

№ ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра Внутренних болезней №3

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ
ВЫПОЛНЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
(ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

по теме «Гломерулонефриты. Дифференциальная
диагностика морфологических вариантов
гломерулонефритов»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы специалитета по
специальности 31.05.01 Лечебное дело,

утвержденной 31.08.2020 г.

Владикавказ, 2020

Методические рекомендации предназначены для
внеаудиторной самостоятельной работы студентов 5,6
курсов (9,10,11,12 семестры) лечебного факультета

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

по дисциплине «Поликлиническая терапия»

Составители:

Бестаев Д.В., д.

м.н., доцент, зав.каф.

Брциева З.С., доцент

Кцоева С А., доцент

Хутиева Л.М., доцент

Коцоева О.Т., доцент

Бурдули Н.Н., ассистент

Тема: Гломерулонефриты. Дифференциальная диагностика морфологических вариантов гломерулонефритов

Цели практического занятия:

- контроль исходного уровня знаний студентов по тест вопросам;
- разбор вопросов, которые остались неясными после самоподготовки к практическому занятию;
- приобретение навыков и умений по сбору жалоб, анамнеза, объективному исследованию, дифференциальной диагностике у больных с гломерулонефритами;
- приобретение навыков и умений по проведению и интерпретации общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, по Зимницкому, биохимических анализов, рентгенологических, изотопных, ультразвуковых исследований почек, данных морфологического исследования биоптата почек;
- контроль знаний и умений, навыков, приобретенных студентами на практическом занятии.

Самоподготовка к практическому занятию

Цель самоподготовки: после самостоятельного изучения материала студент должен знать:

- этиопатогенез и эпидемиологию хронического гломерулонефрита (ХГН);
- классификацию ХГН (по Тарееву Е.М., Ратнер М.Я.);
- морфологическую классификацию (по ВОЗ);
- клинико-лабораторные проявления различных форм ХГН (нефротическая, гипертоническая, смешанная, латентная, гематурическая, болезнь Берже);
- морфологию, клинико-лабораторные проявления быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН).

Должен уметь:

- диагностировать различные формы ХГН и БПГН;
- лечить различные формы ХГН и БПГН (выбор режима, диеты, иммуносупрессивных средств, неиммунной нефропротективной терапии, экстракорпоральных методов лечения).

Рекомендуемая литература:

Основная:

- 1.Поликлиническая терапия : учебник для студ. высш. учеб.заведений \ Под ред. Б.Я. Барта. – М.: Издательский центр «Академия» ,2017
- 2.Поликлиническая терапия: учебник Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А.М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013
3. Нефрология: (учебное пособие для послевуз. образования) / под ред. Е.М. Шилова. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- 4.Лекции по курсу внутренних болезней кафедры факультетской терапии; Рябов С.И. Нефрология./ Руководство для врачей./ - СПб. – 2000.
- 5.Нефрология: руководство для врачей / (Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, С.О. Андросова и др.); под ред. Тареевой И.Е. – (2-е изд., перераб. и доп.). – М. : Медицина, 2000.
- 6.Рябов С.И. Нефрология: руководство для врачей – СПб.: Спецлит, 2000.
- 7.Внутренние болезни: Учебник в 2 т. / Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.С. Галявичка. – 3-е изд., испр. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- 8.Госпитальная терапия: Учеб. пособие / В.Н. Саперов, И.Б. Башкова, Т.Н. Маркова, В.В. Дубов, О.П. Чепурная. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2005.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. 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.;
- 2.www.consilium-medicum.com. Журнал «Нефрология и урология» за 2000-2008 гг.
- 3.Журнал «Нефрология и диализ» за 2002-2017 гг.
- 4.Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска Российские рекомендации Приложение 3 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008; 7(6)

Вопросы для самоподготовки и самоконтроля

1. Дайте определение хронического гломерулонефрита;
2. Основные этиологические факторы ХГН;
3. Иммунные (иммунные комплексы, Т-клеточный механизм) и неиммунные (повышение внутриклубочкового давления, ангиотензин II-опосредованная констрикция эфферентных артериол клубочков) механизмы патогенеза ХГН;
4. Морфологическая классификация ХГН;
5. Клиническая классификация ХГН по Е.М. Тарееву;
6. Патогенез развития АГ, отёков, мочевого синдрома при нефритах;
7. Дифференциальная диагностика различных морфологических вариантов ХГН;
8. Формулировка клинического диагноза при ХГН;
9. Лечение ХГН;
10. Показания к назначению глюкокортикостероидов, дозовый режим, механизм действия, противопоказания, осложнения;
11. Показания к назначению цитостатиков, дозовый режим, механизм действия, противопоказания, осложнения;
12. Показания к назначению антикоагулянтов и дезагрегантов, дозовый режим, механизм действия, противопоказания, осложнения;
13. Лечение артериальной гипертонии при заболеваниях почек;
14. Лечение нефротического синдрома;
15. Критерии БПГН;
16. Лечение БПГН;
17. Диспансерное наблюдение больных с ХГН;
18. ХГН и беременность, противопоказания к беременности, оценка риска;
19. Показания и противопоказания к санаторно-курортному лечению ХГН.

Письменное задание

1. Составьте таблицу дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения различных морфологических вариантов ХГН;
2. Напишите рецепты, механизм действия, противопоказания, осложнения для глюкокортикостероидов;
3. Напишите рецепты, механизм действия, противопоказания, осложнения для цитостатиков;

4. Напишите рецепты, механизм действия, противопоказания, осложнения для селективных иммунодепрессантов;
5. Лечение ХГН в зависимости от клинического варианта.

Поэтапное выполнение работы на практическом занятии

1. Контроль уровня знаний с помощью тестовых заданий, ситуационных задач.
2. Разбор некоторых вопросов диагностики и лечения гломерулонефритов.
3. Самостоятельная курация больных с оценкой правильности назначения лечения.
4. Клинический разбор больных с острым и хроническим гломерулонефритом.
5. Оформление дневника субординатора.

Клинические задачи:

Задача № 1.

33-летний мужчина обратился с жалобами на боли в поясничной области и изменение цвета мочи – красно-коричневая. Болей при мочеиспускании нет. Отмечает подобный эпизод в третий раз за последние 5 лет, каждый эпизод был связан с ОРВИ. Беспокоят также периодические головные боли.

Объективно: астенического телосложения. Отеков нет. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные. ЧСС 90 в мин. АД 130/85 мм рт.ст.

Общий анализ крови: Hb 130 г/л, Le 6×10^9 /л, СОЭ 20 мм/ч.

Общий анализ мочи: уд.вес 1016, белок 1,066 г/л, Eг 20-25 в п/зр., Le 5-6 в п/зр., единичные гиалиновые цилиндры.

Креатинин крови 70 мкмоль/л, СКФ 95 мл/мин.

Антинуклеарные антитела не обнаружены.

1. Предполагаемый диагноз
2. План дополнительного обследования
3. Предполагаемый результат биопсии почек
4. План лечения

Задача № 2.

У женщины 31 года хронический гломерулонефрит длится 3 года. Год назад обострение успешно купировано монотерапией преднизолоном. В настоящее время отмечается артериальная

гипертензия до 180/120 мм рт. ст., протеинурия 4 г/сут. Функция почек не нарушена. При биопсии – пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия, депозиты ИК под эндотелием и в мезангии.

1. Какой морфологический вариант гломерулонефрита у больной
2. Какова схема патогенетической терапии

Задача № 3.

62-летняя женщина отметила образование отеков на ногах и лице. Прежде считала себя здоровой. Протеинурия 4 г/сут. Общий белок сыворотки крови 56 г/л. При биопсии почек выявлен мембранозный гломерулонефрит. Маркеры вирусных гепатитов, тесты на ВИЧ отрицательные. Начата терапия преднизолоном. Через месяц у больной появился сухой кашель. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружено очаговое образование в левом легком. При КТ подтвердился диагноз периферического рака левого легкого.

1. Какое патогенетическое взаимоотношение между гломерулонефритом и раком легкого
2. Тактика ведения больной

Информационный блок

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.

Патогенез острого гломерулонефрита заключается в том, что при развитии в

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.

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. Пролиферативные:
 - 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

- 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 – 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. Прролиферативные 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 удается. 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 юкстагломерулярной 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) 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) 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 частное 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 проходящая 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 переходящую 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 (липидный 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, гипопроteinемия (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, мочевина 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), иммунофлуоресцентным исследованием (используют обработанные флуоресценном 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 мочевоу, 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.

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, алоpecia, 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 быстро прогрессирующих 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).