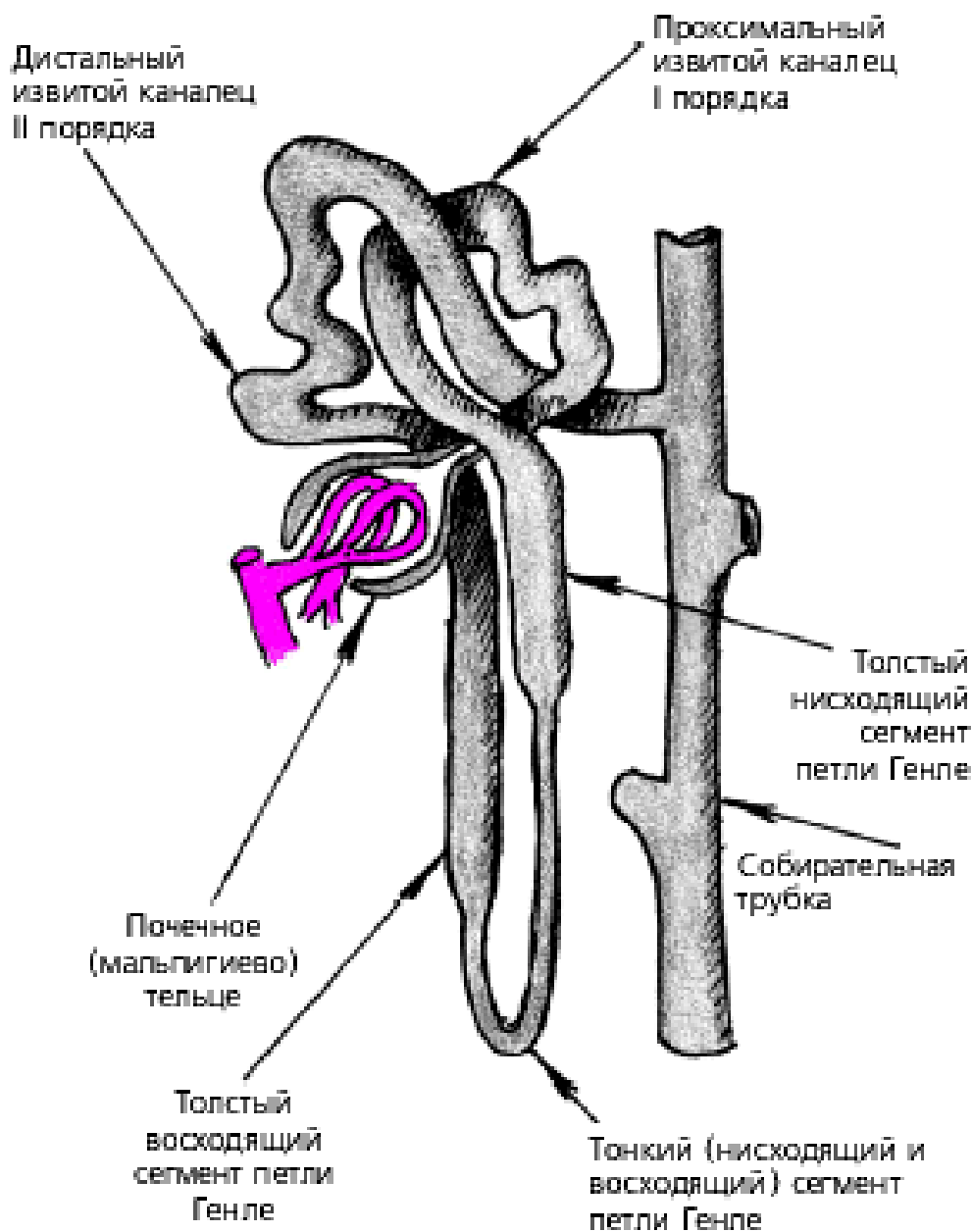


Рис. 4. Канальцевая часть нефрона

Главный (проксимальный) отдел состоит из извитой и прямой частей. Клетки извитой части имеют более сложное строение, чем клетки других отделов нефрона. Это высокие (до 8 мкм) клетки со щеточной каемкой, внутриклеточными мембранами, большим числом правильно ориентированных митохондрий, хорошо развитыми пластинчатым комплексом и

эндоплазматической сетью, лизосомами и другими ультраструктурами. В их цитоплазме содержится много аминокислот, основных и кислых белков, полисахаридов и активных SH-групп, высокоактивных дегидрогеназ, диафораз, гидролаз. Щеточная каемка состоит из многочисленных пальцевидных выростов цитоплазмы, покрытых клеточной мембраной и гликокаликсом. В щеточной каемке доказана активность щелочной фосфатазы, АТФ-азы, 5-нуклеотидазы, аминокептидазы и ряда других ферментов. Мембрана щеточной каемки содержит натрийзависимую транспортную систему. Ультраструктура и ферментохимия клеток канальцев главного отдела объясняют его сложную дифференцированную функцию. Щеточная каемка, как и лабиринт внутриклеточных мембран, является своеобразным приспособлением для колоссальной по объему функции реабсорбции, выполняемой этими клетками. Ферментная транспортная система щеточной каемки, обеспечивает реабсорбцию глюкозы, аминокислот, фосфатов. При ряде инфекций и интоксикаций блокада ферментных систем клеток канальцев главного отдела может наступить остро, поскольку эти канальцы первыми подвергаются действию токсинов и ядов при их элиминации почками (развивается ОПН). Клетки сегмента петли Генле характеризуются тем, что имеют в цитоплазме щели шириной до 7 нм. Соподчиненная работа тонкого сегмента петли Генле, канальцев прямой части дистального отдела, собирательных трубок и прямых сосудов пирамид обеспечивает осмотическое концентрирование мочи на основе противоточного умножителя.

В клетках дистальных канальцев происходит факультативная реабсорбция, направленная на поддержание постоянства физико-химических условий внутренней среды, регулируемая, в основном, гормонами задней доли гипофиза, надпочечников и ЮГА почки. В извитой части дистального отдела канальца, там, где он подходит к полюсу сосудистого клубочка, различают *macula densa*, эпителиальные клетки которого имеют тесные контакты с гранулированными эпителиоидными клетками и с клетками ЮГА, что обеспечивает влияние химического состава мочи дистального канальца на гломерулярный кровоток.

Собирательные трубки, выстланные кубическим, а в дистальных отделах цилиндрическим эпителием (светлые и темные клетки) высокопроницаемы для воды. Пассивный транспорт воды в собирательных трубках обеспечивается особенностями функции противоточноножи-тельной системы.

Сосудистая система и строма почек. Архитектоника кровеносной системы почки подчинена авторегуляции почечного кровообращения, дифференциации кровотока в корковом и мозговом веществе. Этим целям служат два структурно и функционально разных круга кровообращения в почках: большой (кортикальный) и малый (юкстамедуллярный).

Строение лимфатической системы подчинено функциональной специфике органа. Начальные сети лимфатических капилляров (корни лимфатической системы почки) оплетают капсулу клубочков, канальцы, причем лимфатические капилляры имеют больший калибр, чем кровеносные. В

гломерулах лимфатических капилляров нет. Лимфатическая система почки, как и ее строма, функционально подчинена главным образом реабсорбционной работе канальцев и является вторым звеном почечной реабсорбции.

Нервная система почек. Нервные волокна образуют в адвентиции и меди крупных сосудов сплетения, от которых отходят двигательные окончания к гладкой мускулатуре, чувствительные — к адвентиции. От этих же сплетений отходят нервы к мочевым канальцам. В иннервации почек участвуют адренергические и холинергические нервы, проникающие вплоть до приносящих артериол. Механизм нервной регуляции функции почек сложен. Эти функции регулируются альфа и β -адренорецепторами. Стимуляция альфа и β -адренорецепторов ведет к выбросу вазопрессина. Слабая стимуляция симпатических нервов почки вызывает снижение кровотока и увеличение фильтрации мочи, а сильная стимуляция — снижение и кровотока, и фильтрации мочи (воды и натрия). Показано участие нервной системы почки в регуляции продукции и выброса эритропоэтина. Действие адренергических медиаторов, выделяемых почечными нервами, тесно связано с простагландинами. Простагландин E₂ независимо от дозы тормозит выброс норадреналина, наступающий после стимуляции почечного нерва.

Эндокринные аппараты почек. К эндокринным аппаратам почек относят:

- ЮГА, выделяющий ренин и эритропоэтин;
- интерстициальные клетки мозгового вещества и нефроциты собирательных трубок (НСТ), вырабатывающие простагландины;
- калликреин-кининовую систему;
- клетки APUD-системы, содержащие серотонин.

Юкстагломерулярный аппарат. В этом аппарате выделяют четыре компонента: 1) гранулированные эпителиоидные клетки в стенке афферентной артериолы (юкстагломерулярные клетки); 2) клетки плотного пятна; 3) клетки Гурмагтга (J₁-клетки); 4) мезангиальные клетки клубочка. Юкстагломерулярные клетки вырабатывают ренин — катализатор начального этапа образования ангиотензина. Ренин оказывает сильное сосудосуживающее действие и стимулирует продукцию альдостерона надпочечниками. Выброс ренина регулируется нервной системой. Наиболее часты изменения ЮГА, обусловленные гиперплазией клеток. Они более выражены при реноваскулярной гипертензии: общее число клеток в ЮГА увеличивается в среднем в 3 раза, количество гранулированных клеток — в 8 раз, площадь — в 2 раза. Существенно возрастают указанные параметры ЮГА при остром гломерулонефрите как с нормальным, так и с повышенным артериальным давлением, злокачественной форме артериальной гипертензии, некрозе канальцев, некрозе коры почек, реакции отторжения пересаженной почки. Выраженность этих изменений ЮГА имеет определенное прогностическое значение и может помочь в выборе тактики лечения. Помимо гиперплазии клеток ЮГА, находят его атрофию, например, при первичном гипокалиемическом альдостеронизме, или синдроме Конна. Описана опухоль

из клеток ЮГА. Клинически она проявляется высоким артериальным давлением и высоким содержанием ренина в плазме крови.

Интерстициальные клетки мозгового вещества. Клетки расположены параллельно друг другу и лежат между собирательными трубками, сосудами и тонкими сегментами петель Генле. Интерстициальные клетки имеют длинные цитоплазматические отростки, позволяющие им контактировать с сосудами, канальцевым аппаратом почки и друг с другом.

Калликреинкининовая система представлена в почках нефроцитами дистальных канальцев, в которых с помощью специфической иммунной сыворотки была выявлена секреция калликреина. Канальцы, содержащие калликреиноциты, располагаются вблизи macula densa. Калликреин, выделяясь в просвет канальцев, взаимодействует с кининогенами; образующиеся кинины могут достигать мозгового вещества почки и вызывать высвобождение простагландинов и интерстициальных клеток. Взаимодействие эндокринных аппаратов почек. Клеточная гетерогенность ЮГА обеспечивает ауторегуляцию его функций: клетки плотного пятна улавливают изменения состава мочи (снижение концентрации NaCl в моче, например, ведет к повышению активности ренина в плазме крови); мезангиальные клетки, обладающие рецепторами к ангиотензину II, улавливают изменения состава плазмы крови, а эпителиоидные и гладкомышечные клетки ЮГА, имеющие в-рецепторы, — изменения уровня артериального давления. В регуляции синтеза ренина ЮГА принимают участие простагландины и кинины. Из ЮГА ренин поступает в почечный интерстиций, где выявлены все компоненты ренин-ангиотензиновой системы.

1.2 Механизмы мочеобразования

Клубочковая фильтрация. Обе почки человека, масса которых меньше 0,5 % массы тела, получают от 20 до 25 % крови, выбрасываемой в аорту желудочком сердца в минуту. Почечный кровоток у взрослого человека составляет более 1200 мл мин на 1,73 м² поверхности тела. Из этого количества по сосудам коры почки протекает 91—93 % крови, в наружное мозговое вещество поступает от 6 до 8 %, во внутреннее мозговое вещество попадает менее 1 %. Кровоснабжение коры почки велико; достаточно сказать, что кровоток в ней в 100 раз интенсивнее, чем в покоящейся мышце. Особенностью гемодинамики почки являются исключительно большой кровоток и развитая система его саморегуляции, обуславливающая постоянство кровотока и объема клубочковой фильтрации в широких пределах изменения артериального давления — от 90 до 190 мм рт. ст. Начальный этап мочеобразования представляет собой ультрафильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через фильтрующую мембрану клубочка, она практически непроницаема для белков. Термин «ультрафильтрация» означает, что гломерулярный фильтр не пропускает клеточных элементов и белков; вода и низкомолекулярные вещества проходят в фильтрат. В минуту через обе почки человека протекает около 1200 мл крови (660 мл плазмы крови). Химический анализ ультрафильтрата, полученного из

капсулы клубочка, показывает, что он не содержит белков, имеет такую же, как и плазма, концентрацию осмотически активных веществ, глюкозы, аминокислот, мочевины, креатинина. На пути ультрафильтрации из просвета капилляра в полость капсулы клубочка располагается 3 слоя — эндотелий, БМ и эпителий висцерального листка капсулы. Движущей силой, обеспечивающей фильтрацию в клубочках, является транскапиллярная разность давлений — гидростатического и онкотического. При системном систолическом артериальном давлении 110—130 мм рт. ст. в гломерулярных капиллярах давление составляет 45—52 мм рт. ст. Анурия из-за снижения фильтрации развивается при падении системного систолического артериального давления ниже 50 мм рт. ст. Уменьшение клубочковой фильтрации наблюдается при повышении внутривисцерального давления в результате затруднения оттока мочи и в случае возрастания венозного давления в почке.

Реабсорбция, секреция и синтез веществ в канальцах. После ультрафильтрации всех низкомолекулярных компонентов плазмы крови, а также попадания небольших количеств белка в первичную мочу в канальцах происходит реабсорбция многих веществ. Процессы, происходящие в канальцах, весьма разнообразны. Выделение неорганических веществ. Регуляция выделения натрия почкой зависит от влияния на почку нескольких одновременно действующих на нее стимулов, поступающих по эфферентным нервам. Наиболее глубоко изучен механизм клеточного действия альдостерона. Основным местом действия альдостерона в нефроне являются самые конечные отделы дистального извитого канальца и начальные отделы собирательных трубок. В этих же клетках действуют и спиронолактоны. Основное количество калия в организме находится в клетках; во внеклеточной жидкости, включая плазму крови, содержится лишь 2 % калия — около 65 ммоль. С пищей человек потребляет в день 25—150 ммоль калия, т.е. во всей внеклеточной жидкости содержится в среднем почти столько калия, сколько поступает с пищей и выводится почкой. Таким образом, становится очевидной роль почки в гомеостазе калия, концентрация которого должна поддерживаться в особо узких пределах, поскольку гипер- и гипокалиемия могут вызвать тяжелые нарушения в работе клеток различных органов и систем. Калий свободно фильтруется в клубочках, в сутки в просвет канальцев поступает 700—800 ммоль калия, который реабсорбируется клетками проксимального и дистального сегментов нефрона. Альдостерон является одним из факторов, повышающих секрецию калия. Общее количество кальция в организме велико — около 2 % массы тела, поскольку этот элемент является одним из основных компонентов скелета. Почки и кость играют главную роль в поддержании стабильного уровня кальция в крови, что исключительно важно в связи с ролью кальция в большом числе физиологических процессов: он участвует в секреции, оплодотворении, мембранной проницаемости, свертывании крови, мышечном сокращении. В сутки потребление кальция составляет около 1 г; 0,8 г выделяется кишечником, почки экскретируют от 0,1 до 0,3 г (2,5—7,5 ммоль/сут). Среди гормонов, регулирующих транспорт кальция в почке,

наибольшее значение имеет паратгормон. После удаления паразитовидных желез резко возрастает кальцийурез, несмотря на уменьшение количества фильтруемого кальция из-за гипокальциемии. Введение паратгормона уменьшает выделение кальция почкой. В проксимальном канальце паратгормон уменьшает реабсорбцию кальция, однако при этом снижается его экскреция почкой вследствие стимулированного этим гормоном всасывания кальция в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. В противоположность паратгормону тирокальцитонин вызывает увеличение экскреции кальция почкой. Активная форма витамина D₃ повышает реабсорбцию кальция в проксимальном канальце нефрона. Гормон роста способствует усилению кальцийуреза. Повышенное выделение кальция с мочой в условиях действия на почку паратгормона является одной из причин частого появления мочекаменной болезни у больных акромегалией. Выделение магния с мочой колеблется от 3 до 5 ммоль/сут. Гипермагниемия приводит к усилению экскреции магния почкой и может сопровождаться преходящей гиперкальциурией. При нормальном уровне клубочковой фильтрации почка быстро и эффективно справляется с повышением уровня магния в крови, предотвращая гипермагниемия, поэтому клиницисту чаще приходится встречаться с проявлениями гипомагниемии. Повышенный уровень магния в крови может наблюдаться при резком снижении скорости клубочковой фильтрации. Почки играют ключевую роль в поддержании постоянства концентрации фосфатов в жидкостях внутренней среды. В плазме крови фосфаты представлены в виде свободных ионов (около 80 %) и связанных с белками. Выделение почкой обычно колеблется в пределах 13 — 42 ммоль/сут. Основным фактором регуляции реабсорбции фосфатов служит паратгормон. При гиперпаратиреозе резко увеличена экскреция неорганических фосфатов, дефицит паратгормона проявляется в стимуляции реабсорбции фосфатов. Концентрация сульфата в плазме крови составляет 0,6±0,2 ммоль/л. Профильтровавшиеся в клубочках сульфаты реабсорбируются в канальцах 0,04— 0,12 ммоль-мин, избыток сульфатов экскретируется почкой.

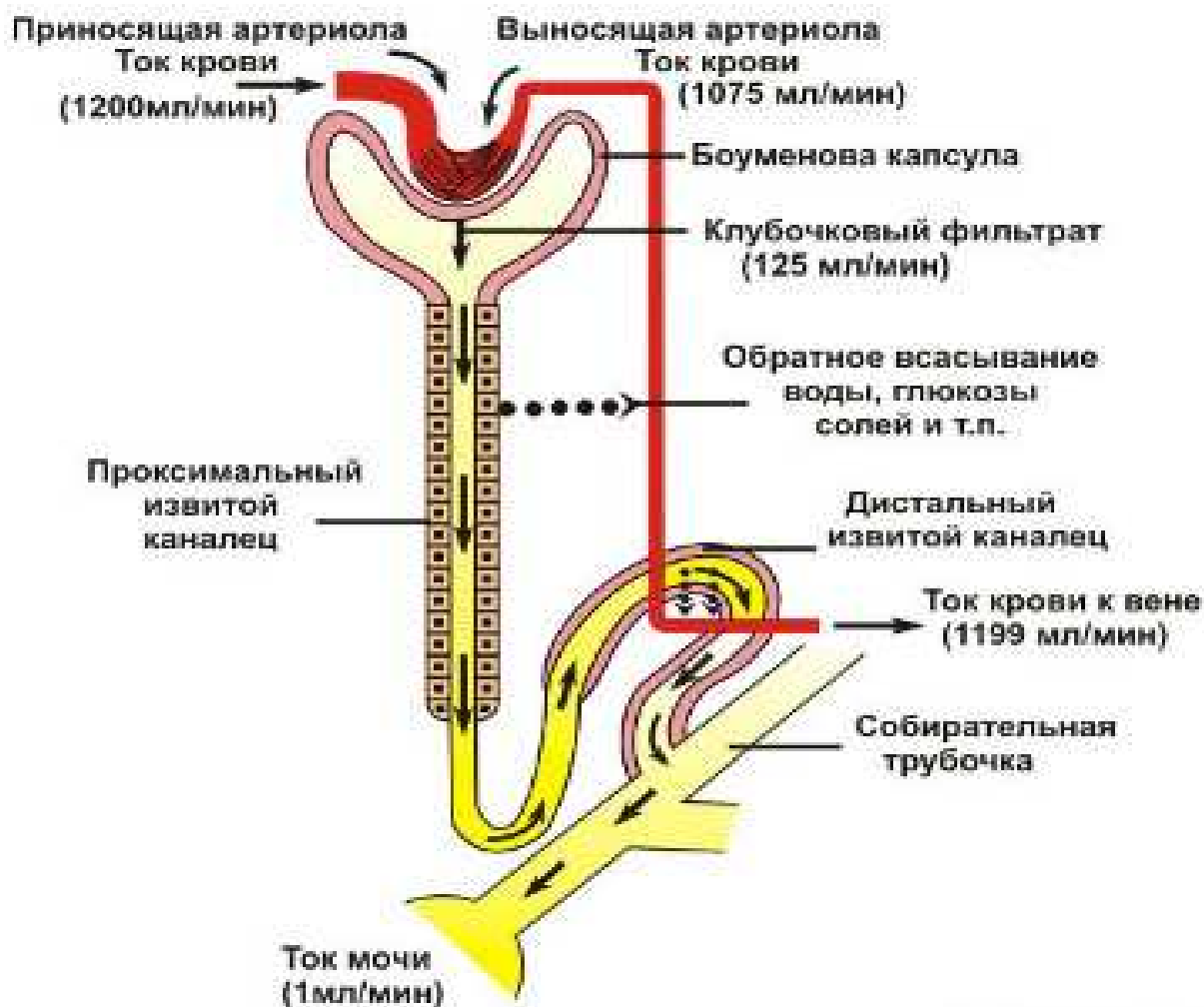


Рис. 5. Мочеобразование

Выделение воды. В зависимости от состояния водного баланса организма почки могут выделять гипотоническую, очень разведенную или осмотически концентрированную мочу. В этом процессе участвуют все отделы канальцев и сосуды мозгового вещества почки, функционирующие как противоточная поворотная множительная система. При избытке воды в организме в крови практически нет вазопрессина (АДГ), стенка собирательных трубок остается водонепроницаемой, ее клетки всасывают соли натрия. В условиях дефицита жидкости в организме, при повышении осмоляльности крови наступает секреция АДГ, и почка осуществляет осмотическое концентрирование мочи. Мочеотделение уменьшается до 0,5 мл./ мин, $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела, осмолярность мочи у человека может возрасти до 1200—1400 ммоль/кг. В механизме осмотического концентрирования мочи особую роль играет мочеви́на. Мочевина увеличивает осмолярную концентрацию в интерстиции мозгового вещества, создавая условия для реабсорбции дополнительных количеств воды. Процесс осмотического концентрирования мочи представляет собой совокупную работу всех составляющих почку элементов. Поэтому для эффективного концентрирования значение имеют количество функционирующих нефронов, тесная связь их друг с другом, способствующая деятельности противоточной системы, нормальные размеры

отдельных сегментов нефронов. Снижение концентрационной способности при хронической почечной недостаточности (ХПН), в частности, зависит от резкого уменьшения количества функционирующих нефронов, увеличения расстояния между отдельными нефронами. Любые факторы, нарушающие соотношение между структурами мозгового слоя почки, приводят к снижению процесса осмотического концентрирования. Это может наблюдаться, например, при поликистозе или поражении мозгового вещества амилоидом. Нарушение концентрационной способности почки наблюдается при гипокортицизме, гипопитуитаризме и гипотиреозидизме. Почки участвуют в поддержании стабильного значения рН крови на уровне 7,35—7,43, что обусловлено их способностью удалять из плазмы крови избыток кислых продуктов или оснований. В норме при рН 7,4 в плазме крови концентрация бикарбоната составляет около 25 ммоль/л. Основным механизмом, с помощью которого почка участвует в регуляции кислотно-основного равновесия, является секреция H^+ . Клетки проксимального и дистального канальцев нефрона участвуют в секреции аммиака. Образование аммиака происходит внутри клеток, аминокислоты поступают в них как при реабсорбции, так и путем транспорта из межклеточной жидкости. Образование в почке и экскреция аммиака усиливаются при хроническом ацидозе.

Выделение органических веществ. У здорового человека каждую минуту в просвет нефрона поступает более 100 мг глюкозы (0,4—0,6 ммоль), с мочой она практически не экскретируется. В норме в 1 л суточной мочи обнаруживается от 10 до 150 мг глюкозы (0,06—0,83 ммоль/л). Так как в течение суток фильтруется около 1000 ммоль глюкозы, а выводятся лишь следы глюкозы, т.е. практически вся профильтровавшаяся глюкоза реабсорбируется. Обратное всасывание глюкозы в кровь происходит в проксимальном сегменте нефрона. В течение суток в норме выделение белка с мочой не превышает 150 мг. Аминокислоты и пептиды. В клубочковом фильтрате концентрация аминокислот такая же, как и в плазме крови. В обычных условиях обратному всасыванию подвергается почти 99 % профильтровавшихся аминокислот, причем этот процесс происходит главным образом в начальных частях проксимального извитого канальца. В норме моча содержит следы аминокислот. Описано несколько вариантов наследственных нарушений транспорта аминокислот в почечных канальцах: цистинурия, глицинурия и др. аномалии. Генерализованное поражение систем реабсорбции аминокислот в проксимальном канальце наблюдается при болезни де Тони — Дебре — Фанкони, когда наряду с аминоацидурией наблюдаются глюкозурия, фосфатурия, метаболический ацидоз, полиурия. Выделение конечных продуктов азотистого обмена. Мочевая кислота является одним из наиболее важных конечных продуктов азотистого обмена у человека. Почки за сутки экскретируют около 500 мг мочевой кислоты, 200 мг удаляются через желудочно-кишечный тракт. Мочевая кислота свободно фильтруется в клубочках почки у человека; в почечных канальцах она подвергается как реабсорбции, так и секреции. В нормальных условиях до 98 %

профильтрованной мочевой кислоты реабсорбируется. Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) может быть связана с: 1) увеличением скорости синтеза мочевой кислоты, 2) уменьшением клубочковой фильтрации, 3) увеличением канальцевой реабсорбции, 4) снижением канальцевой секреции. В сыворотке крови у здоровых мужчин концентрация креатинина составляет 0,6—1,2 мг-100 мл (0,053-0,13 ммоль-л), у женщин - 0,5—1,1 мг- 100 мл (0,044—0,12 ммоль/л). Количество креатинина, ежедневно образующегося в организме человека, является довольно постоянной величиной, которая зависит от мышечной массы тела. Поэтому содержание креатинина в крови и его выделение почками определяются полом, возрастом, развитием мышечной массы, интенсивностью обмена. В меньшей степени оно зависит от рациона, определенную роль играет содержание мяса в пище. В клинической практике измерение клиренса эндогенного креатинина служит довольно точным отражением величины клубочковой фильтрации. Суточное образование креатинина в организме меняется мало, поэтому при поражении клубочков уменьшается объем фильтруемой жидкости и нарастает концентрация креатинина в плазме крови. В клинической практике изменение концентрации креатинина в крови позволяет судить о состоянии процесса гломерулярной фильтрации в почке. Мочевина является у человека важнейшим конечным продуктом азотистого метаболизма. В обычных условиях потребление белка в сутки составляет около 100 г, в нем содержится до 16 г азота. Почти 90 % азота выделяется с мочой в виде мочевины, что составляет 0,43—0,71 моль мочевины в сутки.

Таким образом, роль почек в организме весьма значительна, от них зависит постоянство состава и объема жидкостей внутренней среды.

2. Гломерулонефрит

Гломерулонефрит - остро или подостро текущее, или хроническое с обострениями воспалительное, преимущественно иммунологически обусловленное заболевание почек с двусторонним диффузным, фокально-сегментарным или минимальным гломерулитом, пролиферативным или непролиферативным (возникшим гематогенно) и наличием тубулоинтерстициальных поражений различной степени, существующее в форме нефротического, гематурического или смешанного варианта патологии, характеризующееся мочевым синдромом, почечными или внепочечными дисфункциями, риском уменьшения массы функционирующей почечной паренхимы, диффузного нефросклероза и почечной недостаточности.

Острый гломерулонефрит - остро развивающееся после перенесенной инфекции заболевание почек, для которого характерно иммунное воспаление, имеющий четко очерченное начало, клинически проявляющееся нефритическим синдромом (отеки, гипертензия, гематурия) и циклическое течение с развитием клинико-лабораторной ремиссии.

Впервые заболевание описано английским врачом Р. Брайтом в 1827, и длительное время все нефриты назывались «болезнью Брайта», в начале XX 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.

Гломерулярные болезни по МКБ-10 (N00-N08):

N00 Острый нефритический синдром.

N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром.

N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия.

N03 Хронический нефритический синдром.

N04- Нефротический синдром.

N05 Нефритический синдром неуточненный.

N06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением.

N07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в др. рубриках.

N08* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках.

2.1. Этиология

Более чем в половине случаев этиология хронических гломерулонефритов остается неизвестной. Острый гломерулонефрит чаще вызывают 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 и др.

2.2. 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.

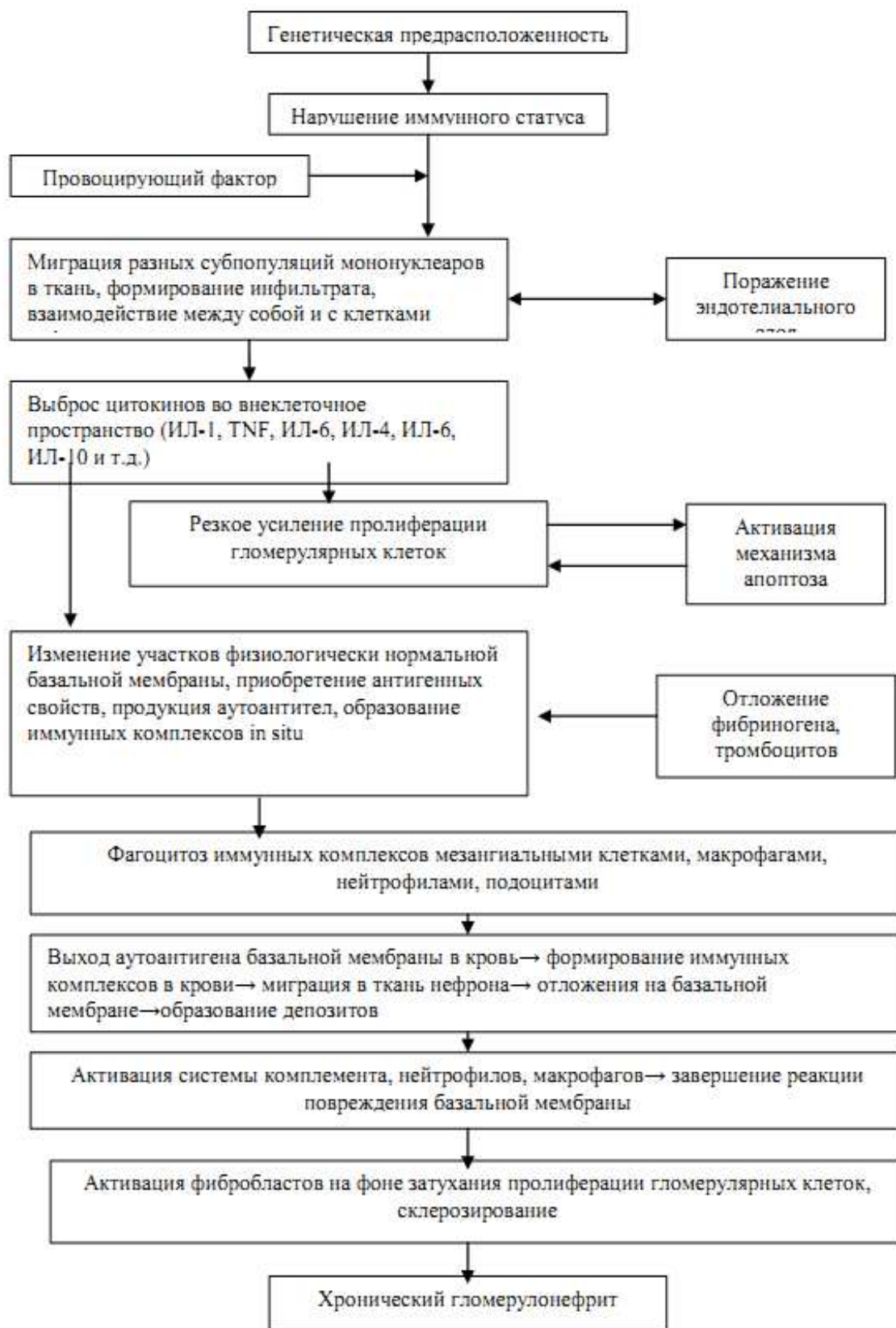


Рис. 6. Иммунные механизмы развития хронического гломерулонефрита (по Рябову С.И. 2000)

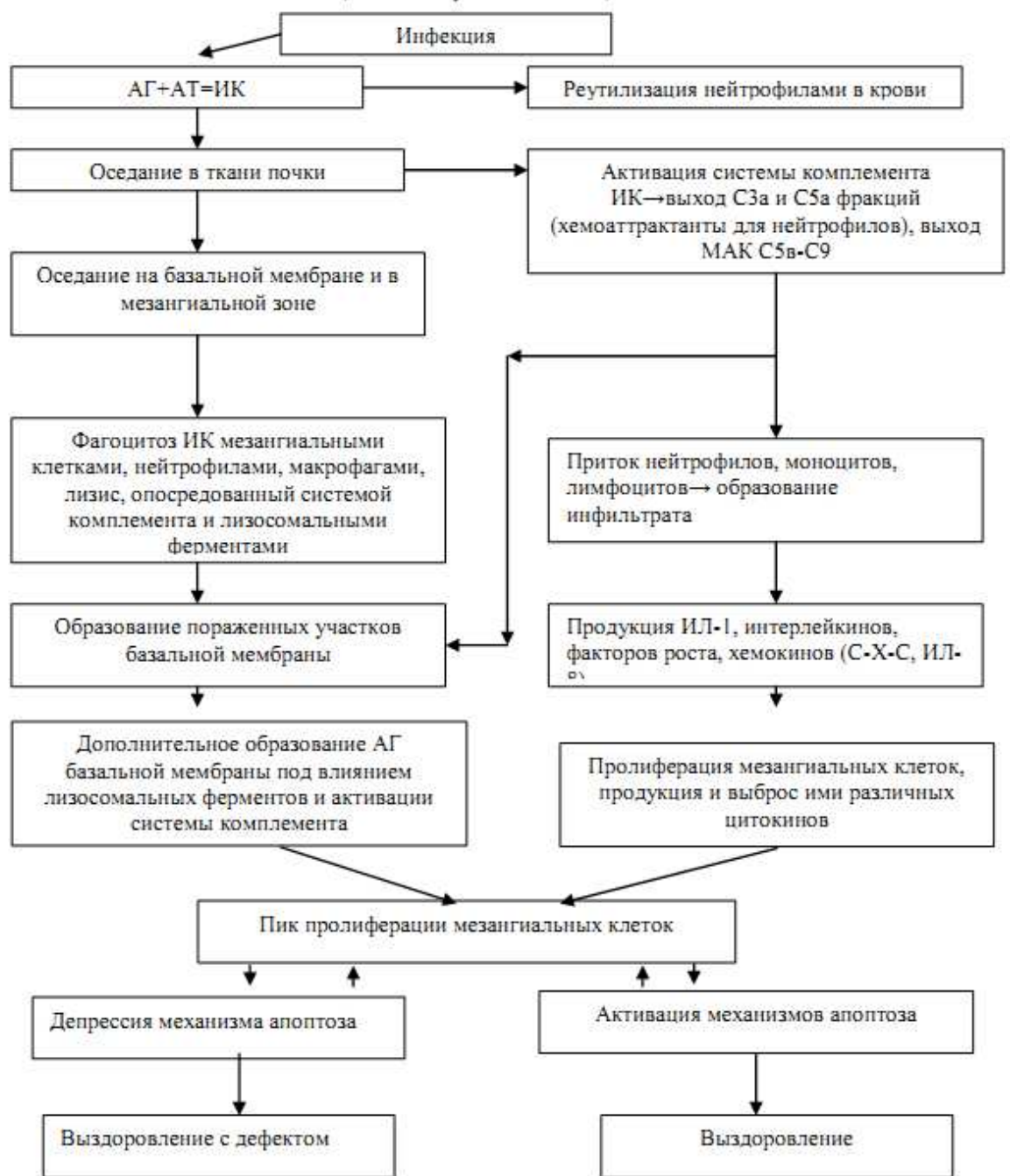


Рис. 7. Иммуные механизмы развития острого пролиферативного гломерулонефрита (по Рябову С.И., 2000 г)¹.
(Примечание: АГ – антиген, АТ – антитело, ИК – иммунный комплекс).

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 реутилизируется 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 моноцитаный 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.

2.3. 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. Прролиферативные:

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).

2.4. Патоморфологическая картина

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

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 острой стадии может определяться геморрагический экссудат. После экссудативной фазы развивается экссудативно - пролиферативная, а затем и пролиферативная. Просвет капилляров при этом сужается. Пролиферативные 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.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит – это экстракапиллярный диффузный гломерулонефрит, при этом полулуния выявляются не менее чем в 50-60% клубочков. Полулуния располагаются вне клубочка, занимая часть пространства боуменовской 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 юктагломерулярной 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.

2.5. Клиническая картина гломерулонефрита

Клинические проявления включают три основных синдрома: мочевого, 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: острое начало - олигурия + изменения в моче + повышение 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.

Нефротический синдром: 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) гипотенза «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)
- 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.

Осложнения хронического гломерулонефрита:

- острая почечная недостаточность
- хроническая почечная недостаточность
- энцефалопатия (эклампсия) – возможна у пациентов с острым гломерулонефритом

2.6. Отдельные варианты гломерулонефритов

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 недель 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 диффузно - пролиферативный гломерулонефрит (злокачественный, быстро прогрессирующий, 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.

2.7. Диагностика

При гломерулонефрите могут развиваться следующие синдромы:

1. Мочевой синдром: протеинурия, рецидивирующая гематурия, которая может варьировать от микрогематурии (асимптоматическая) до макрогематурии, лейкоцитурия, цилиндрурия.

2. Гипертензивный синдром: задержка натрия и воды (вторичный гиперальдостеронизм, уменьшение скорости клубочковой фильтрации при тяжелой ХПН), активация РААС, САС, снижение функции депрессорной функции почек

3. Отечный синдром: Основная причина при ОГН - увеличение ОЦК(за счет снижения фильтрации и повышения реабсорбции натрия и воды).

4. Нефротический синдром – суточная потеря белка более 3 г/сутки, гипопропротеинемия (общий белок менее 60 г/л, альбумин менее 40 г/л), гиперлипидемия и гиперхолестеринемия.

Оценка функционального состояния почек:

- проба Зимницкого: при ухудшении функции уменьшение относительной плотности мочи (< 1012);
- снижение клубочковой фильтрации (менее 80 мл/мин);

- креатинин: нормальные или увеличенные цифры;
- мочевины крови: нормальные или увеличенные цифры;
- 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 флюоресценном 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.**

2.8. Дифференциальный диагноз

При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать мочевою, отечный, 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.

Обострение латентного хронического гломерулонефрита может быть принято за острый гломерулонефрит. Против последнего свидетельствует наличие анамнестических указаний на перенесенное в прошлом заболевание почек, изменение мочи при исследовании в предыдущие годы (белок, эритроциты, цилиндры), сохранение этих изменений через 10-12 месяцев после обострения и усиление их после перенесенной интеркуррентной инфекции, охлаждения, операций, травм.

При системной красной волчанке иногда почечные симптомы являются первыми и ведущими проявлениями заболевания. Особенно характерен нефротический синдром. В отличие от нефротической формы хронического гломерулонефрита, при липоидной нефропатии наблюдается повышение

температуры (чаще субфебрильная с периодическим повышением), проявления со стороны кожи, суставов, нервной системы и легких, миалгия, поражение сердца (миокардит, эндокардит), лейкопения с лимфопенией, эозинопенией и нейтрофилёзом.

При выраженной гематурии (гематурический вариант хронического гломерулонефрита) может возникнуть мысль о туберкулезе почек, гипернефроме или почечнокаменной болезни. Против туберкулеза свидетельствует отсутствие изменений в легких, сочетание эритроцитурии с лейкоцитурией, отрицательные туберкулиновые пробы, цилиндрурия и выраженная протеинурия, отсутствие туберкулезных палочек в моче, характерных для туберкулеза изменений пиелограммы, а иногда и цистоскопической картины, отрицательная биологическая проба на морской свинке, отсутствие дизурических явлений.

2.9. Принципы лечения больных с хроническим гломерулонефритом

Режим – ограничение только в период обострения процесса или развития хронической почечной недостаточности.

Диета. При достаточной функции почек — некоторое ограничение белков (0,75—1 г/кг массы тела), в случае развития АГ и НС — ограничение поваренной соли до 3 г/сут. При выраженных отеках прием натрия с пищей должен быть резко ограничен до уровня его максимального выделения. То же касается и количества выпиваемой жидкости. Все остальные ограничения научно не обоснованы. Режим больных необходимо регламентировать лишь в период обострения воспалительного процесса.

Терапия: этиологическая, патогенетическая, симптоматическая и заместительная.

Этиологическое лечение. Обратное развитие почечного поражения может быть достигнуто в первую очередь путем этиологического подхода к лечению ГН, однако такой подход возможен лишь у немногих больных. Этиологическим лечением является применение антибиотиков при постстрептококковом нефрите и нефрите, связанном с подострым инфекционным эндокардитом. Специфическое лечение сифилитического, малярийного и паратуберкулезного нефритов с освобождением от иммунных комплексов и полным излечением; удаление опухоли при паранеопластическом нефротическом синдроме; прекращение приема соответствующего препарата, вызвавшего лекарственный нефрит; абстиненция при алкогольном нефрите, исключение аллергизирующих факторов при атопическом нефрите.

Патогенетическое лечение направлено на иммунные процессы, воспаление, внутрисосудистую коагуляцию. В определенной степени к патогенетической терапии относится и антигипертензивная терапия, а в отдельных случаях — и диуретическая. Большая часть средств патогенетической терапии нефритов (ГКС, цитостатики, гепарин,

плазмаферез) имеет широкий диапазон действия, грубо нарушает гомеостатические процессы, нередко вызывает тяжелые осложнения.

Глюкокортикоиды – пероральный прием преднизолона 1-2 мг/кг/сутки не менее 2 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы до 10-20 мг/сутки в течение 2 и более месяцев; альтернативный прием удвоенной дозы через 1 день; пульс-терапия 0,5-1,0 г метилпреднизолона в течение 20-40 минут через 1 день (суммарно 3-4 г). *Побочные эффекты ГКС* могут быть острыми (эйфория, депрессия, бессонница, повышенный аппетит, кортикостероидный психоз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе) и хроническими (ожирение, миопатия, стрии, атрофия кожи, гирсутизм, катаракта, задержка роста, остеопороз, асептические некрозы и переломы костей, акне и оппортунистические инфекции). Первые исчезают после отмены ГКС-терапии, вторые могут сохраняться в течение длительного времени.

Резкая отмена ГКС после их длительного приема ведет к опасному для жизни адреналовому кризу, который связан с подавлением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном приеме ГКС и свидетельствует о необходимости заместительной терапии. Признаками наступающего адреналового криза являются недомогание, лихорадка, мышечная и головная боль, потливость и гипотония с теплыми конечностями из-за дилатации периферических сосудов.

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, алоpecia, геморрагический цистит, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей. Селективный иммунодепрессант циклоспорин А подавляет активность Т хелперов (CD 4), продукцию интерлейкина², цитотоксических Т клеток.

При проведении пульс-терапии циклофосфамидом должны соблюдаться следующие условия:

— для предотвращения тяжелой супрессии костного мозга доза препарата должна соответствовать уровню СКФ, так как метаболиты циклофосфамида выводятся почками: при нормальной СКФ — 15мг/кг массы тела больного (или приблизительно 0,6-0,75 г/м² поверхности тела), при СКФ менее 30 мл/мин — 10 мг/кг (или около 0,5 г/м²). Препарат вводят в/в в 150—200 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30-60 минут;

— необходим строгий контроль уровня лейкоцитов на 10-й и 14-й день после пульс-терапии: при падении уровня лейкоцитов ниже 2000 кл/мкл — снизить следующую дозу на 25%, при уровне лейкоцитов больше 4000 кл/мкл — повысить следующую дозу циклофосфамида на 25% (до 1 г/м²); — для предупреждения тошноты и рвоты рекомендуют антагонисты серотониновых рецепторов: церукал по 10 мг 3 раза в сутки, ондансетрон (зофран) 4-8 мг внутрь 3-4 раза каждые 4 часа (в качестве альтернативы — навобан или латрая); можно сочетать с однократным приемом 10 мг дексаметазона внутрь;

— для предупреждения токсического действия метаболитов циклофосфамида на слизистую оболочку мочевого пузыря: стимуляция частого мочеиспускания (повышенное потребление жидкости внутрь) и прием месны, связывающей в мочевом пузыре токсические метаболиты (4 раза через каждые 3 часа, общая доза соответствует 80% дозы циклофосфамида).

При высокой активности гломерулонефрита всегда показана иммуносупрессивная терапия. Впервые возникший нефротический синдром, особенно без гематурии и гипертонии — всегда показание для лечения иммунодепрессантов — большие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков внутрь и/или в виде “пульс - терапии”.

Плазмаферез—элиминация циркулирующих иммунных комплексов.

Антикоагулянты (преимущественно, гепарин), *антиагреганты* (преимущественно дипиридамол).

Лишь при наличии противопоказаний к активной терапии или невозможности ее проведения по каким-либо причинам можно ограничиться симптоматическим лечением — назначением ингибиторов АПФ;

— при впервые возникшем НС, особенно без гематурии и АГ, всегда показано лечение глюкокортикостероидами (ГКС).

2.10. Сочетанные схемы лечения.

Среди сочетанных схем лечения наиболее распространены схемы лечения: ГКС в сочетании с цитостатиками. Можно назначать перорально, а также парентерально. Так, например, проводят пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона и цитостатиков, пульс-терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном.

Возможны следующие сочетанные схемы пульс-терапии: в 1-й день в/в вводят 800-1200 мг циклофосфамида и 1000 мг метилпреднизолона или преднизолона, два последующих дня — только метилпреднизолон или преднизолон.

Своеобразная схема приема с чередованием ГКС и цитостатиков предложена С.Ponticelli и соавт. В течение первых 3 дней 1-го мес лечения в/в вводят метилпреднизолон (по 1000 мг), последующие 27 дней — метилпреднизолон ежедневно перорально в дозе 0,4 мг/кг, т. е. 28 мг при

массе тела 70 кг; 2-й месяц лечения больной принимает только хлорбутин в достаточно высокой дозе — 0,2 мг/кг в сутки, т. е. 14 мг при массе тела 70 кг.

Этот 2-месячный цикл повторяют 3 раза, общая длительность лечения составляет 6 месяцев. 4-компонентная схема включает в себя назначение в течение 8 недель преднизолона в дозе 60 мг/сутки, азатиоприна по 2 мг/кг/сутки, дипиридамола по 10 мг/кг/сут, гепарина — в дозе, вызывающей удвоение тромбинового времени. Затем в течение года продолжают лечение азатиоприном и дипиридамолом в этих же дозах, а гепарин заменяют фенилином (в дозе, вызывающей удвоение протромбинового времени). Рекомендуются аналогичные схемы без преднизолона (схема Кин-кайд—Смит).

Другие (неиммунные) методы лечения нефритов.

За последнее десятилетие значительно расширились возможности неиммунного воздействия на прогрессирование ГН в соответствии с новыми представлениями о неиммунных механизмах прогрессирования.

На современном этапе можно говорить о четырех методах нефропротективной терапии, влияние которых на прогрессирование ГН доказано или изучается. Это ингибиторы АПФ, гепарин, дипиридамола, гиполипидемические препараты. Обсуждается влияние и других неиммунных методов лечения (современные нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Ингибиторы АПФ (иАПФ) тормозят превращение малоактивного ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, АПФ разрушает кинины — тканевые сосудорасширяющие гормоны. Ингибиция АПФ блокирует системный и органнй синтез ангиотензина II и накапливает в циркуляции и тканях кинины.

По существу, любая антигипертензивная терапия благоприятно влияет на течение ГН. Однако действие ингибиторы АПФ при ГН не ограничивается снижением системного АД.

Антипротеинурическое действие ингибиторов АПФ может быть следствием снижения системного АД и расширения эфферентных артериол, а также изменения проницаемости клубочка для макромолекул. Это действие ингибиторов АПФ зависит от дозы препарата, длительности лечения и низкого потребления натрия. У большинства больных существенное и устойчивое снижение протеинурии наблюдается только после нескольких недель лечения. Более эффективны ингибиторы АПФ длительного действия (эналаприл, лизиноприл, рамиприл). Антипротеинурический эффект иАПФ проявляется при ограничении приема натрия, усиливается при резком его ограничении.

При плохой переносимости низкосолевой диеты ее можно заменить приемом мочегонных. Таким образом, ингибиторы АПФ (каптоприл,

эналаприл, рамиприл, фозиноприл и др.) являются препаратами выбора при гипертонических вариантах нефрита.

Кроме того, показание для назначения ингибиторов АПФ при ХГН — наличие протеинурии (в отсутствие высокой активности ГН, требующей иммуносупрессии).

По существу, для замедления прогрессирования заболевания и АПФ показаны всем больным ХГН, не имеющим противопоказаний к их назначению. Для получения максимального антипротеинурического действия ингибитора АПФ лечение следует начинать с небольших доз препарата (например, 2,5—5,0 мг эналаприла) и постепенно увеличивать дозу до максимально переносимой (10—20 мг), регулярно контролируя уровни креатинина и калия сыворотки, риск повышения которых особенно высок у больных с исходно сниженной функцией почек. Оценить эффективность можно только после нескольких месяцев непрерывного лечения.

Осложнения терапии ингибиторами АПФ в нефрологической практике: повышение уровня не только креатинина сыворотки (в первые 1—2 нед лечения обычно преходящее), но и калия сыворотки, гипотония, крапивница, отек Квинке, кашель, лейкопения (последняя чаще при приеме каптоприла, содержащего SH-группы).

Противопоказания: выраженная почечная недостаточность (креатинин сыворотки выше 5—6 мг/дл), гиперкалиемия, стеноз почечных артерий обеих почек, выраженная СН. В этих ситуациях ингибиторы АПФ могут привести к быстрому падению функции почек. Осторожно надо относиться к назначению данных препаратов больным хроническим ГН пожилого возраста. Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным.

Близкими ингибиторам АПФ общими эффектами (за исключением антикининового) обладают *блокаторы рецепторов к ангиотензину II* (лозартан, ирбезартан и др.), однако их нефропротективные возможности пока четко не доказаны.

Гепарин представляет собой неоднородную смесь гликозаминогликанов с молекулярной массой от 1 до 40 кДа, обладающих разной антикоагулянтной активностью. Фрагменты и фракции гепарина с молекулярной массой более 10 кДа, имеющие в составе более 18 сахарных остатков, связываются с антитромбином III и ингибируют практически все факторы свертывания крови, главным образом тромбин и Ха-фактор.

В нефрологической практике гепарин стали использовать в конце 60-х гг. в связи с его способностью подавлять процессы внутрисосудистой, в том числе внутрисосудистой, коагуляции.

Гепарин реализует противотромботическое действие, влияя не только на плазменные, но и на сосудистые факторы тромбообразования. Так, он тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов; оказывает профибринолитическое действие, усиливая секрецию активаторов плазминогена тканевого типа из эндотелия сосудистой стенки в кровотоки, влияет на реологические свойства крови, способствуя увеличению кровотока

в сосудах. Кроме того, гепарин стимулирует синтез сосудистой стенкой эндогенного антикоагулянта — гепарансульфата.

Влияние на процессы тромбообразования — не единственное свойство гепарина, оправдывающее его применение в нефрологической практике. Установлено, что он оказывает диуретическое и натрийуретическое действие, в механизме которого ведущая роль принадлежит подавлению гепарином продукции альдостерона.

Гепарин оказывает гипотензивный эффект, связанный как со стимуляцией высвобождения цГМФ и оксида азота (NO), так и со снижением продукции эндотелина эндотелиальными и мезангиальными клетками почек.

Кроме того, оказывает антипротеинурическое действие, являясь полианионом и стимулируя синтез отрицательно заряженного гепарансульфата, восстанавливая утраченный базальной мембраной отрицательный заряд и уменьшая ее проницаемость для молекул белка.

Гепарин влияет на нарушения липидного обмена, являющиеся самостоятельным фактором повреждения почечной ткани, оказывает антикомплементарное действие, препятствующее образованию иммунных комплексов.

Нефракционированный гепарин назначают подкожно в дозе 15 000—40 000 ЕД/сут, в редких случаях — 50 000-60 000 ЕД/сут. Обычно суточную дозу делят на 3—4 введения; доза считается адекватной, если спустя 4-5 ч после подкожного введения время свертывания крови увеличивается в 2-3 раза по сравнению с исходным, а активированное частичное тромбопластиновое время — в 2 раза. Для достижения диуретического и гипотензивного эффекта доза гепарина в 25 000-30 000 ЕД/сут, как правило, бывает достаточной. Обычно курс лечения гепарином составляет 6-8 нед; при необходимости лечение может быть продолжено до 3-4 мес. Во избежание реактивной гиперкоагуляции (рикошетное действие), особенно опасной при внезапной отмене гепарина, препарат следует отменять медленно (в течение 6-8 дней), постепенно уменьшая разовую дозу, но не сокращая число инъекций. После окончания лечения рекомендован на 2-3 мес прием антикоагулянтов непрямого действия (фенилин).

Побочные эффекты. Несмотря на многогранные свойства гепарина, его эффективное использование затруднено в связи с высокой частотой побочных явлений, главным образом кровотечений. При средних дозах гепарина (15 000-20 000 ЕД/сут) геморрагические осложнения возникают у 5—10% больных, при больших дозах (более 40 000 ЕД/сут) — в 10—30% случаев. Помимо кровотечения, лечение может осложниться аллергическими реакциями (сыпь, головная боль, миалгия, повышение температуры тела); иногда наблюдается синдром селективного гипоальдостеронизма с гиперкалиемией; могут развиваться остеопороз, тромбоцитопения, иногда с тромбозами.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). В последние десятилетия синтезированы гепарины с низкой молекулярной массой (НМГ), в том числе

и для перорального применения, обладающие рядом преимуществ по сравнению с обычным нефракционированным гепарином.

Низкомолекулярные (1-8 кДа) фракции гепарина связываются с антитромбином III, угнетают преимущественно Ха-фактор свертывания и практически не ингибируют тромбин. Именно этим свойством низкомолекулярных фракций гепарина можно объяснить их противотромботическое действие без выраженной антикоагулянтной и геморрагической активности. Действие НМГ не зависит от исходного уровня антитромбина III в плазме, они обладают лучшей биодоступностью, быстро всасываются из депо, имеют больший период полувыведения.

НМГ вводят 1—2 раза в сут п/к или в/м. Контроль за терапией НМГ осуществляют на основании анти-Ха-фактора активности, хотя определять ее не обязательно, особенно при небольших дозах препарата (50-60 анти-Ха ЕД на 1 кг массы тела в сут).

При лечении НМГ требуется меньшее количество инъекций в сутки, облегчен лабораторный контроль за терапией, что позволяет назначать их амбулаторно и на длительный срок.

*Дипиридамо*л применяют при ГН, сочетая его с другими препаратами, например с ацетилсалициловой кислотой, гепарином и иммунодепрессантами, и в виде монотерапии. Дипиридамо

л показан в больших дозах — 225-400 мг и даже 600 мг/сут. Из-за возможных головных болей лечение начинать лучше с небольшой дозы, постепенно ее увеличивая (по 25 мг/сут каждые 3-4 дня).

Гиполипидемическая терапия. Показана гиполипидемическая диета, содержащая менее 200 мг/день холестерина, в которой общие жиры дают менее 30%, а полиненасыщенные жирные кислоты — около 10% общего числа калорий, и позволяющая снизить уровень холестерина на 15-20%.

Более строгое, особенно длительное, ограничение больные переносят плохо. Более эффективной в коррекции гиперлипидемии оказалась вегетарианская диета (соя с добавлением эссенциальных аминокислот), также несколько снижающая протеинурию. Нефропротективное действие нормализации уровня липидов крови особенно четко проявляется при гиперхолестеринемии. Необходимо поддерживать уровень холестерина в пределах <5,0 ммоль/л. *Статины* (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) помимо липолитического действия, ингибируют перекисное окисление ЛПНП, уменьшают образование их модифицированных форм, что снижает внедрение моноцитов в сосудистую стенку.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применявшиеся широко в нефрологии в 70—80-х гг. XX в., обладают выраженным антипротеинурическим свойством (могут уменьшить протеинурию на 50% и более). Действие препаратов объясняется снижением не только проницаемости клубочковых капилляров для белковых молекул, но и давления внутри капилляров, а также уменьшением фильтрационной поверхности последних.

Особенно выражено антипротеинурическое действие у индометацина. Однако использование НПВП в нефрологии, особенно таких, как метиндол или бруфен бесперспективно.

Противовоспалительное, аналитическое и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) — с подавлением активности ЦОГ-1. Это создало теоретические предпосылки для создания нового класса НПВП, обладающих способностью селективно ингибировать ЦОГ-2, применение которых может сделать лечение данными препаратами более безопасным. В связи с этим привлекает внимание препарат нимесулид (найз), который был разработан еще в 1985 г. и в настоящее время стал широко применяться во многих странах мира. *Нимесулид* имеет оригинальную структуру и является одним из первых НПВП, выявляющих высокую селективность в отношении ЦОГ-2. Короче говоря, появился новый эффективный препарат, использование которого, возможно, избавит врача от страха за привычные осложнения. Дозировка для взрослых — 100 мг 2 раза в день

Для лечения нефротического синдрома (при гломерулонефрите и при ФГС) в нескольких сообщениях анализируется эффективность *мофетила микофенолат (селсепт)* (таблетки по 250 и 500 мг) — мощного селективного неконкурентного и обратимого ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

Высокоэффективен в профилактике отторжения органов и лечении рефрактерного отторжения органов у больных, перенесших аллогенную пересадку почки. Для лечения рефрактерного отторжения рекомендуется суточная доза в 3 г (1,5 г 2 раза в сут). *Селсепт* должен назначаться одновременно со стандартной терапией циклоспорином и кортикостероидами. В/в введение у-глобулина (ежедневно в одинаковой дозе в течение 5 дней, суммарная доза 2 г/кг массы тела) и моноклональных АТ. Полезность этих методов лечения для больных с тяжелым поражением пока не ясна, однако они могут быть эффективны у больных с кожными и неврологическими симптомами болезни.

Представляется перспективным применение при любой форме ГН препаратов из группы простагландинов. Уже имеется неплохой опыт использования трехнедельной инфузии P_gE₁ (апростадила). После такого короткого курса достоверно увеличивался клиренс креатинина, существенно снижалась концентрация креатинина сыворотки крови.

Заместительная терапия: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек.

2.11 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).

Тесты для самоконтроля:

1. Основная причина острого гломерулонефрита
 - 1) бета-гемолитический стрептококк
 - 2) грибы
 - 3) микобактерии
 - 4) простейшие
2. При гломерулонефрите преимущественно поражаются почечные
 - 1) канальцы
 - 2) клубочки
 - 3) лоханки
 - 4) чашечки
3. Моча цвета «мясных помоев» обусловлена содержанием большого количества
 - 1) белка
 - 2) бактерий
 - 3) лейкоцитов
 - 4) эритроцитов
4. В какой срок после перенесенной инфекции развивается острый гломерулонефрит:
 - 1) 10-12 дней;
 - 2) 3-4 дня;
 - 3) 7 дней;
 - 4) 30 дней;
 - 5) 2 месяца.
5. Что включает в себя классическая триада симптомов острого гломерулонефрита? а) отеки; б) одышка; в) гипертония; г) шематурия; д) сердцебиение. Выберите правильную комбинацию ответов:
 - 1) а, в, г;
 - 2) в, г, д;
 - 3) а, г, д;
 - 4) а, б, в.
6. Наиболее прогностически благоприятными являются типы хронического гломерулонефрита: а) нефротический; б) нефротически-гипертонический; в) максимально активный нефритический; г) активный нефритический; д) неактивный нефритический. Выберите правильную комбинацию ответов:
 - 1) а, д;
 - 2) а, б, д;
 - 3) б, д;
 - 4) а;
 - 5) а; в.
7. Для лечения хронического гломерулонефрита в настоящее время используются: а) глюкокортикостероиды; б) гепарин; в) курантил; г)

индометацин; д) цитостатики. Выберите правильную комбинацию ответов:

- 1) а, д;
- 2) а, б, д;
- 3) а, б, в, д;
- 4) а, г;
- 5) а, б, г.

8. Наиболее информативный метод диагностики варианта хронического гломерулонефрита:

- 1) исследование мочи;
- 2) УЗИ почек;
- 3) биопсия почек;
- 4) внутривенная урография.

9. Для какого варианта хронического гломерулонефрита характерны гипоальбуминемия (до 30 г/л), выраженная протеинурия (более 3,5 г белка в сутки):

- 1) латентный;
- 2) нефротический;
- 3) гематурический;
- 4) гипертонический;
- 5) смешанный.

10. Какой вариант хронического гломерулонефрита встречается редко, характеризуется благоприятным течением, редким развитием ХПН:

- 1) латентный;
- 2) нефротический;
- 3) гематурический;
- 4) гипертонический;
- 5) смешанный.

Эталоны ответов:

| | | | | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Номер вопроса | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ответ | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 |

Литература

1. Внутренние болезни. Том 1. Третье издание. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, 2013г. стр.877-893, стр.893-902, 911-931, 931-951.
2. Внутренние болезни: дифференциальная диагностика и лечение. Бокарев И.Н. 2009г.
3. Внутренние болезни. Бурчинский Г.И. 2000г, 656стр.
4. Внутренние болезни. Пирогов К.Т. 2005г. Эксмо.
5. Внутренние болезни. Маколкин В.И. 2012г.
6. ВНОК/РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. – М.: Силица - Полиграф, 2008. –С. 7-37.
7. ВНОК/НОНР. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно - сосудистого риска. Национальные клинические рекомендации. – М.: Силица - Полиграф, 2008. –С. 77-98.
8. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. Гинекология Том 9/N 1/2007. А.П.Никонов, О.Р.Асцатурова, В.А.Капительный. - www.consilium-medicum.com.
9. Диагностика и лечение болезней почек : руководство для врачей / Н. А. Мухин [и др.]. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2011.
10. Журнал «Эффективная фармакотерапия» Урология и Нефрология. 2014г.
11. Национальное руководство. Урологические инфекции. Европейская ассоциация урологов, 2011г.
12. Нефрология: под ред. Е.М. Шилова ; рец.: Мелентьев; Л.Б. Лазебник. –М.:ГЕОТАР –МЕДИА-2010.г
13. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. - М. : Медицина, 2000г.
14. Нефрология и урология: учебное пособие / А. С. Чиж, В. С. Пилотович, В. Г. Колб. - Минск : Книжный Дом, 2004г.
15. Нефрология. Шилова Е.М. Гэотар-Медиа, 2007г. стр.599-612.
16. Нефрология. Национальное руководство/акад. РАМН Н.А. Мухин - Москва/2009г
17. НОНР. Национальные рекомендации по костно – минеральным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. – 2011.- Т.1. – С. 33-51.