

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

В.С. Пилотович, В.Н. Громыко

**СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК**

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

В.С. Пилотович, В.Н. Громыко

**СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.61-07-08(075.9)

ББК 56.965.4я78

П 33

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
(БелМАПО) - протокол № 2 от 25.02.2022

Авторы:

Пилотович В.С., профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО,
доктор медицинских наук

Громыко В.Н., доцент кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, кандидат
медицинских наук

Рецензенты:

Байко С.В., профессор 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», доктор медицинских наук

Кафедра урологии УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

Пилотович В.С.

П 33

Современные особенности диагностики и лечения
гломерулярных заболеваний почек : учеб.-метод. пособие /
В.С. Пилотович, В.Н. Громыко. – Минск : БелМАПО, 2022. - 69 с.
ISBN 978-985-584-716-9

В учебно-методическом пособии приведены методы клинической, лабораторной и морфологической диагностики первичных и вторичных гломерулярных заболеваний почек. Широко представлены подходы к оценке патологического процесса, показания к нефробиопсии, алгоритмы выбора лечебной тактики, перечень лекарственных препаратов для симптоматической и патогенетической терапии многочисленных гломерулопатий.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Нефрология»; повышения квалификации врачей-нефрологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.61-07-08(075.9)

ББК 56.965.4я78

ISBN 978-985-584-716-9

© Пилотович В.С., Громыко В.Н., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений.....	4
Введение	5
РАЗДЕЛ I. Общие принципы диагностики и лечения гломерулярных заболеваний.....	5
I.1 Нефробиопсия	5
I.2 Оценка почечной протеинурии	6
I.3 Клубочковая фильтрация	8
I.4 Оценка гематурии	10
I.5 Диетотерапия при гломерулярных заболеваниях	11
I.6 Консервативное лечение проявлений нефротического синдрома	13
РАЗДЕЛ II. Лечение гломерулярных болезней	20
II.1 Общие вопросы лечения гломерулярных болезней	20
II.2 Диагностика и лечение острых постинфекционных гломерулонефритов.....	21
II.3 Гломерулонефриты, вызванные вирусной инфекцией	23
II.4 Диагностика и лечение первичных невоспалительных гломерулонефритов (подоцитопатий).....	26
II.5 Фокально-сегментарный гломерулосклероз у взрослых.....	32
II.6 Диагностика и лечение мембранозной нефропатии	39
II.7 Диагностика и лечение первичных воспалительных гломерулонефритов.....	45
II.8 Диагностика и лечение иммуноглобулин А нефропатии (IgA-Н)	47
II.9 Диагностика и лечение мембранопролиферативных гломерулонефритов (МППН)	53
Раздел III. Диагностика и лечение быстро прогрессирующих гломерулонефритов.....	57
III.1 Заболевания, ассоциированные с антителами к гломерулярной мембране	59
III.2 Быстро прогрессирующие АНЦА-ассоциированные гломерулонефриты.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	66
Рекомендуемая литература	67

Перечень сокращений

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
АНА – антинуклеарные антитела
АНЦА – антинейтрофильные циркулирующие антитела
А/Кр. -отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи
Б/Кр. – отношение белка к креатинину в разовой порции мочи
БМИ – болезнь минимальных изменений
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит
БРА2 – блокатор рецепторов ангиотензина 2
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ДН – диабетическая нефропатия
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
КС – кортикостероиды
КНИ – ингибиторы кальциневрина
ММФ – микофенолата мофетил
МПГН – мембранопротролиферативный гломерулонефрит
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
НС – нефротический синдром
ОПП – острое повреждение почек
ОЦК – объем циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
IgAN – IgA-нефропатия
PLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы A2

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулярные заболевания, без диабетической нефропатии, составляют около 25% всех случаев хронической болезни почек (ХБП) в мире. Они чаще встречаются у людей молодого и среднего возраста, быстро приводят к ограничению физической и трудовой активности, в конечных стадиях требуют использования таких затратных технологий лечения как диализотерапия и трансплантация почек.

Учитывая понимание серьезности этой мировой проблемы в 2003 году создана структура KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), которая понимается как «Глобальная инициатива по улучшению результатов лечения почечных болезней». Ее задачами является организация и расширение нефрологической помощи странам, координация и объединение научных исследований и практических работ в области различных заболеваний почек, разработка соответствующих рекомендаций и правил по лечению как первичных, так и вторичных нефропатий.

В 2021 году вышла новая редакция рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных заболеваний, которые легли в основу настоящего учебно-методического пособия. При его подготовке к изданию учитывались особенности существующей в Республике Беларусь практики лечения этой группы болезней с ориентацией на утвержденные в 2011 г. отечественные протоколы (Приказ МЗ РБ №920 от 22.09.2011 г.), которые, с позиции современных знаний, нуждаются в переработке и обновлении.

РАЗДЕЛ I.

Общие принципы диагностики и лечения гломерулярных заболеваний

I.1 Нефробиопсия

Прижизненное исследование ткани почки, полученной путем пункционной нефробиопсии, обязательно для взрослых пациентов, особенно с нефротическим синдромом (НС) или в случаях с непонятным течением гломерулярной патологии. У детей моложе 12 лет со стероид-чувствительным НС и острым постстрептококковым гломерулонефритом клиническая и лабораторная симптоматика достаточно характерна и лечение может начинаться без нефробиопсии. У взрослых пациентов проявления гломерулярных болезней настолько разнообразны и неспецифичны, что нефробиопсия до начала лечения необходима большинству из них, особенно у лиц без диабета.

В последние годы успехи в области серологии повысили чувствительность и специфичность результатов диагностики гломерулонефритов, особенно вторичной природы. Тем не менее, они не в состоянии полностью заменить или отодвинуть на второй план морфологический анализ изменений почечной ткани, позволившей индивидуализировать лечение и оценивать его результат.

Практические рекомендации:

I.1.1. Пункционная нефробиопсия является «золотым» стандартом диагностики гломерулопатий.

В отдельных случаях лечение гломерулярной патологии может проводиться и без морфологического подтверждения диагноза.

Клинические состояния, когда лечение может назначаться без морфологической верификации диагноза:

- ✓ PLAR2+ мембранозная нефропатия (при сохранной СКФ)
- ✓ MPO+ или PR3+ ANCA-васкулиты
- ✓ Анти-ГБМ гломерулонефрит
- ✓ Синдром Альпорта
- ✓ Болезнь Фабри
- ✓ Семейный ФСГС с доказанной генетической мутацией
- ✓ Системная красная волчанка

I.1.2. Оценка почечной ткани должна быть стандартизована и включать световую микроскопию (окраски по Шиффу, гематоксилин/эозин, трихром, серебрение) и иммуногистологию (депозиты IgA, IgM, IgG, C3, C4, C1q, фибрин и легкие цепи каппа и лямбда). В отдельных случаях, при наличии технических возможностей, применяется электронная микроскопия (локализация и размеры иммунных или моноклональных депозитов, величина и структура отростков подоцитов, состояние базальных мембран и пр.).

I.1.3. Повторные нефробиопсии выполняются в тех случаях, когда при первой попытке тканевого материала оказалось недостаточно, а также для оценки результатов проведенного лечения и с целью установления признаков прогрессирования патологического процесса (т.е. определение прогноза).

I.2 Оценка почечной протеинурии

Оценка экскреции белка в различные временные интервалы является важным методом диагностики разных гломерулярных заболеваний и хорошим прогностическим фактором течения патологического процесса в почках. Степень протеинурии подчиняется суточным ритмам, физической активности, режиму труда и отдыха, что чревато ошибками в трактовке изменений в анализах мочи, особенно без использования отношения белка к креатинину в разовой порции мочи, 12-часовой или суточной мочи. Ошибки могут связаны и с неточным суточным сбором мочи для оценки суточной протеинурии. В таблицах 1 и 2 представлены современные критерии оценки протеинурии, широко используемые в практической нефрологии.

Таблица 1. Взаимоотношение категории альбуминурии и степени протеинурии

Параметр	Категория альбуминурии		
	A1 (нормальная или незначительно повышенная)	A2 (умеренно повышенная)	A3 (значительно повышенная)
Альбумин (мг/сут)	< 30	30 – 300	> 300
Белок (мг/сут)	< 150	150 – 500	> 500
А/Кр мг/ммоль	< 3	3 – 30	> 30
мг/г	< 30	30 – 300	> 300
Б/Кр мг/ммоль	< 15	15 – 50	> 50
мг/г	< 150	150 - 500	> 500
Тест-полоски на белок	Отрицательно или следы	Следы или +	+ и >

Таблица 2 Критерии протеинурии разной степени

Нефротический синдром	Нефротическая протеинурия	Ненефротическая протеинурия
Протеинурия взрослых: - $\geq 3,5$ г/сутки - Б/Кр ≥ 300 мг/ммоль (≥ 3000 мг/сутки)	Протеинурия взрослых: - $\geq 3,5$ г/сутки - Б/Кр ≥ 300 мг/ммоль (≥ 3000 мг/сутки)	Протеинурия взрослых: - $\leq 3,5$ г/сутки - Б/Кр < 300 мг/сутки (< 3000 мг/ммоль)
Протеинурия детей: - ≥ 40 мг/м ² /час - ≥ 300 мг/дл - 3+ на тест-полоске - Б/Кр ≥ 2000 мг/сутки (≥ 200 мг/ммоль)	Протеинурия детей: - ≥ 40 мг/м ² /час - ≥ 300 мг/дл - 3+ на тест-полоске - Б/Кр ≥ 2000 мг/сутки (≥ 200 мг/ммоль)	Протеинурия детей: - ≤ 40 мг/м ² /час - ≤ 300 мг/дл - 1+ или 2+ на тест-полоске - Б/Кр ≤ 2000 мг/сутки (≤ 200 мг/ммоль)
- Гипоальбуминемия - Отеки - Гиперлипидемия	- Альбумин сыворотки чаще в норме - Отеков обычно нет или они не выражены - Липиды сыворотки обычно в норме или слегка повышены	- Альбумин сыворотки в норме - Нет клинических симптомов

Для более ранней диагностики гломерулярных заболеваний могут использоваться суточная альбуминурия или соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи, однако при этом следует учитывать возможность влияния альбуминурии при тубулярных расстройствах. Кроме того, пол, возраст, физический статус, соблюдение малобелковой диеты могут снижать уровень креатинина в крови, что также может привести к ошибкам в оценке расчетных показателей протеинурии.

Практические рекомендации:

I.2.1 Сбор суточной мочи для оценки экскреции белка необходим всем пациентам с гломерулопатиями, особенно тем, у которых предполагается иммуносупрессивная терапия или при изменении клинических проявлений болезни.

I.2.2 Оценка протеинурии в первой утренней порции мочи необходима перед исследованием суточной экскреции белка или для оценки возможности ортостатической протеинурии.

I.2.3 В сомнительных случаях требуется определить соотношение белка к креатинину в утренней порции мочи.

I.3. Клубочковая фильтрация

Оценка фильтрационной функции почек при гломерулярной патологии имеет важное значение для проведения последующей симптоматической или патогенетической терапии и проводится несколькими методами (Таблица 3).

Таблица 3 Методы определения фильтрационной функции почек

Прямое определение почечной функции: клиренс	Непрямое определение почечной функции: формулы	Ограничения
Клиренс креатинина со сбором суточной мочи	Расчетная СКФ	✓ рСКФ не подтверждена для гломерулярной патологии и нефротического синдрома ✓ На расчеты может влиять этническая принадлежность пациента ✓ При использовании формул расчета по креатинину, гипоальбуминемия может завышать значение рСКФ, вследствие увеличения канальцевой секреции креатинина ✓ Глюкокортикоиды могут увеличивать содержание цистатина С в крови, потенциально снижая рСКФ ✓ При использовании формул расчета по креатинину, низкая мышечная масса может завышать значения рСКФ ✓ ОПП искажает все значения рСКФ
Измеренная СКФ: - Клиренс инулина («ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ») - Клиренс радиоизотопов: - йоталамата -125; - Tc-99m DTPA; - Cr-51 EDTA. - Клиренс йогексола	Взрослые: ✓ Кокрофт-Голт; ✓ MDRD (не применима при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²); ✓ СКД-ЕРІ по креатинину (<i>ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНА</i>) применима при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² ; ✓ СКД-ЕРІ по цистатину (применима при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²); ✓ FAS (применима даже при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²); Дети: ✓ Шварца и ее модификации ✓ FAS	

Практические рекомендации:

I.3.1 Измерение клиренса эндогенного креатинина проводится по методике Реберга-Тареева по формуле, с коррекцией на стандартную поверхность тела человека (1,73 м²):

Клиренс = $V \times U/P$, где:

U – содержание креатинина в суточной моче, мкмоль/л;

V – минутный диурез, мл/мин, рассчитанный из объема суточной мочи;

P – концентрация креатинина в сыворотке крови, полученной из вены утром, натощак.

I.3.2 Расчетные формулы для оценки скорости клубочковой фильтрации:

✓ формула Кокрофта-Голта:

СКФ = (140-возраст (годы)) x масса тела (кг) / 0,815 x креатинин сыворотки (мкмоль/л), полученное значение у женщин умножить на 0,85

✓ формула MDRD:

186 x креатинин(мг/дл)-1,154 x возраст(годы)-0,203, полученное значение у женщин умножить на 0,742, и на 1,21, если афроамериканец.

✓ формулы СКД-EPI:

В настоящее время многие руководства Международного общества нефрологов, Европейской почечной ассоциации и Национального почечного фонда США, посвященные вопросам оценки почечной функции, рекомендуют использовать расчетные формулы СКФ, в основе которых лежит определение сывороточного креатинина или другой измеряемой эндогенной молекулы (например, цистатин С).

У взрослых наиболее точной формулой является СКД-EPI, которая вытесняет устаревшие формулы Кокрофта-Голта и MDRD

✓ формулы FAS:

В 2016 г. были разработаны и валидизированы на 6870 здоровых волонтерах различных возрастных групп формулы FAS (full age spectrum), основанные на измерении сывороточного креатинина, стандартизированного по IDMS, которые можно применять для всех возрастов.

Существуют мобильные приложения, позволяющие оценивать pСКФ, и интернет-калькуляторы для расчета СКФ:

✓ <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>

✓ www.Kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm

✓ www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators

Существуют определенные противоречия в оценке фильтрационной функции почек у пожилых людей. Известно, что у многих людей после 50 лет отмечается уменьшение коркового слоя почек и увеличение мозгового вещества. При этом, по некоторым данным, почечный кровоток снижается до 50%, а СКФ – до 30%, что должно расцениваться как возрастная норма.

Кроме того, у некоторых пожилых лиц продукция креатинина снижается за счет падения сердечного выброса, уменьшения мышечной массы, ограничения физической активности и снижения питания. Все эти факторы влияют на взаимосвязь уровня креатинина крови и СКФ. Учитывая вышесказанное, следует считать, что у пациентов в возрасте свыше 55-60 лет, при отсутствии других признаков первичных и вторичных нефропатий (протеинурия, гематурия, инфекция мочевых путей, стойкая артериальная гипертензия и пр.) снижение СКФ до уровня 50-60 мл/мин/1,73 м² является отражением естественных процессов старения, а не развитием ранних стадий ХБП.

I.4. Оценка гематурии

Микрогематурия является одним из основных признаков гломерулярных заболеваний. Часто первые эпизоды микрогематурии определяются с помощью тест-полосок в отдельных порциях мочи. Тест-полоски очень чувствительны к появлению в моче гемоглобина (даже без эритроцитов) и часто ошибочно дают отрицательный ответ на содержание эритроцитов и положительный – на содержание гемоглобина и миоглобина. В этой связи после тест-полосок требуется образцы мочи подвергать стандартному лабораторному исследованию с помощью микроскопа или автоматического анализатора. Макроскопическая гематурия со сгустками крови не характерна для гломерулярных заболеваний, а микрогематурия, во многих случаях, не сопровождается клиническими проявлениями.

У пациентов с гломерулонефритами в осадке мочи определяется 50-80% измененных (дисморфных) эритроцитов (акантоцитов) и мелких эритроцитов (микроцитов). Наличие эритроцитарных цилиндров в осадке мочи или акантоцитов >5% указывает на воспалительный характер заболевания. Динамика микрогематурии имеет большое значение для оценки течения заболевания и коррекции терапии.

Практические рекомендации:

I.4.1 Появление эритроцитов в осадке мочи, наряду с эритроцитарными цилиндрами и/или акантоцитами встречается при многих гломерулярных болезнях.

1.4.2 Диагноз гломерулярной микрогематурии ставится при наличии в каждом поле зрения микроскопа более 5 измененных эритроцитов и/или эритроцитарных цилиндров. При этом следует ориентироваться на однотипные изменения в 2-3 анализах мочи, произведенных ежедневно или через день.

I.4.3 При неопределенных или сомнительных данных микрогематурии следует использовать методы количественного определения форменных элементов осадка мочи. Так, по методу А.З.Нечипоренко определяется их со-

держание в разовой (утренней) порции мочи (допустимо содержание эритроцитов от 0 до 1 тысячи). По методу Аддиса оценивается суточная потеря эритроцитов, которая не должна превышать 1 млн. клеток.

1.4.4 Динамика микрогематурии (исчезновение или персистирование) может иметь прогностическое значение. Особенно это касается IgA-нефропатии или группы васкулитов (Часть 2 и 3).

I.5. Диетотерапия при гломерулярных заболеваниях

Основой для длительного сохранения ремиссии всех морфологических типов и клинических форм хронического гломерулонефрита и сохранения экскреторной функции почек является диетотерапия. Основные принципы диеты при гломерулярных заболеваниях:

1. Ограничение соли — пищу не солят, а в зависимости от состояния пациента добавляют в готовые блюда (суточная доза соли составляет 5 грамм, что эквивалентно 2 грамм натрия).

2. Уменьшение количества белка 0,8-0,9 г на кг веса (или меньше). Как более легкоусвояемые рекомендуются молочные белки и белок яйца, а также растительные белки, хотя они имеют меньшую пищевую ценность. Мясо и рыба нежирных сортов, разрешается их употребление в отварном виде.

3. Исключение продуктов с эфирными маслами: сельдерей, свежие укроп, редис, редька, базилик, петрушка, чеснок и лук в свежем виде.

4. Ограничение количества жидкости, особенно на ночь (при АГ и нефротическом синдроме).

5. Пятиразовое питание.

6. Исключение острых и соленых закусок, крепких бульонов и соусов, алкогольных напитков, квашеных овощей, крепкого чая и кофе, пряностей и специй, какао и шоколада.

Для пациентов с хроническим гломерулонефритом применяется несколько специфических диет в зависимости от клинического варианта болезни (таблица 4). Так, при нефротической форме рекомендуется диета 7В (Диета Н, М в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 марта 2011 г. №22), в которой ограничение натрия рассчитано на борьбу с отеками, ограничение жиров предусматривает снижение уровня липидов и триглицеридов. Достаточное обеспечение этой диеты витаминами и минералами способствует возмещению их потерь.

Хронический гломерулонефрит гипертонического типа характеризуется стойким повышением артериального давления и быстрым прогрессированием азотемии из-за дополнительного ишемического повреждения нефронов. Лечебное питание – один из основных факторов комплексной терапии этой формы патологии, а ограничение соли – важнейший принцип. С этих позиций наиболее целесообразно также придерживаться диеты 7В (Диета Н, М в Постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 марта 2011 г., №22), которая отвечает всем требованиям диетического питания лиц как с гипертонической, нефротической, так и смешанными формами хронического гломерулонефрита.

Таблица 4 Практические рекомендации по диетотерапии при гломерулопатиях:

1.5.1	Уменьшить потребление Na для борьбы с отеками, снижения АД и протеинурии	- суточное потребление натрия менее 2 г/сутки
1.5.2	Уменьшить потребление белка в зависимости от выраженности протеинурии и СКФ	- при нефротической протеинурии потребление белка 0,8-1,0 г/кг/сутки; - добавить 1 г белка на каждый грамм потери с мочой (до 5 г/сутки); - растительная диета предпочтительна.
1.5.3	Снижение потребления белка зависит от функции почек	- расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² в сочетании с нефротическим синдромом; - ограничить потребление белка до 0,8 г/кг/сутки; - избегать снижения потребления белка менее 0,6 г/кг/сутки ввиду опасности развития белково-энергетической недостаточности; - отдавать предпочтение белкам растительного происхождения; - при появлении белково-энергетической недостаточности к вегетарианской диете добавить введение незаменимых аминокислот внутрь или внутривенно.
1.5.4	Ограничить высококалорийные продукты для нормализации или снижения ИМТ, уменьшения ожирения и снижения степени падения функции почек	- целевой уровень калорийности пищи 35 ккал/кг/сутки; - при расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ²
1.5.5	Уменьшение потребления жиров у пациентов с высоким холестерином предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений	- диета для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями; - 30% от общей калорийности должны составлять жиры; - моно- или полиненасыщенные жиры должны составлять 7-10% всей калорийности пищи.

1.6. Лечение проявлений нефротического синдрома

Нефротический синдром (НС) – одно из наиболее ярких клинически выраженных гломерулярных поражений почек. Поскольку НС может быть следствием вторичных заболеваний, то сталкиваться с ним приходится врачам многих специальностей – нефрологам, ревматологам, кардиологам, эндокринологом и др (табл.5).

Таблица 5. Перечень почечных заболеваний, проявляющихся НС

Болезнь	Ассоциация	Роль серологии
Б-нь минимальных изменений ФСГС Мембранозная нефропатия	Аллергия, НПВС, болезнь Ходжкина; ВИЧ, героин, афроамериканцы; Онкология, гепатит, лекарства;	Нет Антитела к ВИЧ Анти-НСV-антитела
Мембранопролиферативный гломерулонефрит I и II типов Криоглобулинемический ГН	Комплемент С3 и С4, нефритический фактор Гепатит С	С3↓, С4↓ (I тип) Анти-НСV-антитела
Амилоидная нефропатия	Миелома Ревматические болезни Бронхоэктазы	Элек./форез белков Нет Нет
Диабетическая нефропатия	Другие диабетические ангиопатии	Нет

1.6.1 Патопфизиология отеков при гломерулярных заболеваниях почек

Основным пусковым фактором задержки жидкости в организме и появлении выраженных полостных и тканевых отеков при болезнях почек служат массивная протеинурия и падение онкотического давления крови, при которых происходит перераспределение воды между руслом циркуляции и тканями. На рисунке 1 представлена схема появления и нарастания нефротического синдрома при гломерулярной патологии.

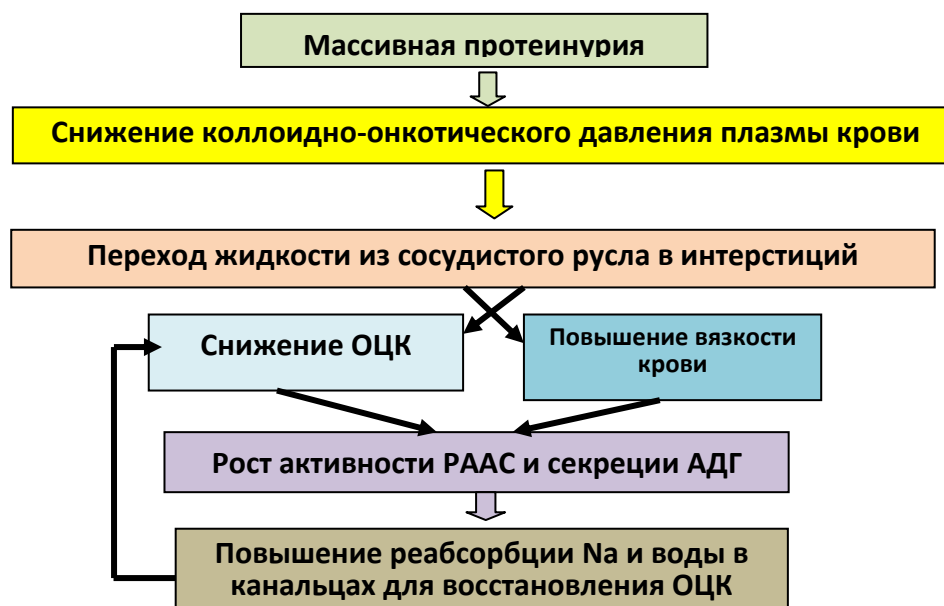


Рисунок 1. Патофизиология нефротического синдрома при гломерулярных заболеваниях почек

Дополнительными факторами образования отеков при НС являются:

- ✓ Падение СКФ из-за снижения артериального давления;
- ✓ Рост общей сосудистой проницаемости, особенно в кишечнике из-за нарушения метаболизма в клетках (гистамин, гиалуронидаза, серотонин, хемокины и пр.);
- ✓ Наличие первичного почечного дефекта экскреции воды и электролитов (генетический фактор).

Массивная и стойкая протеинурия – показатель сочетания физико-химических (заряд, состояние белков щелевой диафрагмы) и структурных расстройств всего почечного фильтра, которые не сложны для диагностики, но тяжелы для лечения.

1.6.2 Лечение отеков при нефротическом синдроме

Борьба с массивными отеками тела является сложной и подчас неразрешимой проблемой при гломерулярной патологии. Использование больших доз мочегонных препаратов не всегда дает ожидаемый эффект из-за низкого онкотического давления крови, а, с другой стороны, опасно развитием гиповолемии, тромботическими осложнениями и нарушением кровообращения жизненно важных органов.

Таблица 6. Рекомендации по назначению диуретиков при нефротическом синдроме

<p><u>Рекомендация 1.</u> Использовать петлевые диуретики в качестве препаратов первой линии</p>	<ul style="list-style-type: none"> - дозирование 2 раза /сут предпочтительней однократного приема, однократный прием применим при сниженной СКФ; - увеличить дозу диуретика до получения клинически значимого диуреза или до достижения максимально эффективной дозы; - перейти на петлевой диуретик длительного дей-
--	--

	ствия (буметанид или торасемид) при неэффективности фуросемида.
<u>Рекомендация 2.</u> Ограничить потребление соли	- Сократить потребление натрия с пищей менее 2 г/сутки
<u>Рекомендация 3.</u> Сочетать петлевые диуретики с другими для усиления эффекта при резистентных отеках	- все тиазидные диуретики одинаково эффективны; - тиазидные диуретики, вводимые вместе с петлевыми (в/в или per os), препятствуют реабсорбции Na и усиливают диурез; - амилорид обеспечивает усиление диуреза и препятствует развитию гипокалиемии от петлевых диуретиков; - ацетазоламид может корректировать метаболический алкалоз вследствие диуреза - спиронолактон обеспечивает усиление диуреза и препятствует развитию гипокалиемии от петлевых диуретиков.
<u>Рекомендация 4.</u> Необходимо следить за возможным отрицательным действием диуретиков	- гипонатриемия при назначении тиазидных диуретиков; - гипокалиемия при назначении петлевых и тиазидных диуретиков; - снижение СКФ; - снижение ОЦК, особенно у детей и пожилых; - гиперкалиемия при назначении спиронолактона, особенно при сочетании с блокаторами РААС.
<u>Рекомендация 5.</u> Стратегия при резистентности к диуретикам	- амилорид может снизить потерю калия и улучшить диурез; - ацетазоламид может помочь в лечении метаболического алкалоза, но диуретический эффект слабый; - в/венно болюс петлевого диуретика однократно; - в/венно петлевой диуретик в комбинации с в/венным введением 10-20% альбумина; - изолированная ультрафильтрация; - гемодиализ.

В этой связи одним из основных направлений в получении стойкого и безопасного диуретического эффекта является повышение уровня общего белка и альбумина сыворотки крови с помощью диеты и внутривенных инфузий белковых препаратов. В таблице 6 представлены рекомендации по лечению отеков при нефротическом синдроме, развивающемся при многих гломерулярных заболеваниях.

Тяжелый нефротический синдром представляет опасность возможностью тромботических и эмболических осложнений из-за снижения ОЦК и сгущения крови. В этой связи одним из обязательных мероприятий при НС должно быть назначение антикоагулянтной терапии, сроки которой могут продолжаться неопределенно длительное время. На рисунках 2 и 3 представлены рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии НС при гломерулярных заболеваниях почек.

<p>Для профилактики тромбозов следует предусмотреть прием антикоагулянтов в течение 6-12 месяцев или в течении всего периода нефротического синдрома</p>	<p>Профилактические дозы анти-коагулянтов должны быть назначены при снижении альбумина сыворотки <20-25 г/л или развитии осложнений:</p> <ul style="list-style-type: none"> - протеинурии >10 г/сутки; - ИМТ >35 кг/м²; - генетической предрасположенности к тромбозам; - сердечной недостаточности III-IV классов; - недавно перенесенных операциях; - длительной иммобилизации. 	<p>Абсолютные и относительные противопоказания к профилактике антикоагулянтами:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пациент воздерживается; - геморрагический диатез; - изменения ЦНС вследствие кровотечений; - генетические мутации метаболизма варфарина; - желудочно-кишечные кровотечения.
<p>Осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - венозный тромбоз; - артериальный тромбоз; - легочная эмболия; - фибрилляция предсердий. 		

Рисунок 2. Особенности антикоагулянтной терапии при нефротическом синдроме

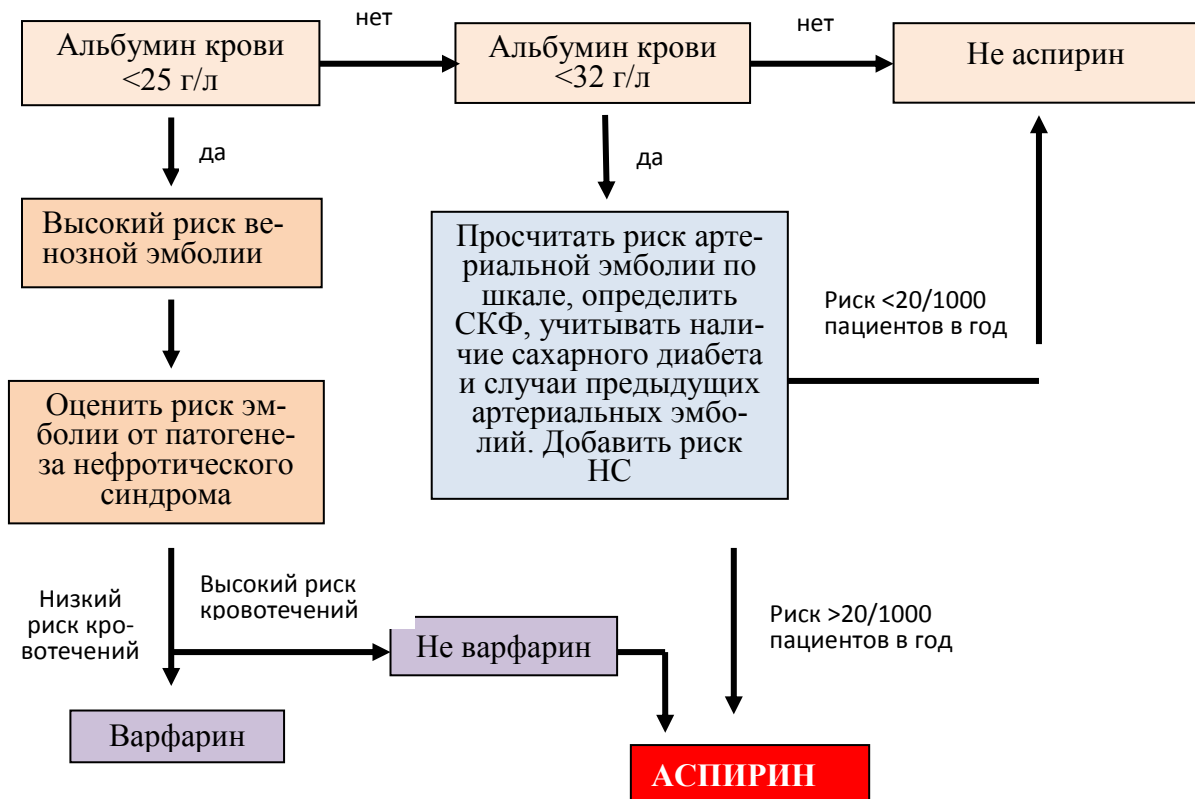


Рисунок 3. Профилактика тромбозов при нефротическом синдроме

Важным вопросом профилактики тромбоэмболических осложнений является подбор лекарственного препарата и его дозирование на этапах лечения гломерулопатии. Ниже мы приводим рекомендации в отношении назначений антикоагулянтов в зависимости от выраженности нефротического синдрома.

1. Антикоагулянтная профилактика у пациентов с высоким риском тромбоэмболий:

- ✓ 5000 ЕД нефракционированного гепарина подкожно 2 раза в сутки;
- ✓ низкомолекулярные гепарины: снижение их доз необходимо при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; не назначать при тяжелой ХБП;

2. Варфарин при наличии тромбоэмболических осложнений:

- ✓ переход на внутривенное введение гепарина после приема варфарина;
- ✓ более высокие дозы гепарина требуются при тяжелом нефротическом синдроме вследствие потери антитромбина III с мочой;
- ✓ по опыту большинства специалистов варфарин является препаратом выбора;
- ✓ антикоагулянтный эффект должен постоянно контролироваться, т.к. на степень связывания варфарина с белками сыворотки крови влияет гипоальбуминемия;
- ✓ целевое международное нормализованное отношение (МНО) – 2 – 3
- ✓ необходимо учитывать отрицательное влияние варфарина на действие других лекарственных средств.

3. Ингибция Ха фактора свертывания крови:

- ✓ При назначении препаратов этой группы необходимо учитывать СКФ, возраст и массу тела пациентов.
- ✓ Мочевой клиренс ингибиторов Ха фактора свертывания крови:
 - Apixaban – 27%
 - Rivaroxaban – 66%

4. Прямые ингибиторы тромбина (с учетом мочевого клиренса):

- ✓ При назначении доза dabigatran корректируется по клиренсу креатинина. При назначении argatroban коррекция дозы по клиренсу креатинина не требуется.
- ✓ Мочевой клиренс прямых ингибиторов тромбина свертывания крови:
 - Argatroban – 22% (6% в виде метаболитов и 16% в неизменном виде);
 - Dabigatran etexilate (Продакса) – 35%

1.6.3 Лечение артериальной гипертензии и протеинурии при гломерулярных заболеваниях

Как артериальная гипертензия, так и протеинурии являются независимыми факторами риска быстрого прогрессирования гломерулярных заболеваний и развития диффузного нефросклероза.

В этой связи рекомендации по нормализации повышенного артериального давления и снижению потери белка имеют важное терапевтическое значение при всех видах гломерулярной патологии.

Во всех случаях ставится задача достижения или приближения артериального давления к уровню 120/80 мм рт. ст. и его стабилизации. Общие рекомендации, позволяющие, наряду с лекарственными средствами, добиться целевых значений артериального давления:

- снижение потребления натрия с пищей;
- нормализация или снижение массы тела;
- повышение физической активности;
- прекращение курения.

Все эти общие рекомендации в чистом виде не всегда ведут к изменению центральной гемодинамики, но создают оптимальные условия для действия антигипертензивных препаратов различных групп (рисунок 4).

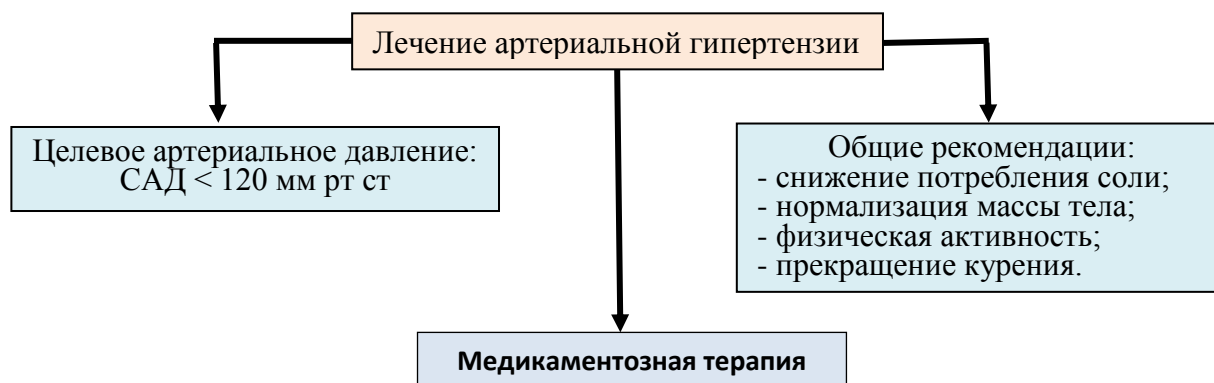


Рисунок 4. Особенности лечения артериальной гипертензии при гломерулярных заболеваниях

Давно доказано, что лекарственные средства, блокирующие активность РААС, обладают свойством снижать не только уровень артериального давления, но и уменьшать потерю белка.

Лекарственные препараты	
<p>Первая линия: иАПФ и/или БРА2. Их сочетание опасно из-за гиперкалиемии и угрозы ОПП.</p> <p>Предостережение:</p> <ul style="list-style-type: none"> - возможность падения ОЦК (рвота, понос, гипертермия и пр.); - необходимо контролировать уровень K^+ и креатинина; - можно назначать препараты, снижающие уровень калия для улучшения переносимости иАПФ/БРА2. 	<p>Вторая линия: антагонисты минералокортикоидных рецепторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - могут быть полезны для гипотензивного и антипротеинурического эффекта, особенно при непереносимости иАПФ/БРА2; - при гиперкалиемии может потребоваться отмена, хотя могут сочетаться с калийсвязывающими смолами. <p>Дополнительные мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - применять другие антигипертензивные средства; - петлевые и тиазидные диуретики помогают снижать АД и препятствуют гиперкалиемии, усиливают действие ингибиторов РААС, обладают антипротеинурическим эффектом.

Этот антипротеинурический механизм связан с действием блокирующих препаратов на тонус афферентной и эфферентной артериол клубочков таким образом, что давление внутри его снижается и потеря белка через измененные структуры почечного фильтра (поры эндотелия, базальные мембраны, подоциты и педикулы) падает. Вот почему ингибиторы РААС относятся к основным средствам, применяемым при гломерулярных болезнях почек. В таблице 7 приводятся особенности использования таких препаратов в нефрологической практике.

Таблица 7 – Лечение артериальной гипертензии и протеинурии при гломерулопатиях

1	Использовать иАПФ и БРА2 в максимально переносимых дозах как препаратов первого ряда	<ul style="list-style-type: none"> - не отменять иАПФ и БРА2 при росте креатинина на до 30%; - отменить иАПФ и БРА2 при снижении СКФ и развитии гиперкалиемии; - комбинация иАПФ и БРА2 возможна у молодых людей без диабета и ССС при тщательном мониторинговании уровня калия крови. <p><u>Предостережение:</u> не назначать иАПФ и БРА2 пациентам с тяжелым НС из-за риска развития ОПП.</p>
2	Целевое систолическое АД <120 мм Нг требует суточного мониторингования	<ul style="list-style-type: none"> - ориентироваться на рекомендации KDIGO по артериальному давлению; - у большинства пациентов стремиться снижать САД до уровня 120-130 мм рт ст.
3	Титровать иАПФ и БРА2 от минимальных до максимально переносимых доз как при гломерулонефритах, так и при протеинурии	<ul style="list-style-type: none"> - эти препараты показаны даже на фоне иммуносупрессии; - избегать использования иАПФ/БРА2 при резком снижении функции почек.
4	Целевой уровень протеинурии зависит от типа гломерулонефрита, чаще это <1 г/сутки	<ul style="list-style-type: none"> - возможно не следует назначать иАПФ/БРА2 у лиц без АГ с подоцитопатиями, особенно хорошо ответившими на иммуносупрессию; - целевая протеинурия зависит от типа гломерулонефрита, главное – ее снизить.
5	При назначении иАПФ/БРА2 требуется более частый лабораторный контроль	<ul style="list-style-type: none"> - титрование дозы иАПФ/БРА2 может стать причиной ОПП или гиперкалиемии.
6	Рекомендовано продолжать прием иАПФ/БРА2 и диурети-	<ul style="list-style-type: none"> - существует риск развития ОПП и гиперкалиемии;

	ков даже при риске снижения ОЦК	- решить вопрос о временном прекращении приема блокаторов РААС.
7	Применять калий-теряющие диуретики и/или К-связывающие препараты на фоне приема иАПФ. Компенсировать метаболический ацидоз (SB <22 ммоль/л)	- петлевые и тиазидные диуретики; - патиромер; - циклосиликат циркония натрия; - прием соды внутрь.
8	Использовать модификацию образа жизни для контроля артериальной гипертензии и гиперкалиемии	- потреблять натрия с пищей менее 2 г/сутки; - снизить ИМТ; - повысить физическую активность; - прекратить курение.

1.6.4 Лечение гиперлипидемии при гломерулярных заболеваниях

Нарушения липидного обмена часто встречаются при гломерулярных заболеваниях почек, особенно в тех случаях, когда вследствие потери белка и жировых фракций развивается тяжелый нефротический синдром. Установлено, что снижение концентрации альбумина в крови ведет к повышенному синтезу печенью холестерин-транспортирующего белка и аполипопротеина В вследствие чего повышается концентрация в крови липопротеинов очень низкой плотности.

Гиперлипидемия является существенным фактором риска прогрессирования почечной патологии, так как изменения стенки артериол и падение почечного кровотока добавляет фактор ишемии (дистрофии), что неблагоприятно отражается как на экскреторной, так и на эндокринной функции почек. В этой связи лечение гломерулярных заболеваний требует учета выраженности дислипидемии и назначение соответствующих мероприятий, представленных в таблице 8.

Таблица 8 – Лечение гиперлипидемии при гломерулонефритах

1	Лечение гиперлипидемии требуется у лиц с НС, особенно при наличии с/с факторов риска (АГ, ДН и др.)	Требуется лабораторное подтверждение нарушений жирового обмена
2	Изменение образа жизни: - кардиологическая диета; - физическая активность; - снижение массы тела; - прекращение курения.	- недостаточно для нормализации липидов при нефротическом синдроме; - можно применять для первичного лечения при легких расстройствах; - добавить к лечению лекарственные средства;

		<ul style="list-style-type: none"> - первая линия при гиперлипидемии у детей; - ограничить потребление красного мяса.
3	<p>Начать прием статинов при персистирующей гиперлипидемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оценить риск с/с осложнений; - выбрать дозы статинов для снижения риска с/с осложнений. 	<ul style="list-style-type: none"> - снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² и альбуминурия >30 мг/сутки связаны с риском с/с осложнений; - риск с/с осложнений увеличивается при наличии факторов воспаления (люпус, ревматоидный артрит, анамнез преэклампсии, ХБП и др.); - оценка эффективности изменения образа жизни и липолитических препаратов должна быть проведена через 4-12 недель после начала лечения и через 3-12 месяцев в последующем.
4	<p>Решить вопрос о лечении иными препаратами у лиц, с непереносимостью статинов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - секвестранты желчных кислот - фибраты; - никотиновая кислота; - эзетимиб; - ингибиторы PCSK9 - аферез липидов. 	<ul style="list-style-type: none"> - секвестранты желчных кислот имеют высокий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта; - секвестранты желчных кислот и фибраты могут снижать холестерин при НС; - фибраты могут увеличить уровень креатинина; - эзетимиб может применяться при толерантности к статинам; - эффективность никотиновая кислота и эзетимиба недостаточно изучены при НС;

РАЗДЕЛ II.

Лечение гломерулярных болезней

II.1 Общие вопросы лечения гломерулярных болезней

Гломерулярные заболевания почек относятся к большой группе аутоиммунных воспалений, когда после перенесенной или на фоне протекающей бактериальной или вирусной инфекции в циркулирующей крови образуются аутоантитела и/или иммунные комплексы. Эти аутоиммунные компоненты депонируются в почках и вызывают различную по выраженности местную или общую воспалительную реакцию.

После клинического и лабораторного (включая нефробиопсию) подтверждения диагноза гломерулонефрита определяется тактика лечения пациента в зависимости от морфологического типа, активности воспаления, функции почек и наличия системных осложнений. Основными проявлениями гломерулярной патологии являются микро- или макрогематурия, протеину-

рия различной степени, задержка жидкости с отеками и артериальной гипертензией с последующими расстройствами функции почек.

В этой связи, прежде чем начинать обоснованную иммунокорректирующую терапию, должны быть решены следующие вопросы лечения:

1. Изменение образа жизни:

- диета с ограничением потребления соли и белка;
- снижение массы тела;
- прекращение курения;
- сокращение (исключение) алкоголя.

2. Назначение симптоматических лекарственных препаратов:

- диуретики
- ингибиторы РААС;
- другие антигипертензивные препараты;
- антикоагулянты и антиагреганты;
- сердечно-сосудистые средства.

Только после этого назначается специфическая этиотропная (антибактериальная, противовирусная) и патогенетическая (иммуносупрессивная) терапия, которая направлена на блокирование синтеза антител (иммунных комплексов), подавление иммунного воспаления ткани почек, особенно если активность его по данным лабораторных исследований и нефробиопсии велика.

В качестве иммунодепрессантов используются препараты различных групп:

- кортикостероидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон);
- ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус);
- противоопухолевые средства и алкилирующие агенты (циклофосфан, хлорамбуцил);
- mTOR-ингибиторы (рапамицин, рапамун);
- антиметаболиты (микофенолата мофетил, мифортик, микрофеноловая кислота, азатиоприн);
- моноклональные антитела (базиликсимаб, ритуксимаб);
- поликлональные антитела (антитимоцитарный и антилимфоцитарный иммуноглобулины);
- плазмаферез (плазмообмен).

На первом месте по значимости эффекта и доступности медицинских учреждений стоят кортикостероидные гормоны, обладающие мощным противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектом. Обширный и мно-

голетний опыт их использования показывает необходимость их применения во многих случаях активных аутоиммунных заболеваний, в том числе гломерулонефритов. Однако, есть ситуации, при которых кортикостероиды противопоказаны, нежелательны или требуют особого контроля. К ним следует отнести:

- развитие хронической болезни почек со снижением СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²;
- наличие у пациента сахарного диабета;
- ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²);
- наличие латентной инфекции (туберкулез, вирусный гепатит);
- вторичные болезни (цирроз печени, онкология и др.);
- активная пептическая язва;
- необратимые психические болезни;
- выраженный остеопороз.

II.2 Диагностика и лечение острых постинфекционных гломерулонефритов

Диагностика острого постинфекционного гломерулонефрита с его типичными проявлениями (гематурия, протеинурия, отеки, артериальная гипертензия), появляющимися через 10-14 дней после перенесенной инфекции, не представляет сложностей. Тем не менее, нефробиопсия нередко требуется в случаях атипичного начала и течения, для оценки почечного воспаления при отсутствии эффекта в течение первых двух недель терапии, а также для оценки прогноза заболевания и перехода его в хроническую форму.

Кроме первичных постинфекционных гломерулонефритов, нередко встречаются и вторичные формы гломерулярного воспаления, имеющие свои особенности течения и лечения. В таблице 9 представлена оценка некоторых форм острого гломерулонефрита.

Таблица 9 Оценка классических бактериальных гломерулярных синдромов

	Постинфекционный гломерулонефрит	Катетер-ассоциированный гломерулонефрит	Эндокардит-ассоциированный гломерулонефрит	IgA-доминантный гломерулонефрит
Факторы риска	Дети, пожилые, иммунодефицит, антисанитарные условия жизни	Дренажи в полостях сердца, магистральных сосудах, брюшной полости	Протезы клапанов сердца, инфекция нативных клапанов. Пожилые пациенты, пациенты с сахарным диа-	Диабет, АГ, онкологические и с/с заболевания, алкоголизм, трансплантация почки

	Постинфекционный гломерулонефрит	Катетер-ассоциированный гломерулонефрит	Эндокардит-ассоциированный гломерулонефрит	IgA-доминантный гломерулонефрит
			бетом, гепатитом С, ВИЧ, иммунодефицитом	
Анамнез	Слабо выраженные признаки перенесенного фарингита (за 1-2 недели) или импетиго (за 4-6 недель)	Длительное (месяцы и годы) стояние катетеров, недавняя ревизия и коррекция дренажей.	Эхокардиографические признаки вегетаций на клапанах сердца.	Показатели активного воспаления крови и тканей.
Объективно	Признаки активного воспаления миндалин и/или кожи	Неспецифические признаки инфекции, слабость, лихорадка, клиника бактериемии.	Лихорадка, изменение характера шумов сердца, спленомегалия, изменение кожи.	Часто АГ, требуется выявление связи с очагами инфекции
Оценка почек	<ul style="list-style-type: none"> • анализ мочи (оценка гематурии и наличия эритроцитарных цилиндров, протеинурии, А/Кр мочи); • измерение или расчет СКФ. 			
Оценка инфекции	Культура с поверхности измененных миндалин и кожи, антистрептолизин-О, антитела против гиалурунидазы .	Посев крови, ликвора, центрального венозного катетера (после его удаления).	Культура положительна в 90-98%, отрицательна - 2-10%. Чаще Candida, Borrelia и др.	Посев крови и тканей на микрофлору (чаще стафилококк).
Иммунология	<ul style="list-style-type: none"> • оценить уровень фракций комплемента С3, С4, ревматоидного фактора, криоглобулинов; • исключить другие причины нефритов: АНА, АНЦА (особенно PR3-АНЦА при катетер-ассоциированных нефритах и эндокардитах). Исследовать кровь на IgA. 			

Каждая из указанных форм гломерулярного воспаления имеет свои особенности диагностики, лечения и прогноза выздоровления или достижения ремиссии (таблица 10).

Таблица 10 – Прогноз и лечение ассоциированных с инфекцией гломеруло-нефритов

	Постинфекционный гломеруло-нефрит	Катетер-ассоциированный гломеруло-нефрит	Эндокардит-ассоциированный гломеруло-нефрит	IgA-доминантный гломеруло-нефрит
Прогноз	У детей прогноз хороший. У пожилых при персистировании альбуминурии прогноз плохой (снижение СКФ и смертность до 20%).	При ранней диагностике и лечении инфекции прогноз хороший. У большинства функция почек сохранена.	Немедленный прогноз хороший при излечении инфекции. В некоторых случаях замена клапанов сердца.	При развитии ОПП требуется диализотерапия. Восстановление функции почек возможно, но у <20% возврат к исходному уровню.
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> • антибиотики при постстрептококковом нефрите или других идентифицированных возбудителях; • лечение отеков, АГ и других проявлений; • патогенетическая или симптоматическая терапия в зависимости от морфологического типа, активности процесса и функции почек. 			
Течение	Персистирование СЗ после 12 недель требует выполнения нефробиопсии. Изменения условий жизни, питания и соблюдения санитарных норм.	У некоторых пациентов наличие PR3-АНЦА васкулита требует длительного лечения.	Если инфекция быстро идентифицирована и излечена, прогноз хороший.	Прогноз для выздоровления плохой, особенно у пациентов с сахарным диабетом

II.2.1 Практические рекомендации по лечению острого постинфекционного гломеруло-нефрита:

1. Госпитализация в специализированный стационар.
2. Постельный режим в течение 7-10 дней.
3. Диета с ограничением натрия (до 2 г/сутки) и белка (0,8-1,0 г/кг/сутки в течение 1-2 недель).
4. При артериальной гипертензии назначение иАПФ или БРА2 с целью снижения АД и протеинурии. Сроки последующего приема нефропротекторов определяются индивидуально в зависимости от результата.

5. При отеках прием диуретиков на фоне инфузий альбумина в течении первой недели.

6. При наличии очаговой инфекции – антибактериальное лечение 1-2 недели.

7. При развитии ОПШ начало гемодиализа.

II.3. Гломерулонефриты, вызванные вирусной инфекцией

II.3.1 Гломерулонефриты, связанные с вирусом гепатита В (HBV)

Все пациенты с протеинурией и другими признаками гломерулярных заболеваний должны подвергаться тестированию на наличие гепатита В и, напротив, все пациенты с гепатитом В должны быть исследованы на наличие гломерулярных заболеваний.

Практические рекомендации по лечению:

1. Для лечения гепатита В чаще применяются альфа-интерферон, аналоги нуклеотидов (ламивудин) и новые противовирусные средства (энтекавир, тенефовир и др.);

2. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А и такролимус) могут быть использованы для лечения гепатита В и гломерулонефрита с учетом их нефротоксичности;

3. Пациенты с репликацией HBV инфекции и гломерулитами не должны получать пегилированный интерферон;

4. Иммуносупрессанты, такие как циклофосфан или ритуксимаб могут ускорять репликацию HBV и не должны назначаться пациентам с нелеченым гепатитом и гломерулонефритом.

5. При массивной протеинурии оптимально сочетание альфаинтерферона с кортикостероидами, особенно при сохранной или слегка сниженной функции почек.

6. Ритуксимаб и циклофосфан должны быть исключены у пациентов с сочетанием HBV инфекции и наличием анти-PLA2R-антител, указывающих на мембранозную нефропатию, до тех пор, пока противовирусная терапия аналогами нуклеотидов не приведет к вирусной ремиссии.

7. Для лечения криоглобулинемических васкулитов с почечными проявлениями может быть использован плазмообмен.

II.3.2 Гломерулонефриты, связанные с вирусом гепатита С (HCV)

Вирусный гепатит С – тяжелое инфекционное заболевание, поражающее, в основном, клетки печени вплоть до развития цирроза или аденокарциномы. Кроме того, встречаются и внепеченочные поражения внутренних ор-

ганов, которые сложны как для диагностики, так и для лечения. Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН), связанный с криоглобулинемией, является преобладающим типом HCV-ассоциированных нефритов, хотя встречаются и другие морфологические типы. Поэтому даже если повреждение печени не является показанием для противовирусной терапии, HCV-ассоциированное поражение почек требует специфического лечения (изолированная противовирусная терапия, комбинация противовирусной и иммуносупрессивной терапии).

В этой связи у отдельных пациентов с признаками гломерулярной патологии показано обследование на инфицированность вирусным гепатитом С.

К этой категории пациентов, прежде всего, относятся:

- лица, употребляющие в данный момент или в анамнезе инъекционные наркотические средства;
- ВИЧ-инфицированные;
- пациенты гемофилией, получавшие препараты факторов свертывания;
- пациенты, получавшие или находящиеся на гемодиализе, а также перенесшие трансплантацию почки;
- дети, родившиеся от инфицированных HCV матерей;
- половые партнеры пациентов вирусным гепатитом С.

II.3.2.1 Лабораторная диагностика вирусного гепатита С у пациентов с гломерулярными заболеваниями:

➤ биохимические показатели крови (уровень билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, γ-ГТП, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролиты, фосфаты, железо, СРБ);

➤ протеинограмма;

➤ коагулограмма;

➤ общий анализ крови с определением числа тромбоцитов;

➤ определение специфических маркеров вируса гепатита С, методом ИФА антител к белкам вируса, относящихся к иммуноглобулинам классов G и M;

➤ определение РНК вируса гепатита С:

- при обнаружении антител к вирусу гепатита С;
- при наличии показаний к противовирусной терапии проводят качественное и количественное определение РНК вируса гепатита С (ПЦР в режиме реального времени);

- при подозрении на заболевание острым гепатитом С или при поражении печени неясной этиологии на фоне гломерулярных заболеваний и отсутствии антител к вирусу.

II.3.2.2 Инструментальная диагностика гепатита С у пациентов с гломерулярными заболеваниями:

- УЗИ органов брюшной полости, при необходимости с доплерографией;
- ЭКГ;
- УЗИ сердца;
- УЗИ щитовидной железы;
- ФГДС;
- Пункционная биопсия печени (при отсутствии противопоказаний) под контролем УЗИ.

II.3.2.3 Анти-НСV- терапия криоглобулинемического гломерулонефрита

- Интерферон-альфа в изолированном виде применяется редко;
- Комбинация интерферона-альфа и рибаверина стала «золотым» стандартом лечения гепатита С, которая может применяться и для лечения вторичных гломерулярных заболеваний почек.
- Монотерапия рибаверином возможна у пациентов с сохранной или слегка сниженной функцией почек.

II.3.2.4 Иммуносупрессивная терапия НCV-ассоциированных гломерулонефритов:

- Плазмообмен (криоферез) желателно применять до назначения противовирусной и иммунодепрессивной терапии с целью удаления циркулирующих криоглобулинов из плазмы и уменьшения отложения иммунных комплексов в почках.
- Для подавления почечного воспаления может использоваться циклофосфан, угнетающий В-лимфоциты и продукцию криоглобулинов.
- Пульс терапия стероидными гормонами применима у пациентов с нарушенной функцией почек с последующим приемом поддерживающих доз.
- Ритуксимаб – комбинация человеческих и мышинных химерных антител, действующих на антиген CD20 показал себя высокоэффективным и безопасным средством лечения гломерулонефритов у лиц с гепатитом С.

II.4. Диагностика и лечение первичных невоспалительных нефропатий (подоцитопатий)

II.4.1 Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых

Нефропатия с минимальными морфологическими изменениями чаще встречается у детей, но в 10-25% случаев поражает и почки взрослых людей. Во многих случаях причины этого патологического процесса остаются неясными, а патогенез связан с нарушением метаболизма как Т-, так и В-лимфоцитов, приводящего к поражению отростков подоцитов (педикул), повышению проницаемости базальной мембраны клубочков и патологической потере белка (альбумина) с мочой.

Диагностика этого заболевания основана на морфологическом исследовании ткани почки, причем простая световая микроскопия в большинстве случаев не показывает патологических изменений или они минимальны. Это же касается и иммунофлуоресценции, которая либо негативна, либо демонстрирует низкую интенсивность свечения С3 и/или IgM. Напротив, при электронной микроскопии обнаруживаются уплощения и отрывы отростков подоцитов без электронно-плотных депозитов, что наряду с иммуноморфологическими и клинико-лабораторными признаками является основанием для этого диагноза. Некоторые специалисты считают минимальные изменения первым этапом последующего развития фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС).

Около 10-20% взрослых с БМИ являются стероид-резистентными и повторные нефробиопсии чаще указывают на эволюцию процесса в ФСГС и плохой прогноз для выздоровления. Однако, в любом случае, высокодозная кортикостероидная терапия должна назначаться для инициального лечения взрослых с БМИ. У половины пациентов эффект появляется после первых 4 недель, у 10-25% - он может развиваться в течение 16 недель приема стероидов. Снижение дозы глюкокортикоидов (при хорошем ответе) можно начинать после 2 недель лечения, однако у большинства этот процесс отодвигается на 2-3 месяца приема, но не позже 6 месяцев лечения.

У пациентов, которым кортикостероидная терапия по каким-либо причинам противопоказана, инициальное лечение начинается одним из следующих препаратов:

- Циклофосфан в виде в/венного введения до 1 г один раз в 1-2 месяца.
- Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 3-4 инъекции 1 раз в неделю.
- Ингибитор кальциневрина: циклоспорин А (3-5 мг/кг веса тела в сутки) под контролем его концентрации в крови (12-часовой уровень не выше 150-200 нг/мл).

- Микофенолата мофетил по 1 г внутрь 2 раза в сутки.

II.4.2 Определения понятий «ремиссия», «рецидив» и «зависимость» при болезни минимальных изменений

Полная ремиссия: стойкое снижение протеинурии <0,3 г/сутки или соотношения Б/Кр мочи менее 30 мг/ммоль, стабильно нормальный уровень креатинина и альбумин сыворотки крови более 35 г/л.

Частичная ремиссия: снижение протеинурии до 0,3-0,5 г/сутки или Б/Кр мочи 30-350 мг/ммоль. Креатинин может превышать верхнюю границу нормы на 25%.

Рецидив: увеличение протеинурии более 3,5 г/сутки или Б/Кр мочи более 350 мг/ммоль после достижения полной или частичной ремиссии.

Частое рецидивирование: два и более рецидива в течение 6 месяцев (или четыре и больше в течение 12 месяцев).

Стероидная зависимость: рецидив заболевания во время лечения или в течение 2 недель после отмены кортикостероидов.

На рисунке 5 представлен алгоритм лечения часто рецидивирующей и стероидозависимой болезни минимальных изменений у взрослых пациентов.

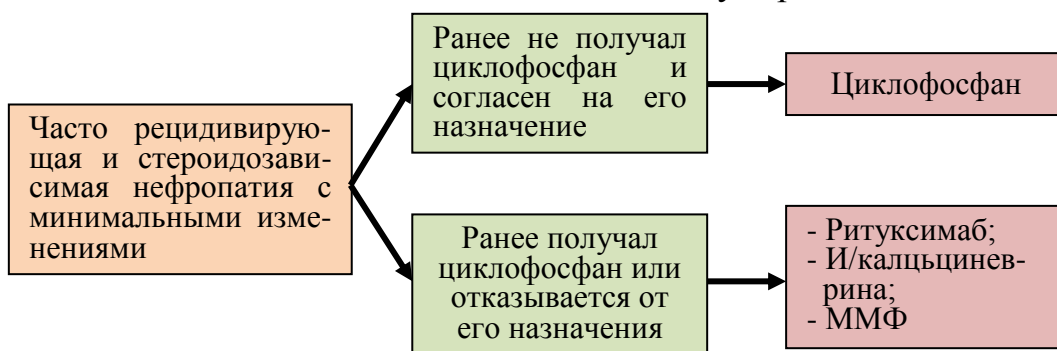


Рисунок 5 – Алгоритм лечения рецидивирующей и стероид-зависимой болезни минимальных изменений

В таблице 11 суммированы лечебные назначения и дозировки лекарственных средств для лечения болезни минимальных изменений, которые широко используются в нефрологической практике.

Таблица 11 – Лечение пациентов с болезнью минимальных изменений

Препарат	Дозировка	Ремиссия
Первый эпизод, лечение кортикостероидами: преднизолон	Доза: 1 мг/кг/сутки (макс.80 мг/сутки) ежедневно или 2 мг/кг (макс.120 мг/сутки) через день в течение минимум 4х недель, максимум до 16 недель. После достижения ремиссии снижение дозы до полной отмены в течение 24 недель	80-90%

<p>Первый эпизод и наличие противопоказаний для назначения кортикостероидов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклофосфамид - циклоспорин - такролимус 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2-2,5 мг/кг/сут. 8 недель; ➤ 3-5 мг/кг/сут. в два приема течения 1-2 лет; ➤ 0,05-0,1 мг/кг/сут. в два приема в течении 1-2 лет. 	<p>75%</p> <p>70-90%</p> <p>90%</p>
<p>Рецидив, стероид-зависимость:</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклофосфамидингибиторы кальциневрина (КНИ) - циклоспорин - такролимус 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2-2,5 мг/кг/сут. под контролем уровня лейкоцитов 8 – 12 недель; 12 недельный прием ассоциирован с меньшим количеством рецидивов при стероид-зависимой БМИ ➤ 3-5 мг/кг/сут. в два приема течения 1-2 лет; ➤ 0,05-0,1 мг/кг/сут. в два приема в течении 1-2 лет. <p>✓ Целевые концентрации (C_0 – до дачи очередной дозы препарата):</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклоспорин 150-200 нг/мл (125 – 166 нмоль/л) - такролимус 4-7 нг/мл (5 – 8,7 нмоль/л) <p>✓ После отмены стероидов снизить дозу ингибиторов кальциневрина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклоспорин <3 мг/кг - такролимус <0,05 мг/кг <p>✓ Постепенно снизить и отменить ингибиторы кальциневрина после, как минимум, 1 года лечения.</p> <p>✓ При наличии КНИ-зависимости снизить дозу препаратов до минимально возможных значений для поддержания ремиссии с обязательным контролем функции почек.</p>	<p>75%</p> <p>70-90%</p> <p>90%</p>

Ритуксимаб	✓ При развитии токсичности перейти на альтернативную терапию. <u>Индукция:</u> ➤ 375 мг/м ² 1 раз в неделю №4; ➤ 375 мг/м ² однократно, повторить через 1 неделю, если CD19 >5 мм ³ ; ➤ 1 г – разовая дозы. 2 дозы с интервалом 2 недели	70%
ММФ	<u>При рецидиве после индукции:</u> ➤ 375 мг/м ² разовая доза ➤ 1 г в/венно разовая доза 1000 мг x 2 раза в день Постепенно снизить дозу и отменить после, как минимум, 1 года лечения	

II.5 Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых

Фокальный и сегментарный гломерулосклероз – одно из распространенных заболеваний почек, причины которого, механизмы прогрессирования и подходы к лечению остаются противоречивыми и неясными. Основой диагностики фокальных и сегментарных изменений клубочков является нефробиопсия. Морфологический субстрат болезни больше относится к диспластическим и дистрофическим процессам, в связи с чем ФСГС включен в группу невоспалительных нефропатий.

«Первичный» фокальный и сегментарный склероз – это клинкоморфологический синдром, при котором при световой микроскопии ткани почки видны очаговые (фокальные) изменения участка клубочковых капилляров и мезангиума (сегментарные), при электронной микроскопии определяются диффузные уплотнения и отрывы ножек подоцитов, а клинические проявления характеризуются развитием нефротического синдрома со всеми его признаками. При этом никаких явных причин для развития ФСГС не имеется, что и указывает на первичный или идиопатический характер болезни. Современная классификация ФСГС делит это заболевание на несколько групп (рисунок 6).

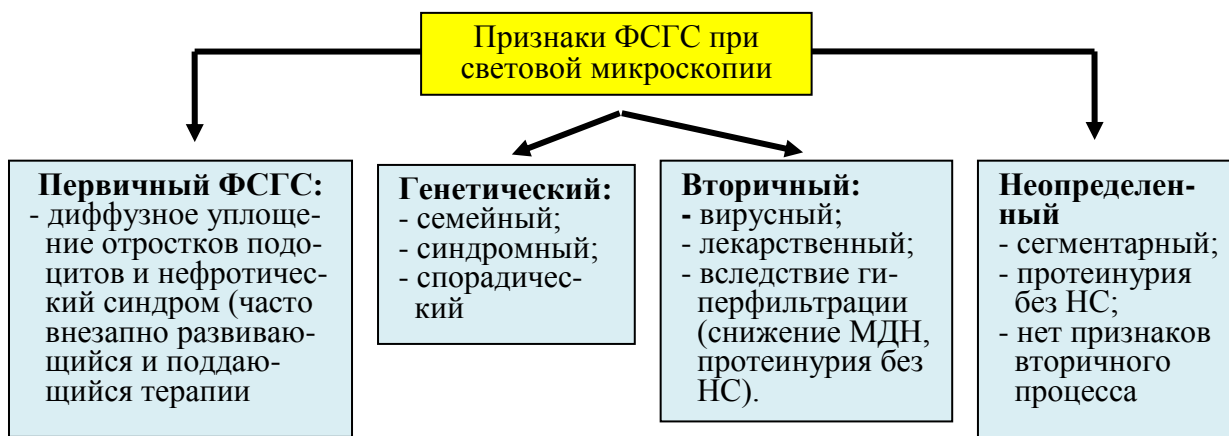


Рисунок 6. Классификация фокально-сегментарного гломерулосклероза

Хотя развитие НС связывается с циркуляцией в крови «фактора проницаемости» для базальной мембраны клубочков, сам этот фактор еще четко не определен. Этот гуморальный механизм нефропатии подтверждается возвратом ФСГС в почечный трансплантат, а его ремиссия может быть достигнута с помощью плазмафереза.

Иногда ФСГС развивается без пусковых причин, нефротический синдром отсутствует или не выражен, нет заметных изменений педикулов при электронной микроскопии, что отличает его от первичных форм. Такой вариант ФСГС принято называть неопределенным, однако это понятие ближе к вторичным формам. В таблице 12 указываются основные причины развития вторичного фокального и сегментарного гломерулосклероза, с которыми приходится сталкиваться в практической работе.

Таблица 12 – Основные причины вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза

Вторичные изменения эпителия клубочков	
Вирусные инфекции	- ВИЧ; - ЦМВ (возможно) - Парвовирусы В19, EBV, HCV (возможно); - Гемофагоцитарный синдром (возможно); - SARS-COV-2 (риск с генотипом APOL-1)
Лекарственные средства	- Антивирусные препараты; - mTOR ингибиторы, ингибиторы кальциневрина; - Антрациклины; - Героин; - НПВП; - Анаболики; - Интерферон.
Вторичные адаптивные изменения при клубочковой гипертензии	
Снижение массы действующих нефронов	- Рефлюкс-нефропатия; - Дисплазия почек;

	<ul style="list-style-type: none"> - Олигомеганефрония; - Серповидно клеточная болезнь; - ФСГС у пожилых лиц.
Нормальное количество нефронов	<ul style="list-style-type: none"> - Гломерулопатия при ожирении; - Первичные гломерулярные болезни; - Системные болезни (диабет, артериальная гипертензия).

Различие между двумя формами ФСГС можно определить по гистологической картине нефробиоптата, т.к. большинство морфологических признаков характерно для первичного процесса, хотя встречаются и атипичные проявления. С другой стороны, для первичного ФСГС характерно развитие нефротического синдрома (54-100% случаев), на что можно ориентироваться в практической работе. При этом отмечается внезапное увеличение протеинурии, что не характерно для вторичных форм. Рисунок 7 показывает возможность дифференциации видов ФСГС.

II.5.1 Дифференциальная диагностика первичного и вторичного ФСГС

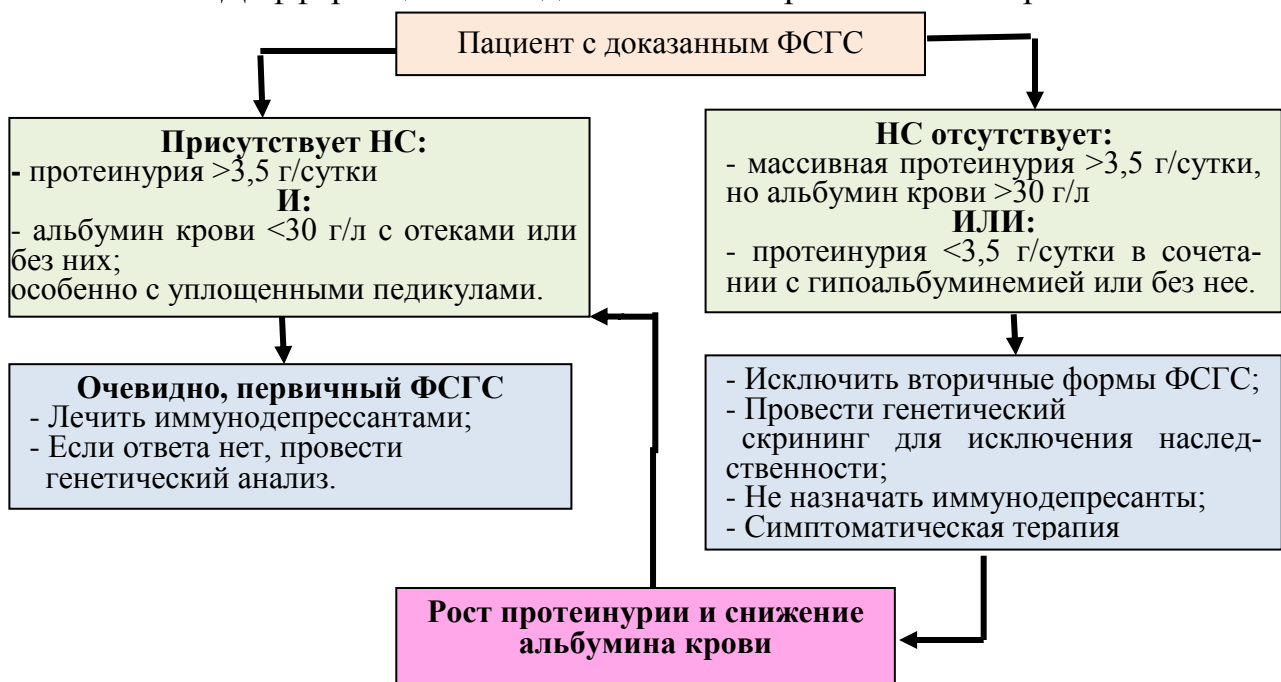


Рисунок 7 – Оценка пациента с ФСГС без признаков другой почечной патологии

II.5.2 Лечение вторичных и неопределенных форм ФСГС

Все пациенты с различными формами ФСГС и персистирующей протеинурией должны получать соответствующее лечение, направленное на восстановление структуры почечного фильтра и уменьшение потери белка с мочой. Эта терапия включает назначение блокаторов РААС, поддержание артериального давления на оптимальном и стабильном уровне, снижение потребления соли с пищей (см. I раздел).

Лица с вторичным ФСГС прежде всего должны лечить основное заболевание, в рамках которого развились почечные симптомы. В этих случаях нет необходимости, за редким исключением, использовать кортикостероидные гормоны или другие иммуносупрессивные препараты. Остается нерешенным вопрос лечения пациентов с протеинурией нефротического уровня, но без клинических признаков нефротического синдрома. Для оценки эффективности симптоматической терапии и возможности назначения иммуномодулирующей терапии у таких больных рекомендовано выполнять повторные нефробиопсии и на этом основании проводить соответствующую коррекцию лечения.

II.5.3 Лечение первичной формы ФСГС

Спонтанные ремиссии первичного ФСГС достаточно редки (около 20%), тем более, что абсолютное большинство пациентов этой группы изначально получают кортикостероидные гормоны в течение длительного времени. Пациенты с ФСГС и полным нефротическим синдромом имеют худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых он отсутствует. Так, по данным литературы, 10-летняя почечная выживаемость на фоне персистирующего НС составляет 57%, без него – 92%.

Что касается фармакологического лечения, то большинство авторов указывают на оптимальные результаты лечения с помощью глюкокортикоидов как у взрослых, так и у детей. Эти препараты относятся к средствам «первой линии», которые снижают риск смерти как от осложнений нефротического синдрома, так и от нарастания уремического синдрома. В таблице 13 описываются особенности лечения дебюта первичного ФСГС у взрослых пациентов.

Таблица 13 Начальное лечение первичного ФСГС

Лечение	Дозы и продолжительность терапии
Глюкокортикостероиды	<p>Стартовая доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ежедневная доза преднизолона 1 мг/кг (максимум 80 мг/сутки) или альтернативная 2 мг/кг (максимум 120 мг/сутки) через день.
	<p>Высокодозная терапия и длительность приема:</p> <ul style="list-style-type: none"> - продолжить высокую дозу (стартовую) преднизолона в течение 4 недель при полной ремиссии или до 16 недель при неполной; - у пациентов, не достигших ремиссии в течение 16 недель, не рекомендуется продолжение высокодозной терапии, особенно при появлении побочных эффектов стероидов.

Лечение	Дозы и продолжительность терапии
	<p>Ограничения стероидной терапии;</p> <ul style="list-style-type: none"> - при быстром достижении ремиссии, продолжить прием высокой дозы до 2 недель или до исчезновения протеинурии. Снижение преднизолона по 5 мг через 1-2 недели с общей продолжительностью лечения до 6 месяцев; - если в течение 12 недель получена частичная ремиссия продолжить прием высокой дозы до 16 недель. Затем снижать дозу преднизолона на 5 мг каждые 1-2 недели с общим курсом 6 месяцев; - при развитии стероид-резистентности или стероид-токсичности, доза преднизолона должна быть снижена с последующей отменой и назначена альтернативная иммуносупрессивная терапия.
Ингибиторы кальциневрина	<p>Стартовая доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Циклоспорин 3-5 мг/кг, в 2 приема или такролимус 0,05-0,1 мг/кг в 2 приема; - концентрация препарата должна регулярно контролироваться в крови, чтобы избежать нефротоксичности или недостаточного иммуносупрессивного эффекта; - целевой уровень циклоспорина в крови – 100-175 мкг/мл, такролимуса – 5-10 мкг/мл. <p>Продолжительность лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклоспорин и такролимус принимаются в указанных дозах до 12 месяцев при получении ответа на эту терапию. <p>Общая продолжительность приема ингибиторов кальциневрина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - при получении полной или частичной ремиссии препараты принимаются до 12 месяцев; - дозы циклоспорина и такролимуса в течении 6-12 месяцев могут быть снижены или отменены.

Таким образом, высокие дозы кортикостероидов назначаются на определенный срок: до полной ремиссии или до 16 недель, если она не достигается в короткие сроки. Только затем можно приступать к пошаговому снижению дозировки, вплоть до полной отмены. Общий курс лечения желательно ограничивать 6 месяцами, хотя у некоторых пациентов для поддержания ремиссии требуется прием минимальных доз стероидов до 1 года и дольше.

У пациентов с развитием стероидтоксичности или отсутствием ответа на терапию в течение 3 месяцев, показана конверсия на ингибиторы кальци-

неврина. При оценке результатов начального лечения пациентов с ФСГС следует пользоваться разграничением понятий «ремиссия», «рецидив» и др.

II.5.4 Определения понятий «ремиссия», «рецидив» «устойчивость» и «зависимость» при фокально-сегментарном гломерулосклерозе

Полная ремиссия: стойкое снижение протеинурии $<0,3$ г/сутки или соотношения Б/Кр мочи менее 30 мг/ммоль, стабильно нормальный уровень креатинина и альбумин сыворотки крови более 35 г/л.

Частичная ремиссия: снижение протеинурии до 0,3-0,5 г/сутки или Б/Кр мочи 30-350 мг/ммоль.

Рецидив: увеличение протеинурии более 3,5 г/сутки или Б/Кр мочи более 350 мг/ммоль после достижения полной или частичной ремиссии на фоне приема сниженной до 50% дозы стероидов.

Стероидная резистентность: персистирующая протеинурия $>3,5$ г/сутки или Б/Кр мочи >350 мг/ммоль со снижением дозы стероидов более 50% от 1 мг/кг ежедневно или от 2 мг/кг при приеме через день в течение 16-недельного лечения.

Частое рецидивирование: два и более рецидива в течение 6 месяцев (или четыре и больше в течение 12 месяцев).

Стероидная зависимость: рецидив заболевания во время лечения или в течение 2 недель после отмены кортикостероидов.

Зависимость от ингибиторов кальциневрина: рецидив во время снижения дозы или через 2 недели после полной отмены препаратов, принимаемых не менее 1 года.

У отдельных групп пациентов с ФСГС на фоне сахарного диабета, ожирения, психическими расстройствами, заболеваниями желудка и кишечника и др. лечение сразу начинается с ингибиторов кальциневрина, что наряду с симптоматическими средствами может давать хороший эффект. У некоторых из них допустима комбинация низких доз кортикостероидов с циклоспорином или азатиоприном, которые, по данным литературы, приводят к ремиссии в 80% и 85,7%, соответственно, по сравнению с 62,5% при монотерапии высокими дозами кортикостероидов.

Переход на ингибиторы кальциневрина требуется и у пациентов, резистентных к стероидной терапии, проводимой не менее 6 месяцев. При этом, по мнению различных авторов, такролимус может быть хорошей альтернативой циклоспоринолу, особенно в сочетании с низкими дозами кортикостероидов.

Следует отметить, что ремиссия при назначении ингибиторов кальциневрина развивается достаточно медленно, что объясняет необходимость продолжения их приема не менее 6-12 месяцев. При возможности выбора препаратов предпочтение следует отдавать такролимусу, обладающему меньшей токсичностью и побочными эффектами.

При лечении стероид-резистентных форм ФСГС или развитии стероид-токсичности в следует ориентироваться на дозы и сроки терапии, указанные в таблице 14.

Таблица 14 – Лечение стероид-резистентных форм первичного ФСГС

Лечение	Доза и продолжительность лечения
Ингибиторы кальциневрина	<p>Начальная доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки, разделенный на 2 приема <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки, разделенный на 2 приема <p>- Целевой уровень концентрации в крови (C₀ – до дачи очередной дозы препарата):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Циклоспорин – 100-175 нг/мл • Такролимус – 5-10 нг/мл <p>Продолжительность лечения для оценки эффекта:</p> <ul style="list-style-type: none"> - циклоспорин и такролимус в указанных дозах и концентрации в крови должны приниматься не менее 6 месяцев для оценки их эффективности. <p>Общая длительность приема ингибиторов кальциневрина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у пациентов с полной или частичной ремиссией циклоспорин и такролимус должны приниматься не менее 12 месяцев; - дозы циклоспорина и такролимуса могут быть снижены после 6-12 месяцев лечения при получении ремиссии; - решение об отмене циклоспорина и такролимуса принимается при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73м².
Непереносимость или противопоказания к назначению ингибиторов кальциневрина	<ul style="list-style-type: none"> - решение о назначении альтернативных средств: ММФ, высокие дозы дексаметазона, ритуксимаб, АКТГ; - лечение должно быть персонализировано с учетом возможностей, эффективности и безопасности каждого препарата; - пациенты должны проходить лечение в специализированном центре, имеющем опыт ведения пациентов с ФСГС и способным провести выбор альтернативных методов терапии.

II.6 Диагностика и лечение мембранозной нефропатии (МН)

Мембранозная нефропатия – невоспалительный гистопатологический процесс в почках, характеризующийся субэпителиальными и интрамембранозными отложениями иммунных комплексов и антител в базальной мембране клубочков с нарушением ее проницаемости для плазменного белка.

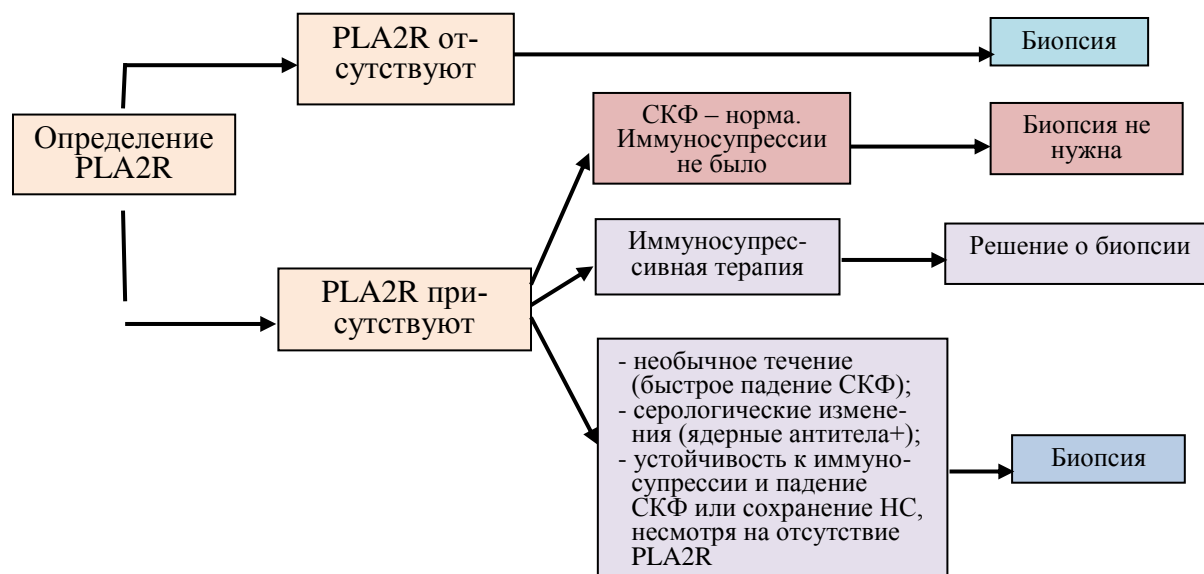


Рисунок 8. Решение о нефробиопсии при мембранозной нефропатии

Хотя пункционная нефробиопсия сохраняет свою ведущую роль в диагностике мембранозной нефропатии, но сейчас наличие нефротического синдрома, наряду с определением антител к рецептору фосфолипазы A₂ (PLA2R) позволяют устанавливать это первичное заболевание без морфологического исследования ткани почек. На рисунке 8 представлен алгоритм выбора решения о проведении нефробиопсии для дифференциальной диагностики первичного и вторичного мембранозного повреждения почек.

Таким образом, лишь лица с отрицательными антителами PLA2R должны подвергаться биопсии в обязательном порядке, у остальных диагнозы без морфологии и начинается обоснованная терапия первичной МН.

Чаще болеют лица в возрасте старше 40 лет, хотя может встретиться и у более молодых. Характерными признаками МН является нефротический синдром (80%), причем в отличие от нефропатии с минимальными изменениями протеинурия носит неселективный характер, сопровождается выраженными нарушениями липидного обмена. Известную опасность представляют тромботические осложнения (в том числе, тромбоз почечных вен), достигающие 20-30% случаев.

У пациентов с клиническими и лабораторными признаками мембранозной нефропатии, с учетом преобладания нефротического синдрома, наличия гиперлипидемии, должен оцениваться риск потери почечной функции вследствие токсичности белка в первичной моче, нарушений микроциркуляции и нестабильной центральной гемодинамики. Критерии риска осложнений и потери функции почек представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Критерии риска прогрессирования мембранозной нефропатии

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<p>- нормальная СКФ, протеинурия <3,5 г/сутки, альбумин крови >30 г/л</p> <p>ИЛИ</p> <p>- нормальная СКФ, протеинурия <3,5 г/сутки или снижение более 50% после 6-месячного лечения иАПФ/бРА2</p>	<p>- нормальная СКФ, протеинурия >3,5 г/сутки и нет снижения после 6-месячного приема иАПФ/бРА2</p> <p>И</p> <p>- нет критериев высокого риска</p>	<p>- СКФ <60 мл/мин / 1,73м² и/или протеинурия >8 г/сутки в течение 6 месяцев и больше</p> <p>ИЛИ</p> <p>- нормальная СКФ, протеинурия >3,5 г/сутки и нет снижения на 50% после 6-месячного приема иАПФ/бРА2</p> <p>И</p> <p>наличие хотя бы одного:</p> <p>- альбумин крови <25 г/л</p> <p>- PLA2R >50 RU/мл;</p> <p>- α₁-микроглобулин мочи >40 мкг/мин;</p> <p>- IgG мочи >1 мкг/мин;</p> <p>- β₂-микроглобулин мочи >250 мг/сутки</p>	<p>- угрожающий жизни нефротический синдром</p> <p>ИЛИ</p> <p>- быстрое и необъяснимое снижение функции почек</p>

Поскольку спонтанная ремиссия при первичной мембранозной нефропатии возможна, а назначение иммунодепрессантов может давать отрицательный эффект, оценка риска неблагоприятного течения заболевания представляет актуальную задачу для врача. В этой связи у пациентов с низким риском ухудшения функции почек предпочтительно в течение 6 месяцев проводить активную антипротеинурическую (симптоматическую) терапию и контролировать активность процесса.

Сохранение массивной протеинурии, отсутствие снижения уровня PLA2R могут потребовать пересмотра тактики лечения еще до наступления 6 месяцев. У таких пациентов, особенно при раннем снижении функции почек и тяжелом НС, потребуются назначение иммунодепрессантов в попытке остановить процесс и улучшить функциональное состояние почек.

Данные литературы показали, что антипротеинурическая (симптоматическая) терапия в течение 6 месяцев приводит к снижению протеинурии <4 г/сутки и ремиссии у 45% пациентов, а остальные нуждаются в более активном лечении и имеют худший прогноз для выздоровления.

II.6.1 Лечение мембранозной нефропатии

Как уже указывалось выше пациенты с низким риском прогрессирования болезни и нарушения функции почек должны получать симптоматическую терапию, направленную на снижение потери белка, сохранение онкотического давления крови и, в целом, центральной гемодинамики. На рисунке 9 представлен алгоритм определения тактики лечения в зависимости от риска нарушения функции почек.

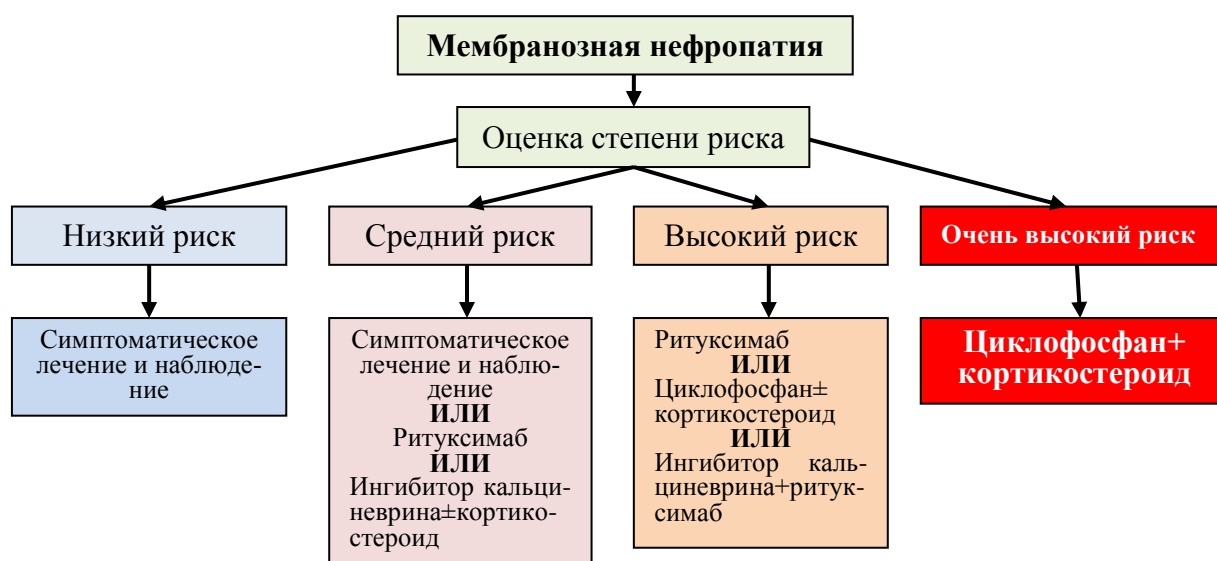


Рисунок 9. Лечение мембранозной нефропатии в зависимости от степени риска

Вполне естественно, что курс лечения антипротеинурическими препаратами комбинируется с назначением мочегонных средств при выраженной гипергидратации, антикоагулянтов при угрозе тромбозных осложнений, антиагрегантов для сохранения микроциркуляции и других препаратов, особенности которых представлены в разделе I.

Что касается пациентов, имеющих хотя бы один фактор риска, лечение должно начинаться с ритуксимаба или циклофосфана; возможно комбинирование их с альтернирующим приемом кортикостероидов минимум в течение

6 месяцев. В таблице 16 представлены режимы лечения сочетанием современных иммуносупрессоров у лиц с МН.

Таблица 16 – Стандартные дозы иммунодепрессивных препаратов при МН

Циклофосфан	- метилпреднизолон 1 г в/в в день. 3 дня подряд- 1-й, 3-й и 5-й месяцы; - преднизолон 0,5 мг/кг/сутки в 1-й,3-й и 5-й месяцы; - циклофосфамид 2,5 мг/кг/сутки внутрь в 2-й, 4-й и 6-й месяцы.
Ритуксимаб	- ритуксимаб 1 г в/в вводится дважды через 2 недели; - ритуксимаб 350 мг/м ² дается 1-4 раза с недельным интервалом.
Такролимус	- такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сутки с целевой концентрацией в крови 3-8 нг/мл в течение 12 месяцев.
Циклоспорин	- циклоспорин 3-5 мг/кг/сутки с целевой концентрацией 125-225 нг/мл продолжительностью до 12 месяцев

Такая активная тактика лечения осложненной мембранозной терапии имеет важное значение для предотвращения развития и прогрессирования почечной недостаточности, снижения угрозы осложнений нефротического синдрома. Выбор конкретного лекарственного препарата зависит от характеристики пациента, переносимости лечения, развития осложнений в период их приема. Иммунологический мониторинг стартовой терапии у пациентов с мембранозной нефропатией представлен на рисунке 10.

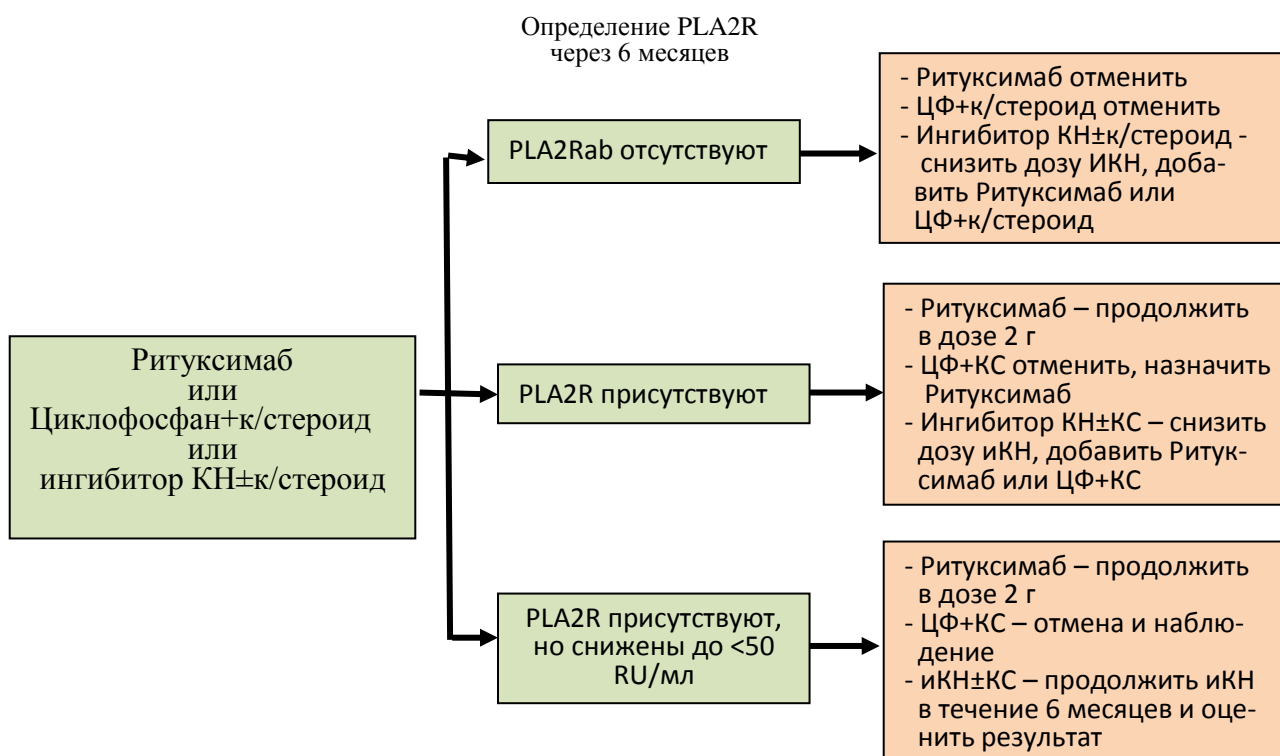


Рисунок 10. Алгоритм лечения первичной мембранозной нефропатии

Оптимальный лечебный эффект ритуксимаба и ингибиторов кальциневрина делают их применение для начального лечения МН предпочтительней по сравнению с циклофосфаном из-за меньшей частоты опасных осложнений и лучшей переносимости длительной терапии в целом.

С другой стороны, высокая частота рецидива после монотерапии ингибиторами кальциневрина ограничивают их назначение пациентам со средним риском прогрессирования почечного процесса. Противоопухолевые средства, антиметаболиты, алкилирующие агенты (циклофосфан, азатиоприн, хлорамбуцил) не только способны вызывать ремиссию, но, что более важно, снижать риск прогрессирующего падения функции почек. Опасность их длительного приема связана с токсическими эффектами на костный мозг и инфекционными осложнениями, поэтому они чаще рекомендуются для короткого лечения пациентов с высокой степенью риска.

Существуют определенные противоречия в отношении лечения первого рецидива мембранозной нефропатии после длительного курса начальной терапии. На рисунке 10 представлен рекомендованный KDIGO (2021) алгоритм лечения возврата заболевания со всеми его признаками.

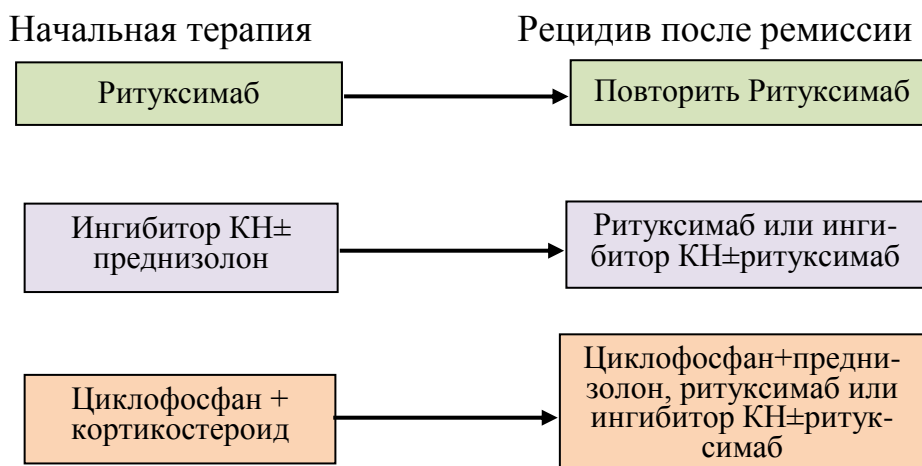


Рисунок 10. Лечение первого рецидива мембранозной нефропатии

Еще больше вопросов возникает при упорном характере заболевания и резистентности к любому варианту патогенетической терапии. На рисунке 11 представлен возможный алгоритм такой терапии, дающий определенные надежды на достижение хотя бы неполной ремиссии.

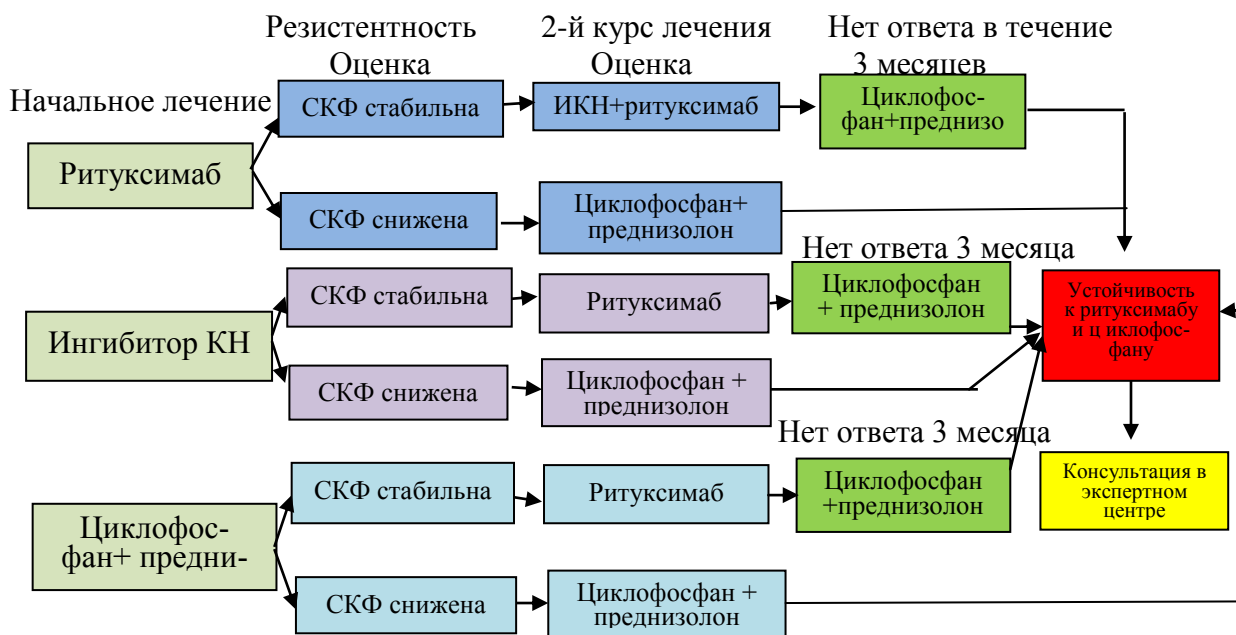


Рисунок 11. Алгоритм лечения резистентной мембранозной терапии

В последнее время стали обсуждаться перспективы применения адренкортикотропных гормонов (Синактен Депо) для лечения устойчивых форм мембранозной нефропатии. Однако, еще нет убедительных данных как действует АКТГ: современная гипотеза объясняет это активацией рецептора меланокортина подоцитов со снижением окислительного стресса.

Вопросы лечения вторичных форм мембранозной нефропатии остаются сложными и неопределенными, учитывая широкий перечень заболеваний, осложняющихся поражением почек этим процессом (таблица 17).

Таблица 17 – Основные причины вторичной мембранозной нефропатии

Заболевание	Нозологическая форма
Инфекции	Гепатиты В и С, малярия, сифилис, проказа
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миастения, дерматомиозит, саркоидоз, тиреоидит Хасимото и др.
Злокачественные опухоли	Карциномы (легких, кишечника и др.), меланома, лейкемии, неходжкинская лимфома и др.
Лекарственные препараты	Пеницилламин, неорганическое золото, препараты ртути, иАПФ, НПВП и др.
Смешанные	Серповидно-клеточная анемия, синдром Фанкони, сахарный диабет и др.

При всех вторичных нефропатиях терапия направлена на основное заболевание наряду с приемом симптоматических средств, а активное лечение как при первичной идиопатической МН неприменимо и даже опасно. Сум-

мируя вышесказанное можно рекомендовать включать в симптоматическую терапию:

- компенсацию потери белка диетой и инфузиями альбумина;
- ограничение потребления натрия;
- прием диуретиков;
- назначение антикоагулянтов и антиагрегантов;
- липолитические средства;
- иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину 2;
- иммуномодуляторы.

Факторы, которые следует учитывать для понимания обоснованности терапии при МН: 1) МН – это аутоиммунное заболевание, опосредованное депозитами антител IgG, C5b-9 и иммунными комплексами; 2) протеинурия при МН может персистировать в течение недель и месяцев после прекращения формирования иммунных депозитов; 3) многие пациенты с МН и нефротическим синдромом не имеют активного иммунного процесса в почках с необходимостью иммуносупрессии; 4) имеется много пациентов с нефротическим синдромом легкой степени, у которых никогда не будет прогрессирования. В этой связи большим вопросом при мембранозной нефропатии является не столько **КАК** лечить, сколько **КОГО** лечить?

Как уже говорилось выше, лечить иммуносупрессивными препаратами тех пациентов, у которых имеется тяжелый нефротический синдром, **И**:

- слабое снижение протеинурии через 6 месяцев симптоматической терапии;
- тяжелая, инвалидизирующая или угрожающая жизни симптоматика нефротического синдрома;
- повышение креатинина сыворотки крови не более чем на 30% на фоне симптоматической терапии и СКФ выше 30 мл/мин/1,73м² при отсутствии других причин падения функции почек.

Не лечить иммуносупрессорами пациентов с протеинурией <3,5 г/сутки, креатинином сыворотки крови >400 мкмоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73м².

II.7. Диагностика и лечение первичных воспалительных гломерулонефритов

Воспалительный характер поражения почечной паренхимы обусловлен тремя главными процессами: депонированием (отложением) иммунных компонентов в различных структурах нефрона и интерстиция, последующей инфильтрацией этих мест воспалительными клетками (тромбоциты, нейтрофи-

лы, макрофаги, фибробласты и др.) и пролиферацией собственно почечных клеток (эндотелиальных, эпителиальных, дендритных). В зависимости от выраженности этих процессов и протекает аутоиммунное воспаление почек с разными клиническими и лабораторными проявлениями.

Выделяют две основные группы гломерулонефритов (мезангиопролиферативные и мембранопротиферативные), каждая из которых включает различные морфологические типы и клинические формы. В любом случае, по современным понятиям, обе группы гломерулонефритов – это следствие многофакторной стимуляции иммунной системы, которая приводит, в первую очередь, к воспалению клубочка, а, в последующем, и других структур почечной паренхимы.

Хотя основой диагностики является морфологическое исследование почечной ткани, что неоднократно подчеркивалось, но и клиническая классификация не потеряла своего значения. При этом выделяют:

- А. Острые гломерулонефриты
- Б. Злокачественные (быстро прогрессирующие) гломерулонефриты.
- В. Хронические гломерулонефриты:
 - латентная форма;
 - гематурическая форма;
 - нефротическая форма;
 - гипертоническая форма;
 - смешанные формы.

Острые постинфекционные (как первичные, так и вторичные) гломерулонефриты были уже представлены (раздел II.2) выше. В этой главе мы будем говорить, в основном, о хронических первичных и вторичных гломерулярных заболеваниях, особенностях их диагностики и лечения.

Попытки связать напрямую тип морфологических изменений паренхимы почек с определенной клинической и лабораторной картиной успехом не увенчались. При одних и тех же структурных проявлениях можно наблюдать различную манифестацию болезней и это создает определенную сложность в выработке тактики терапии, где требуется учет всех деталей начала и развития процесса.

Тем не менее, опыт показывает, что группа мезангиопротиферативных гломерулонефритов чаще проявляется гематурическим синдромом и имеет более благоприятное течение, которое реже требует интенсивной иммуносупрессивной терапии. Мембранопротиферативные гломерулонефриты (мезангиокапиллярный, болезнь плотных депозитов и смешанные типы) протекают более агрессивно, чаще в виде нефритического и/или нефротического син-

дрома, имеют худший прогноз и, как правило, требуют более сложного комбинированного и длительного патогенетического лечения.

II.8. Диагностика и лечение иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N)

IgA-нефропатия (болезнь Берже) является наиболее распространенной формой первичной гломерулярной патологии, характеризующейся длительным течением и относительно редким нарушением функции почек. В большинстве случаев, по крайней мере, на ранних стадиях, заболевание протекает латентно, отличается медленным прогрессированием. Так, по данным литературы, лишь у 25-30% пациентов почечная недостаточность появляется через 20-25 лет, что, по сравнению с другими типами гломерулопатий выглядит благоприятно.

Депозиты IgA в клубочке вызывают пролиферацию мезангиальных клеток различной выраженности, расширение центрального мезангиального матрикса, сопровождаются незначительной протеинурией и диапедезом эритроцитов из капилляров клубочков в мочевое пространство, появлением в моче измененных (дисморфных) эритроцитов и эритроцитарных цилиндров, что позволяет отнести это заболевание к гематурическим формам.

II.8.1 Особенности диагностики IgA-нефропатии

Диагностика идиопатической IgA-нефропатии должна включать:

- ✓ оценку характерных клинических проявлений болезни – микро- и макрогематурия, следовая протеинурия, отсутствие стойкой артериальной гипертензии и сохранную функцию почек;
- ✓ морфологическое исследование (световая микроскопия и иммуноморфология биоптата почки);
- ✓ оценку клеточных изменений в почках в соответствии с Оксфордской классификацией MEST-C (М-мезангиальные клетки, Е-эндотелиальные клетки, S-сегментарный склероз, Т-тубулярная атрофия и С-наличие полулуний);
- ✓ специфических биомаркеров в сыворотке крови и моче для диагностики IgA-нефропатии не существует.

Классический вариант болезни Берже представлен мезангиопролиферативным гломерулонефритом, хотя встречаются и другие редкие типы повреждения, связанные с депозитами IgA:

- при световой микроскопии определяются незначительные изменения (минимальный склероз мезангиума);
- фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит;

- полулунный гломерулонефрит;
- вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Оксфордская классификация IgA-нефропатии или MEST, изначально была предложена в 2009 году и состояла из 4-х параметров. В 2017 г был добавлен еще один параметр – полулуния и классификация трансформировалась в шкалу MEST-C. Она включает 5 параметров, оцениваемых в баллах для определения прогноза заболевания, решения о методе терапии и включает следующие критерии:

✓ M – мезангиальная гиперклеточность определяется, как наличие более

4-х мезангиальных клеток в любой мезангиальной области клубочка:

M0 – мезангиальная гиперклеточность встречается у менее 50% клубочков.

M1 – мезангиальная гиперклеточность встречается у более 50% клубочков

✓ E – эндокапиллярная пролиферация, определяется как гиперклеточность в просвете капилляра:

E0 – отсутствует

E1 – присутствует

✓ S – сегментарный гломерулосклероз, определяется как адгезия или склероз части капиллярных петель клубочка, но не всего клубочка:

S0 – отсутствие сегментарного склероза

S1 – присутствие сегментарного склероза хотя бы в одном клубочке

✓ T – тубулярная атрофия /фиброз интерстиция, определяется, как процент площади коркового слоя, в котором встречаются вышеуказанные изменения:

T0 – 0-25%

T1 – 26-50%

T2 – свыше 50%

✓ C – наличие полулуний:

C0 – отсутствуют

C1 – полулуние занимает менее $\frac{1}{4}$ окружности клубочка

C2 – полулуние занимает более $\frac{1}{4}$ окружности клубочка

Исходя из данной классификации, чем больше баллов выявляется при анализе нефробиоптата, тем выше риск прогрессирования патологического процесса и достижения тХПН.

Клиническое значение MEST-C:

- ✓ M1 – имеет худший исход, чем M0
- ✓ E1 – худшая почечная выживаемость у пациентов без иммуносупрессии и улучшенная почечная выживаемость у пациентов на иммуносупрессии
- ✓ S1 – предиктор неблагоприятного исхода
- ✓ T – сильный предиктор неблагоприятного исхода
- ✓ C1 – предиктор неблагоприятного исхода, если пациент не получает иммуносупрессии, и не является предиктором неблагоприятного прогноза, если пациент получает иммуносупрессию.
- ✓ C-2 – предиктор неблагоприятного прогноза, не смотря на применение иммуносупрессии.

Другие неблагоприятные признаки плохой почечной выживаемости включают в себя:

- ✓ Высокий уровень креатинина (> 120 мкмоль/л) на момент постановки диагноза.
- ✓ АГ (диастолическое давление > 95 мм рт ст или необходимость в приеме антигипертензивной терапии).
- ✓ Протеинурия: 56% почечная выживаемость ассоциирована с протеинурией менее < 1 г/сут и лишь 7% почечная выживаемость с протеинурией $> 3,5$ г/сут.
- ✓ Обширный интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия при нефробиопсии.
- ✓ Выявление свечения нефробиоптата с C4d.

Клинические проявления IgA-нефропатии представлены следующими признаками:

- бессимптомная рецидивирующая макрогематурия – 50-60%, причем в отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита макрогематурия появляется не на 10-14 день после инфекции, а на 1-2 день после ее начала;
- стойкая микрогематурия в сочетании с инфекцией верхних дыхательных путей (фарингит) – 20%;
- нефротический синдром – 10%;
- артериальной гипертензии, как правило, нет.

Опасность этого типа хронического гломерулонефрита состоит в том, что как начало, так и последующее течение болезни характеризуется нечеткими признаками (макрогематурия может быть единичным проявлением), на

которые пациент внимания не обращает, а обращается за помощью только при появлении уремии или иных осложнений. Вот почему ранней диагностике и началу своевременной терапии должно уделяться большое внимание.

II.8.2 Лечение первичной IgA-нефропатии

Решение о выборе тактики лечения пациентов с болезнью Берже должно основываться на учете различных факторов течения IgA-нефропатии. Общие рекомендации у всех касаются изменения образа жизни – ограничения приема натрия, прекращение курения, снижение избыточной массы тела и повышения физической активности. Основная группа пациентов, с учетом не выраженности симптоматики, нормальной функции почек и неосложненным течением должны получать симптоматическую терапию в соответствии с рекомендациями KDGO (2021), представленными на рисунке 12.

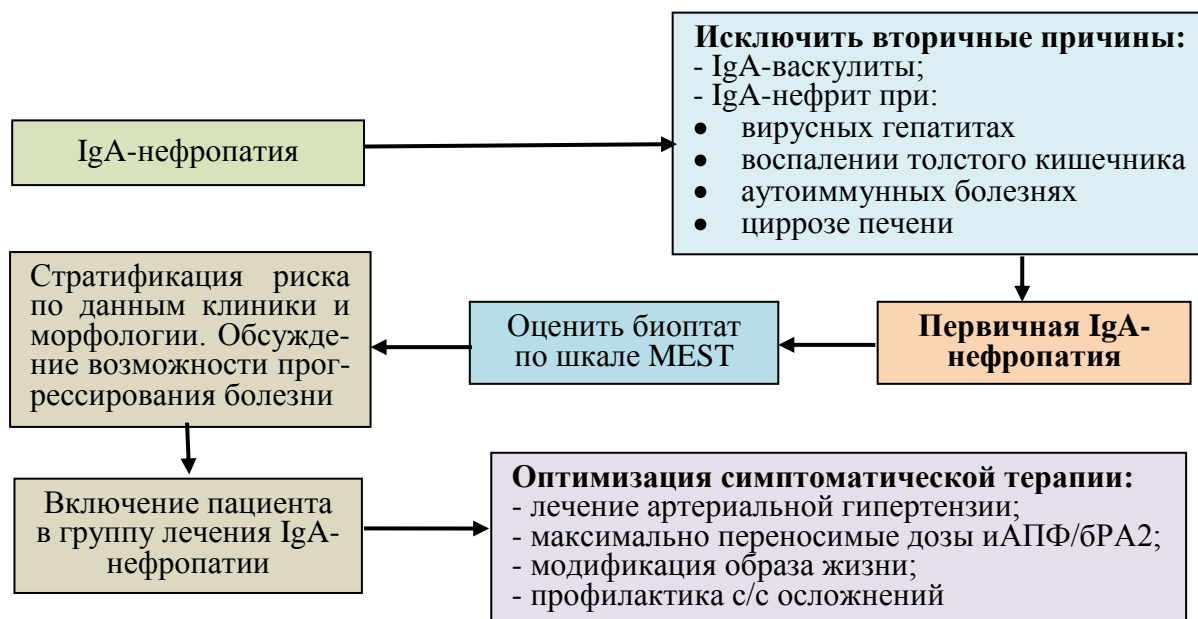


Рисунок 12. Алгоритм выбора лечения IgA-нефропатии

Большинство рекомендаций по лечению болезни Берже указывают, что поскольку артериальная гипертензия и протеинурия при этой патологии являются основными факторами риска прогрессирования ХБП, то назначение лекарственных препаратов с двойным механизмом действия, к которым относятся блокаторы РААС, является наиболее оправданным. При этом оптимальным сроком лечения является период 6 месяцев, после которого следует повторно оценить результат и рассмотреть вопрос об отмене препаратов или продолжении их приема. Двойная блокада этой системы сочетанием иАПФ и

БРА2, по данным последних исследований, не имеет преимуществ, а наоборот, опасна угрозой развития ишемического ОПП.

По сравнению с некоторыми другими гломерулярными болезнями IgA-нефропатия отличается редкими эпизодами обострения и медленным течением на фоне курсовой или непрерывной длительной симптоматической терапии. С другой стороны, тяжелая артериальная гипертензия и рост протеинурии свыше 1 г/сутки указывают на неблагоприятное развитие болезни и риск появления или прогрессирования почечной недостаточности.

Критериями риска неблагоприятного течения IgA-нефропатии и назначения иммунодепрессивной терапии являются:

- ✓ протеинурия $>0,75$ -1 г/сутки несмотря на симптоматическую терапию свыше 3 месяцев;
- ✓ дополнительными признаками активности воспаления могут служить известные маркеры крови – СОЭ, СРБ, дифиниламиновая проба и др.
- ✓ иммуносупрессия назначается у пациентов с высоким риском прогрессирования и протеинурией свыше 1-1,5 г/сутки несмотря на 6-месячный курс симптоматического лечения;
- ✓ для лечения выбираются иммуносупрессивные препараты с минимальными побочными эффектами, особенно у пациентов со снижением СКФ <50 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$;
- ✓ наличие полулуний является дополнительным критерием активности и необходимости интенсификации лечения;

Наличие указанных признаков неблагоприятного течения IgA-нефропатии после 3-месячного приема симптоматических нефропротективных средств служит основанием для рассмотрения вопроса о повторной нефробиопсии и/или назначении одной из схем патогенетической иммунодепрессивной терапии.

Увеличение зон воспаления и склероза, появление клеточных и, особенно, фиброзных полулуний при повторной нефробиопсии однозначно требует начала иммунодепрессивной терапии, с выбором препарата с наименьшей токсичностью. Предпочтение отдается пульс-терапии метилпреднизолоном до 1-1,5 г в течение 2-4 дней, с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в стандартной дозе 1 мг/кг в сутки при ежедневном приеме или 2 мг/кг в сутки при приеме через день.

Продолжительность приема препарата в таком режиме не превышает 1-2 месяца и зависит также от ответа на проводимую терапию. Следует соответствовать дозе и длительности приема стероидов для предотвращения рецидива заболевания. Поддерживающие дозы кортикостероидов принимаются

до 6-8 месяцев, после чего, опять в зависимости от результата принимается решение об полной отмене или конверсии на иные препараты. На рисунке 13 представлены особенности тактики при лечении пациентов с IgA-нефропатией при высоком риске прогрессирования.

Хотя кортикостероиды остаются основным средством для лечения осложненных форм IgA-нефропатии, но клинический и лабораторный эффект достигается не всегда. В этой связи приходится использовать другие средства для получения стойкого и более выраженного ответа на альтернативную терапию. Среди этих лекарственных средств следует отметить микофенолата мофетил, гидроксихлорохин, ритуксимаб, хотя добиться быстрой и стойкой ремиссии при их приеме не всегда удается. По мнению большинства специалистов, для лечения IgA-нефропатии цитостатики и ингибиторы кальциневрина применяться не должны.

В середине 90-х годов было отмечено, что ω -3-жирные кислоты препятствуют активизации цитокинов и эйкозаноидов, которые вырабатываются в ответ на отложение IgA в клубочках. В этой связи считается полезным рекомендовать длительный прием чистого рыбьего жира внутрь, однако четкой дозировки до сих пор не существует. Из препаратов последней генерации, содержащих ω -3-жирные кислоты, можно рекомендовать Эйконол в дозе 150 мг 3 раза в день, Омакор в капсулах по 100 мг 2 раза в день и Омекорд в капсулах по 500 мг 3-4 раза в день во время еды.

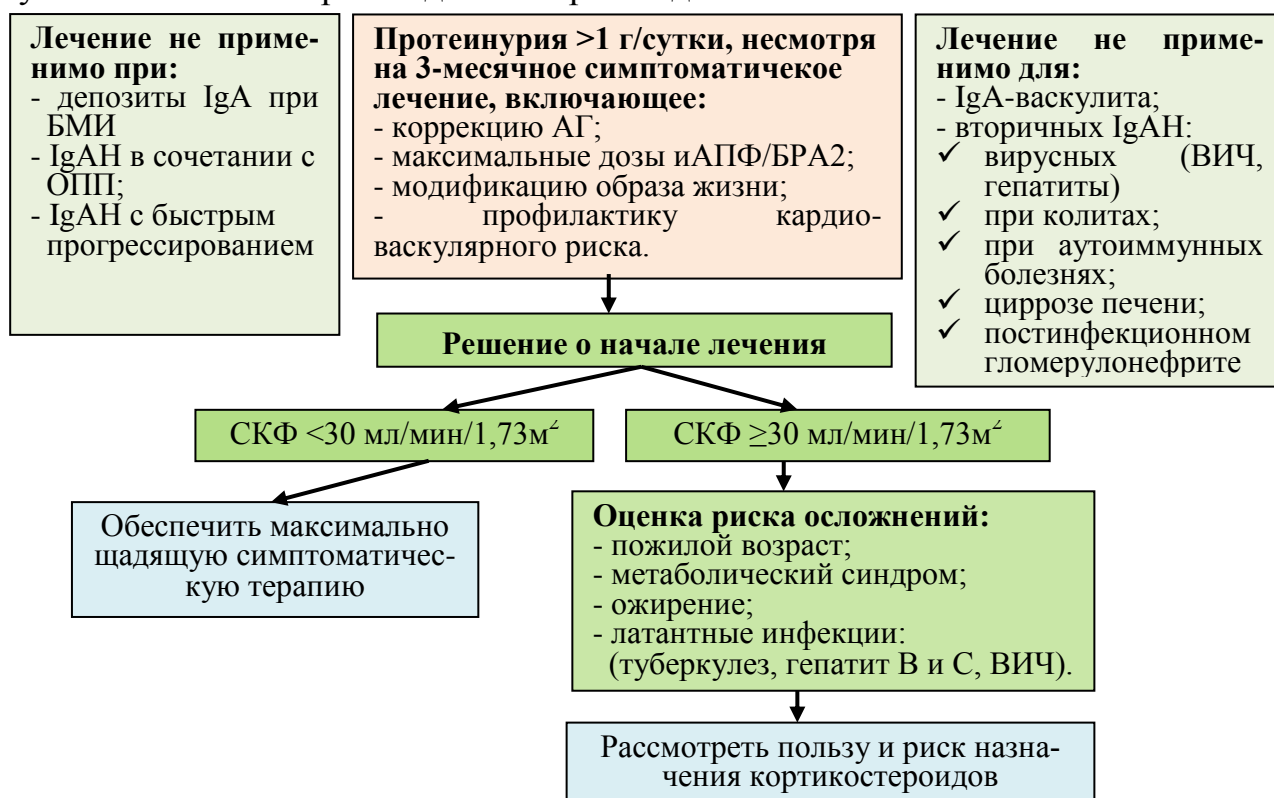


Рисунок 13. Лечение пациентов с IgA-нефропатией при высоком риске прогрессирования

Учитывая существующую прямую связь обострения IgA-нефропатии с инфекцией носоглотки, во всех случаях требуется рассмотрение вопроса о лечении острого и хронического тонзиллита, вплоть до тонзилэктомии, что может привести к полной ликвидации почечной патологии.

У отдельных пациентов с быстро прогрессирующим мезангиопролиферативным гломерулонефритом и депозитами IgA в клубочках необходимо исключать другие варианты болезни (системные васкулиты, анти-ГБМ и др.) и при их подтверждении проводить соответствующую терапию с привлечением цитостатиков, моноклональных антител и даже плазмафереза.

II.9. Диагностика и лечение мембранопролиферативных гломерулонефритов (МПГН)

Мембранопролиферативный гломерулонефрит – гистопатологический воспалительный процесс в почках, характеризующийся пролиферацией мезангиоцитов, утолщением стенок капилляров из-за отложения в них иммунных депозитов, двойным контуром базальных мембран клубочков. Клинические проявления МПГН неспецифичны – от минимального мочевого синдрома (в дебюте) до тяжелого нефротического или нефритического синдрома и быстрого прогрессирования до терминальной стадии ХБП.

II.9.1 Особенности диагностики МПГН

Гистологические изменения, выявляющиеся при МПГН, представлены тремя типами:

- МПГН I типа (мезангиокапиллярный нефрит) – характеризуется субэндотелиальными и мезангиальными электронно-плотными депозитами, состоящими из иммуноглобулина G и C3 компонента;
- МПГН II типа (болезнь плотных депозитов) – характеризуется интрамембранозными депозитами, состоящими преимущественно из C3 компонента в виде линейных отложений;
- МПГН III типа (смешанные формы) – характеризуется наличием как субэпителиальных, так и субэндотелиальных депозитов IgG и C3 в виде «шипиков».

Хотя природа МПГН не полностью понятна, но повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у половины пациентов и снижение компонента у большинства указывают на активный длительно существующий иммунный характер воспаления, при котором вследствие активации компонента происходит разрушение тромбоцитов с высвобождением провоспалительных цитокинов и лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы почек.

На основе широко применяемой иммуноморфологии выделяют подгруппу с отрицательной иммунофлуоресценцией, комплемент доминантную и иммуноглобулин доминантную группы.

Начиная с 2010 г. в литературе стали описывать новый морфологический тип гломерулонефрита, (получивший название С3-гломерулонефрит), стоящий на стыке I и II типов МПГН. Он включает незначительную пролиферацию, редкие плотные депозиты в базальной мембране клубочковых капилляров и отложения С3 фракции комплемента вдоль стенок гломерулярных капилляров при отсутствии других депозитов. Клиника его отличается полиморфизмом и неэффективностью обычной терапии (стероиды, цитостатики, ММФ, плазмообмен). В таблице 18 показаны иммунологические причины развития МПГН.

Таблица 18 – Причины мембранопрролиферативных гломерулонефритов

<p>Иммуноглобулин/иммунокомплекс – опосредованный вариант</p>	<p>Отложение иммунных комплексов как результат инфекций:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вирусных: гепатиты В и С (включая криоглобулины); - бактериальных: эндокардиты, инфекции катетеров и сосудистых протезов, абсцессы, менингиты; - простейших: малярия, шистосоматоз, микоплазма и др. <p>Отложение иммунных комплексов как результат аутоиммунных болезней:</p> <ul style="list-style-type: none"> - системная красная волчанка; - синдром Шегрена; - ревматоидный артрит; - другие болезни соединительной ткани. <p>Отложение моноклональных Ig как результат моноклональной гаммапатии при болезнях крови.</p> <p>Фибриллярные гломерулонефриты</p> <p>Идиопатические</p> <ul style="list-style-type: none"> - не одно из вышеперечисленных состояний
<p>Комплемент-опосредованный вариант</p>	<p>С3 гломерулонефрит и С3 болезнь плотных депозитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - мутация генов, кодирующих белки-регуляторы комплемента: CFH, CFI, CFHR5; - мутация генов факторов комплемента: С3 - антитела к факторам комплемента: нефритические факторы С3, С4, С5 - антитела к белкам-регуляторам комплемента: CFH, CFI, CFB; <p>С4 гломерулонефрит и С4 болезнь плотных депозитов:</p>

Мембранопротери- феративные при- знаки без иммун- ных депозитов	<ul style="list-style-type: none"> - после перенесенного ГУС/ТТП; - антифосфолипидный синдром; - РОEMS синдром; - радиационный нефрит; - лекарственная ГМА; - нефропатия после трансплантации костного мозга; - дисфибриногемия; - дефицит антитрипсина серповидно-клеточная анемия и полицитемия.
--	--

Из приведенной выше таблицы видно многообразие различных форм и признаков МПГН, которые создают проблему для оценки течения почечного воспаления и выбора оптимальной тактики лечения. Для диагностики МПГН требуется, прежде всего, исключить многочисленные вторичные формы поражения почек, особенно специфические инфекции, аутоиммунные заболевания, способные вызывать нетипичные поражения внутренних органов, включая почки.

Неоценимую помощь в диагностике различных типов МПГН оказывают гематологические и серологические (иммунологические) исследования сыворотки крови, требующие учета особенностей клеточного состава крови, наличия ЦИК, уровня фракций комплемента, антител и др. Завершающим и наиболее важным этапом диагностики является морфологический анализ почечного биоптата с использованием световой, флуоресцентной и электронной микроскопии. Алгоритм оценки морфологических изменений ткани почки представлен на рисунке 14.

Клинико-лабораторные признаки МПГН включают:

- низкий уровень С3, С4, С5 комплемента и высокое содержание в крови ЦИК (гипокомплементарный нефрит);
- возраст пациентов (в 70% случаев МПГН возникает между 18 и 30 годами);
- нефротический синдром преобладает при I типе МПГН;
- у 20% болезнь начинается с нефритического синдрома и может указывать на возможность II типа МПГН;
- у 30% больных заболевание начинается с бессимптомной протеинурии.

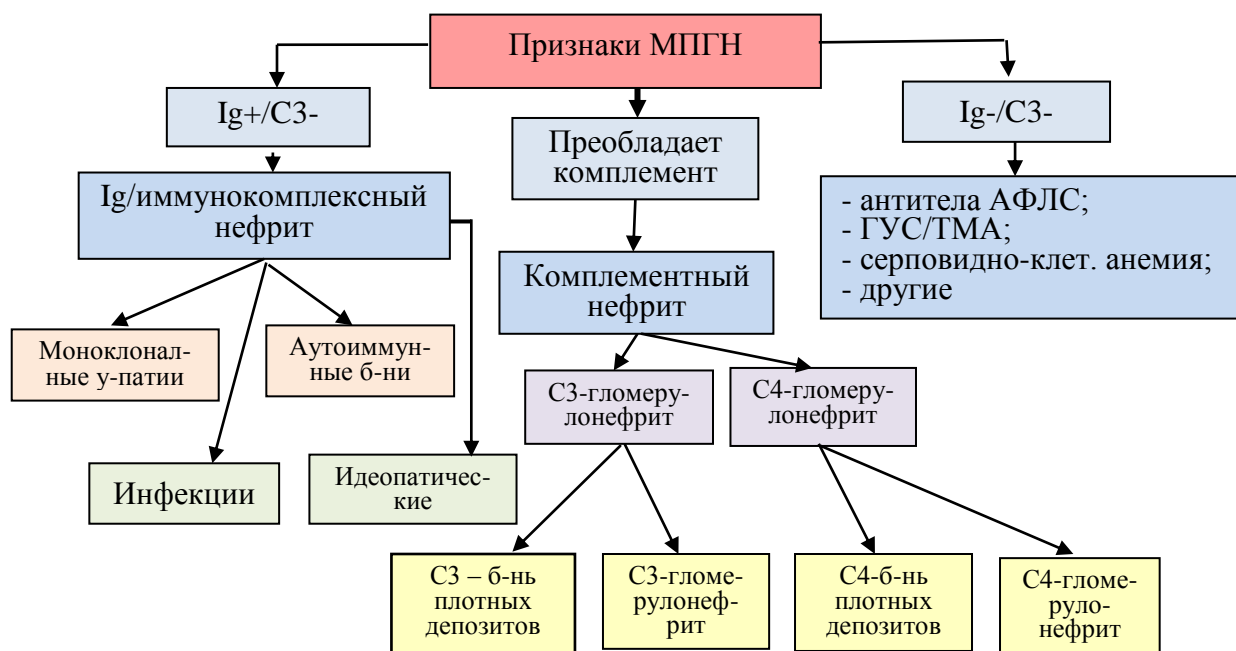


Рисунок 14. Патопфизиология мембранопролиферативных изменений

II.9.2 Особенности лечения МПГН

Для лечения иммунокомплексного идиопатического МПГН чаще используют сочетания кортикостероидов с цитостатиками (циклофосфан, азатиоприн, хлорамбуцил), особенно при развитии нефротического синдрома или быстрого прогрессирования болезни. Индивидуальный подход к лечению заболевания предполагает использование широкого спектра препаратов с противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. Основной упор делается на предотвращение их побочных и нефротоксических влияний, которые могут ухудшить прогноз заболевания в целом, о чем говорилось в разделе I.

У пациентов с идиопатическим МПГН с протеинурией $<3,5$ г/сутки, отсутствием нефротического синдрома, нормальной СКФ обычно рекомендуется длительная монотерапия ингибиторами РААС не менее 6 месяцев. В случае выявления при гистологическом исследовании формирующихся полулуний, признаков интерстициального фиброза предпочтение отдается более активной иммуносупрессивной терапии, чаще кортикостероидами. Оптимальной терапевтической стратегией при C3-гломерулонефрите (при условии протеинурии $<3,5$ г/л и сохранности функции почек) следует считать сочетание кортикостероида с ММФ. Как и при других вариантах лечения эффект оценивается через 3-6-12 месяцев наблюдения и проводится соответствующая коррекция. Блокада активации комплемента с помощью анти-C5 моноклонального антитела экулизумаба при C3-гломерулонефрите показы-

вает противоречивые результаты и не может быть рекомендована для широкого применения.

В перечень лекарственных назначений должны включаться и другие симптоматические средства: мочегонные препараты при отеках и повышении артериального давления, средства для лечения нарушений жирового обмена и артериальной гипертензии, улучшающие центральную гемодинамику и микроциркуляцию, что позволяет максимально длительно сохранять ремиссию и продлить сроки функционирования почек.

Несмотря на рекомендуемые протоколы лечения, МПГН относится к заболеваниям с неблагоприятным прогнозом. Так, в течение 10 лет почечная выживаемость (СКФ до 10 мл/мин/1,73м²) составляет лишь около 20-30%. Такие неблагоприятные результаты лечения связывают с влиянием неконтролируемой активности иммунного воспаления, стойкой артериальной гипертензией, персистирующим нефротическим синдромом, наличием полулуний при первой нефробиопсии и рядом других факторов.

В этой связи, первые проявления гломерулярных болезней требуют активного поиска этиологических факторов, определения основных звеньев патогенеза, учета клинических и лабораторных проявлений для раннего начала комбинированной терапии и последующего активного наблюдения пациента.

Раздел III.

Диагностика и лечение быстро прогрессирующих гломерулонефритов

Быстро прогрессирующие гломерулонефриты (БПГН) – это специфический вариант острых гломерулонефритов, для которых характерны выраженные морфологические изменения клубочков (полулуния, некроз, склероз), тяжелые клинические проявления, прогрессивное течение с развитием острой или быстрым переходом в хроническую почечную недостаточность, либо гибелью пациента от осложнений в течение нескольких месяцев или недель.

БПГН - клинический синдром быстрой утраты функции почек у пациентов с явными признаками гломерулонефрита. В ряде ситуаций он не сопровождается образованием полулуний в большинстве клубочков (не успевают сформироваться). Гломерулонефрит с полулуниями – это гистологическое описание биоптатов почек, в которых более 50% клубочков представлено этими характерными изменениями.

Клубочковые периферические полулуния – отличительный признак заболеваний, обозначаемых как быстро прогрессирующие гломерулонефриты. Сначала полулуния состоят из макрофагов и пролиферирующих эпителиальных клеток капсулы Боумена, окруженных матриксом из фибронектина,

фибриногена и других белков плазмы. Позже происходит инфильтрация фибробластами и полулуния становятся фиброзными. Наблюдается сдавление сосудистого пучка извне со снижением в нем кровотока и падением фильтрации.

Хотя единого механизма развития БПГН не существует, не вызывает сомнения тот факт, что большинство повреждений клубочков опосредовано иммунологическими гуморальными (т.е. циркулирующими) факторами. Выделяют следующие типы и нозологические формы БПГН:

Тип I (анти-базальный механизм, вызванный антителами против гломерулярной базальной мембраны):

- заболевания, ассоциированные с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)

Тип II (иммунокомплексный, связанный с формированием ЦИК и отложением их как в элементах нефрона, так и в эпителии капсулы Боумена):

- идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит
- системная красная волчанка (АНА-ассоциированный);
- IgA-вакулит (пурпура Шенлейн-Геноха).

Тип III (малоиммунный, ассоциированный с антинейтрофильными циркулирующими антителами – АНЦА):

- микроскопический полиангиит;
- гранулематоз с полиангиитом (Вегенер);
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс).

В таблице 19 представлена характеристика болезней, протекающих как быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Таблица 19 – Болезни, протекающие как быстро прогрессирующий нефрит

Болезнь	Ассоциации	Тесты для диагностики
Заболевания, ассоциированные с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)	Легочное кровотечение	Антитела к базальной мембране
Малоиммунные васкулиты: - Гранулематоз с полиангиитом (Вегенер)	верхние и нижние дыхательные пути, патология ЛОР-органов	цитоплазматические антитела (цАНЦА);
- Микроскопический полиангиит	- мультисистемное поражение;	- перинуклеарные антитела (пАНЦА);

Болезнь	Ассоциации	Тесты для диагностики
- Малоиммунный ГН с полулуниями	- патология только почек	- перинуклеарные антитела (пАНЦА);
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс)	- пневмонит, эозинофилия, бронхиальная астма	- цитоплазматические антитела (цАНЦА);
Иммунокомплексные: - Системная красная волчанка	- системные проявления	- антинуклеарные антитела (АНА), С3↓, С4↓;
- Острый постстрептококковый гломерулонефрит	- фарингит, импетиго;	- антистрептолизин-О, антистрептокиназа, С3↓, С4- норма;
- IgA-вакулит (пурпура Шенлейн-Геноха).	- высыпания на коже, боли в животе	- IgA сыворотки ↑, С3, С4 – норма.

III.1 -Заболевания, ассоциированные с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ) – синдром Гудпасчера (БПГН I типа)

В 1919 г. E.W.Goodpasture впервые описал случай смерти 19-летнего юноши, умершего от геморрагической пневмонии и острой почечной недостаточности с полулуниями в клубочках. В дальнейшем было доказано, что это заболевание вызывается циркулирующими антителами к базальным мембранам капилляров как почечных клубочков, так и легочных альвеол. Морфология характеризуется линейными депозитами IgG и C3 вдоль стенок мелких сосудов почек и легких, вызывая легочные кровотечения и тотальный склероз клубочков.

Лабораторные и клинические проявления БПГН включают микрогематурию, нефритический синдром с умеренной протеинурией и быстро нарастающую почечную недостаточность. Примерно у 80% пациентов при нефробиопсии определяются различной степени зрелости полулуния, поражающие большинство клубочков. Одновременно или накануне почечной симптоматики появляются признаки легочной патологии – одышка, кровохаркание или профузные легочные кровотечения, ведущие к смерти. Заболевание чаще встречается у мужчин во второй половине жизни. В этой связи даже подозрение на быстро прогрессирующий нефрит требует срочной диагностики (рисунок 15).

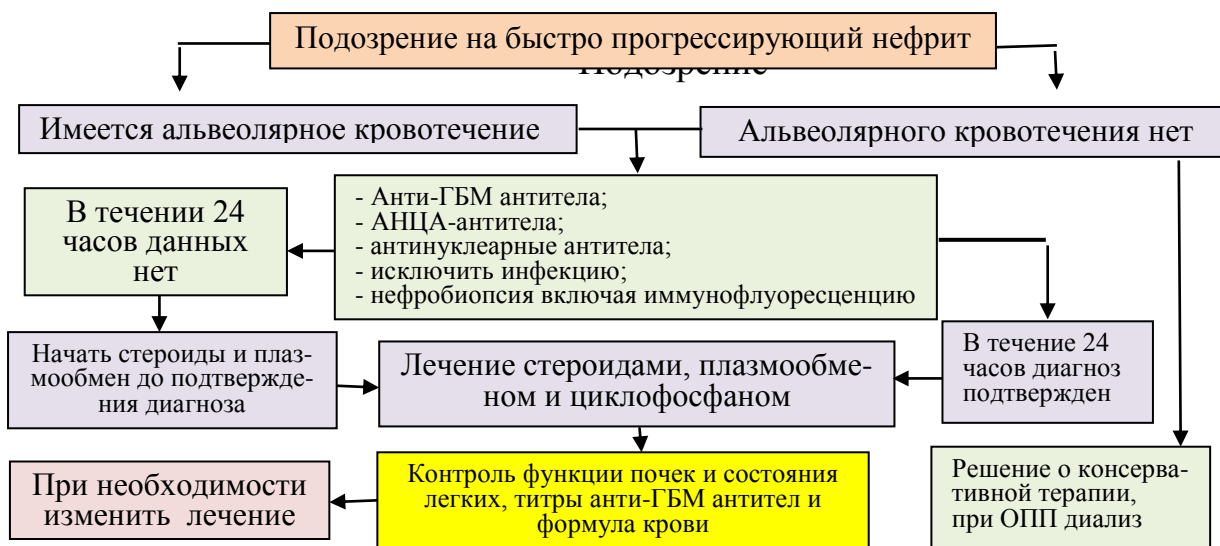


Рисунок 15. Диагностика и лечение анти-ГБМ

До начала применения иммуносупрессантов смертность в течение года от синдрома Гудпасчера достигала 90% и выше. Хотя современное лечение позволило снизить ее до 40-50%, но остается высокой, подтверждая агрессивный и опасный характер заболевания.

Подозрение или явная симптоматика синдрома Гудпасчера требуют госпитализации пациента в специализированный стационар, обладающий возможностью как специфической диагностики, включая морфологию, так и лечения (плазмообмен, дифференцированная иммунодепрессивная терапия).

У пациентов с клиническими симптомами быстро прогрессирующего гломерулонефрита прежде всего должно быть проведено срочное серологическое исследование на наличие анти-ГБМ антител и при подтверждении их высокого титра требуется сразу начинать лечение, включая плазмообмен и назначение стероидов и/или цитостатиков. Примерно, у 10% пациентов серология оказывается негативной, в связи с чем требуется выполнение нефробиопсии с иммуноморфологией. Легочная патология, как правило, проявляется клинически и подтверждается с помощью КТ или МРТ. Использование бронхоскопии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, представляется нецелесообразным.

Принципами терапии являются: удаление циркулирующих анти-ГБМ антител с помощью плазмафереза, подавление их выработки с помощью иммуносупрессии и снижение интенсивности воспаления ткани почек и легких кортикостероидами. Такой активный режим лечения, по данным литературы, позволил существенно снизить годовую смертность. С другой стороны, почечная выживаемость хотя и повысилась с 25% до 50%, но остается неоправданно низкой и половина пациентов с БПН приходит к тотальному нефросклерозу и вынуждена получать один из видов заместительной почечной терапии.

Остается открытым вопрос о сроках и интенсивности поддерживающей терапии как в активный период, так и после достижения ремиссии. В таблице 20 приведены методы лечения и их возможности.

Таблица 20 – Лечение анти-ГБМ

Лечение	Доза	Длительность терапии
Плазмообмен	<ul style="list-style-type: none"> • Удаление плазмы в объеме 40-50 мл/кг идеальной массы тела в день с замещением 5% раствором альбумина; • У пациентов с легочным кровотечением, и/или после нефробиопсии в конце плазмообмена добавить переливание свежзамороженной плазмы 	До исчезновения циркулирующие анти-ГБМ антитела; обычно 14 дней
Циклофосфан	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 мг/кг внутрь ежедневно (уменьшить дозу до 2 мг/кг у пациентов старше 55 лет) или до 2 г/внутривенно 1 раз в неделю №3-5; поддерживающая терапия в/венным введением циклофосфана обеспечивается ежемесячными разовыми инфузиями; • При развитии лейкопении доза должна быть снижена или отменена; • У пациентов, не отвечающих на лечение или с непереносимостью циклофосфана, может быть назначен ритуксимаб или ММФ, но опыт их применения ограничен. 	3 месяцев
Кортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • Пульс метилпреднизолон до 1 г внутривенно ежедневно 3 дня подряд; • Далее преднизолон внутрь 1 мг/кг внутрь; • В последующие 6 недель снизить дозу до 20 мг/сутки. 	6 месяцев

Длительное применение иммунодепрессантов повышает риск инфекционных осложнений, в связи с чем рекомендуется для профилактики пневмоцистной пневмонии назначать ко-тримоксазол. Появление иных тяжелых

инфекций требуют ограничить интенсивность плазмафереза и снижать иммуносупрессию, вплоть до полной ее отмены.

У пациентов, начавших терапию хроническим гемодиализом или перитонеальным диализом, рекомендовано отменять иммунодепрессию через 3 месяца при отсутствии внепочечных проявлений болезни. Появление легочной симптоматики, рост титра анти-ГМБ антител требуют возврата к сеансам плазмообмена и назначению патогенетической терапии.

Для поддерживающей терапии, продолжающейся до 18 месяцев, применяются: азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки, ММФ 2 г в сутки, метотрексат 0,3 мг/кг в неделю.

III.2 Быстро прогрессирующие АНЦА-ассоциированные гломерулонефриты

Быстрое развитие острого почечного повреждения встречается и при васкулитах мелких артерий, характеризующихся некротическими воспалениями артерий, артериол, капилляров и венул в различных органах и тканях. Отличительной особенностью этой патологии является отсутствие иммунных депозитов в стенках сосудов (т.н. малоиммунные нефриты), с наличием циркулирующих антител против нейтрофилов в сосудистом русле.

В эту группу вторичных гломерулонефритов включают: микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенер), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс). При всех этих заболеваниях чаще всего в почках развивается некротизирующий ФСГС, формируются полулуния с быстрым развитием почечной недостаточности. Одновременно могут отмечаться поражения других органов: носоглотки и верхних дыхательных путей, кожи, глаз, нервной системы и др. (таблица 21).

Таблица 21 – Системные проявления васкулитов (Jennette J. et al, 1997)

Орган/система	Частота вовлечения, %		
	Вегенер	Микроскопический полиангиит	Черджа-Стросс
Почки	80	90	45
Легкие	90	50	70
ЛОР-органы	90	35	50
Кожа	40	40	60
Нервная система	50	30	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50
Костно-мышечная система	60	60	50

Клиническая манифестация васкулитов мелких артерий также разнообразна. Почечные проявления включают микрогематурию с дисморфными

эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами, умеренную протеинурию, не превышающую 3 г/сутки, быстрое прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии.

У отдельных пациентов может встречаться вариант легочного-почечного синдрома, напоминающий анти-ГБМ гломерулонефрит. Важную роль в диагностике при этом отводят серологическим методам. Так, выявление антител к БМ клубочков требует немедленного начала лечения, не дожидаясь результатов нефробиопсии. Напротив, позитивные результаты на АН-ЦА указывает на один из васкулитов мелких артерий и дальнейший диагностический поиск требует учета СРБ, формулы периферической крови, протеинурии, изменений в осадке мочи, СКФ и др. Наконец, в крови определяют активность миелопероксидазы (МПО) и протеиназы 3 (PR3) для дифференциальной диагностики гранулематоза и микроскопического полиангиита. Нефробиопсия служит последним важным этапом диагностики перед началом патогенетической терапии, о чем говорит рисунок 16.

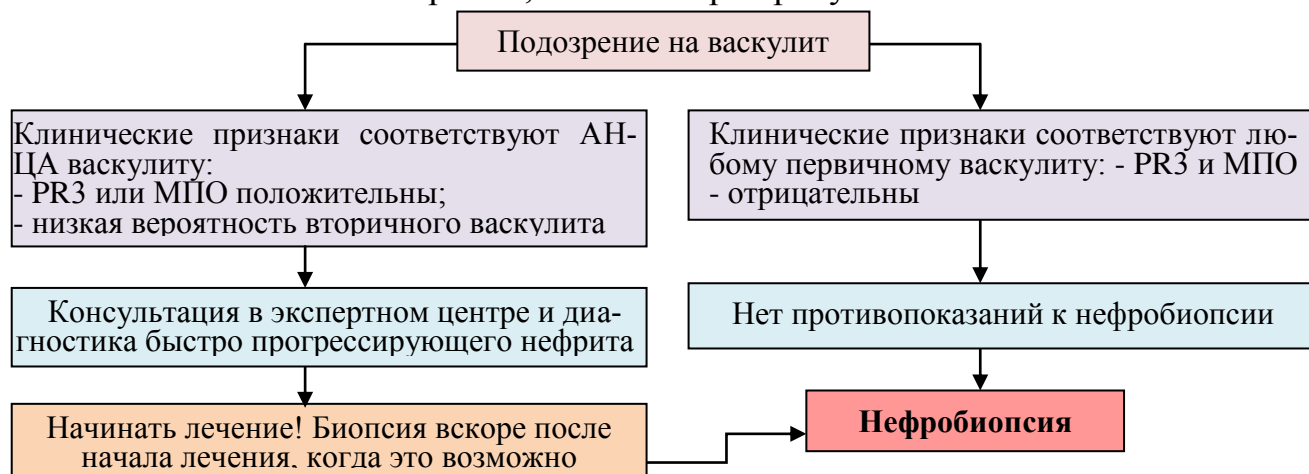


Рисунок 16 – Стратегия нефробиопсии при подозрении на васкулит

Этиотропная терапия – наиболее перспективное направление в лечении системных васкулитов. Особое значение она имеет при заболеваниях, связанных с инфекцией. Предполагается, что антимикробные (триметоприм-сульфаметаксазол, сумамед и др.), противовирусные лекарственные средства (интерферон) и внутривенный иммуноглобулин могут способствовать удалению инфекционных агентов, участвующих в развитии васкулитов и/или обуславливающих их обострение.

Лечение системных васкулитов мелких артерий, в том числе с почечным вовлечением, предполагает длительные курсы кортикостероидных гормонов, часто в сочетании с другими иммунодепрессантами (рисунок 17).

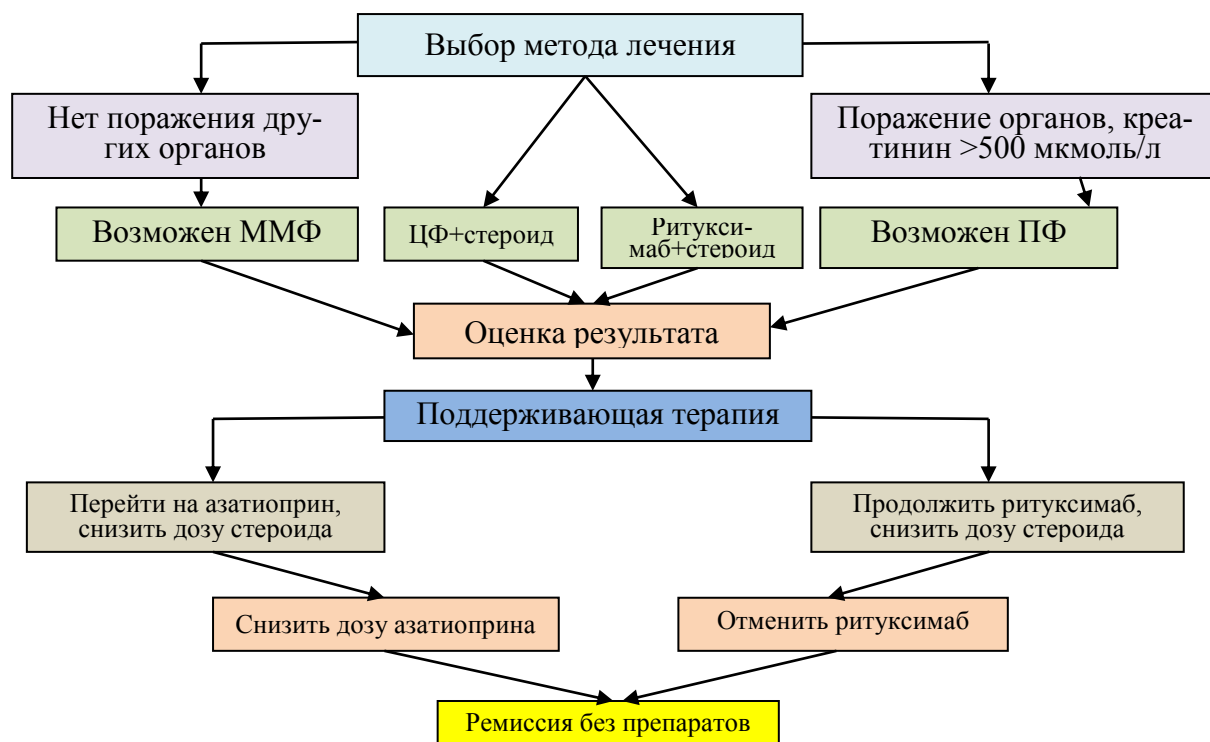


Рисунок 17. Рекомендации по лечению АНЦА-васкулитов

Важным представляется раннее и максимально активное патогенетическое лечение любого из АНЦА-васкулитов. При этом индукция ремиссии начинается одним из следующих протоколов и может продолжаться 3-12 месяцев, в зависимости от ответа:

- 1) Пульсы циклофосфана 5 мг/кг каждые 2 недели на раннем этапе, затем через 3 недели для последующих 3-6 пульсов.
- 2) Внутрь циклофосамид 2 мг/кг/сутки и преднизолон 1 мг/кг/сутки.
- 3) Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 3-4 инъекции 1 раз в неделю, затем поддерживающая терапия одним из иммунодепрессивных препаратов.
- 4) Внутривенно пульсы преднизолона 0,5-1,0 г в течение 3 дней, затем внутрь в дозе 1 мг/кг/сутки (не менее 3 месяцев).
- 5) Метотрексат (20-25 мг в неделю) не меньше 3 месяцев.

Для поддерживающей терапии продолжительностью до 18 месяцев применяют:

- Азатиоприн 2 мг/кг/сутки;
- Метотрексат 20-25 мг в неделю;
- Лефлюнамид 20-30 мг/ в сутки;
- Преднизолон 10 мг и меньше в сутки;
- Триметоприм-сульфаметаксазол 160/800 мг 3 раза в неделю.

В таблице 22 приведены дозировки и некоторые особенности введения иммунодепрессивных препаратов при лечении системных васкулитов.

Таблица 22 – Дозы иммунодепрессантов при лечении васкулитов

Циклофосфамид внутри	Циклофосфан внутривенно	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосфан в/в	ММФ
2 мг/кг/сутки 3 месяца, дальнейшее лечение зависит от активности процесса и не должно продолжаться более 6 месяцев	15 мг/кг в 0, 2, 4, 7, 10, 13 неделю (16, 19, 21 и 24, если требуется)	375 мг/м ² /в неделю в течение 4х недель или 1 г в 0 и 2 неделю	375 мг/м ² / в неделю в течении 4х недель в сочетании с в/в циклофосфаном 15 мг/кг в 0, 2 неделю ИЛИ: Ритуксимаб 1 г в 0 и 2 неделю в сочетании с в/в циклофосфаном 500 мг/дважды в неделю x 6	2 г/сутки в два приема. Можно увеличить дозу до 3 г/сутки и при отсутствии эффекта
Коррекция дозы от возраста: - 60 лет – 1,5 мг/кг/сут.; - 70 лет – 1,0 мг/кг/сут. Коррекция дозы до 0,5 мг/кг/сут. при СКФ <30 мл/мин/1,73м ²	Коррекция дозы от возраста: - 60 лет – 12,5 мг/кг; - 70 лет – 10 мг/кг; Коррекция дозы до 2,5 мг/кг при снижении СКФ <30мл/мин/1,73м ²			

Выделяют следующие этапы в лечении системных васкулитов:

1-й этап – индукция ремиссии с целью максимально быстрого подавления иммунного воспаления в дебюте, предотвращая тем самым развитие необратимых изменений в органах и тканях. Реализация этой цели предполагает: а) назначение адекватно высоких доз кортикостероидов в виде монотерапии; б) сочетания кортикостероидов с цитостатиками; в) применении экстракорпоральных методов лечения (плазмообмен); г) коррекция микроциркуляции (антикоагулянты, антиагреганты, препараты простагландина, ингибиторы иАПФ и др.); д) внутривенное введение иммуноглобулина.

2-й этап - поддерживающая терапия для достижения полной ремиссии, быстрое купирование обострений, профилактика, ранняя диагностика и лечение инфекционных осложнений, поражений желудочно-кишечного тракта и почек. Проводится длительная терапия сочетанием стероидов с цитостатиками

ми (до 2 лет) в дозах, достаточных для достижения ремиссии. Определяются показания для хирургической коррекции имеющихся поражений магистральных сосудов или их осложнений.

3-й этап – достижение стойкой и полной ремиссии предусматривает отмену терапии кортикостероидами (не ранее, чем через 3 месяца) и цитостатиками, определение состояния органов или систем и степени нарушения их функции, применение методов коррекции выявленных нарушений, а также оценку качества жизни пациентов с выполнением реабилитационных мероприятий. У пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих один из видов диализной терапии и не имеющих системных проявлений болезни, рекомендуется отмена иммуносупрессии, но не ранее, чем через три месяца их приема и/или достижения стойкой ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение гломерулярных заболеваний почек представляет собой существенный раздел в практической нефрологии. Большая распространенность гломерулопатий, тяжелые последствия в виде нарушений центральной гемодинамики, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования нефросклероза требуют от медицинского персонала широких знаний не только в области чистой нефрологии, но и в смежных дисциплинах, особенно с учетом роста вторичных нефропатий, отличающихся непредсказуемостью течения и неудовлетворенностью современных методов лечения.

Настоящее учебно-методическое пособие, с точки зрения авторов, будет способствовать расширению взгляда на механизмы поражения почек при гломерулярной и системной патологии, позволят на этой основе понимать возможности современных лекарственных препаратов и технических средств, что откроет перспективы получать более убедительные положительные результаты лечения многочисленных пациентов.

Рекомендуемая литература

1. Андросова, Т.В., Козловская Л.В., Таранова М.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики поражения почек у больного инфекционным эндокардитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами / Т.В. Андросова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, № 06. – С. 84-88.
2. Аткинс, З.К. Гломерулонефриты / З.К. Аткинс // Нефрология и диализ. - 2000. - №4. - С.225-229.
3. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии / И.Н. Бобкова [и др.] // Нефрология. - 2014. - №4. - С.93-100.
4. Ботанина, Н.Ю. Влияние иммунодепрессивной терапии на почечную выживаемость при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом / Н.Ю. Ботанина, В.Л. Думан // Клиническая нефрология. - 2010. - №6. - С.61-65.
5. Вознесенская, Т.С. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений (почки), фокальном сегментарном гломерулосклерозе и фокальном мезангиопролиферативном гломерулонефрите / Т.С. Вознесенская, Т.В. Сергеева // Терапевтический архив. - 2002. - №6. - С.31-33.
6. Гордеев, И.Г. Варианты течения быстро прогрессирующего гломерулонефрита: как и чем лечить? / И.Г. Гордеев [и др.] // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С.26-31.
7. Добронравов, В.А. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А₂ при первичной мембранозной нефропатии / В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. - 2012. - №4. - С.39-44.
8. Добронравов, В. А. Мембранозная нефропатия в российской популяции / В.А. Добронравов [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. –Том 89, № 6. – С.21-29.
9. Добронравов, В.А. Мембранопротролиферативный гломерулонефрит в российской популяции / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов // Терапевтический архив. – 2018. –Том 90, № 12. – С.39-47.
10. Думан, В.Л. Эффективность циклофосфида при поддерживающей терапии нефротического синдрома у больных хроническим гломерулонефритом / В.Л. Думан, Л.И. Шкарина // Терапевтический архив. – 2004. - № 9. - С.26-28.
11. Захарова, Е.В. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита / Е.В. Захарова, Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. - 2014. - № 2. - С.126-141.
12. Козловская, Л.В. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: фокус на циклоспорин / Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. – 2010. - №5. - С.23-26.

13. Козловская, Н.Л. Быстро прогрессирующая почечная недостаточность: всегда ли гломерулонефрит? / Н.Л. Козловская [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С.63-68.
14. Малкоч, А.В. Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит / А.В. Малкоч, А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова // Лечащий врач. – 2017. – №1. – С.44-48.
15. Орлова, С.А. IgA-нефропатия: клиничко-морфологические параллели / С.А. Орлова [и др.] // Нефрология. - 2002. - №4. - С.34-43.
16. Пролетов, Я.Ю. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях / Я.Ю. Пролетов [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Том 85, № 6. – С.10-16.
17. Пролетов, Я.Ю. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я.Ю. Пролетов [и др.] // Нефрология. – 2013. – Том 17, № 1. – С.60-69.
18. Сагипова, Е.А. Особенности течения IgA-нефропатии у больных с избыточной массой тела/ Е.А. Сагипова [и др.] // Клиническая нефрология. - 2010. - №5. - С.45-49.
19. Смирнов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2014. –Том 18, № 6. – С.82-94.
20. Фролова, Н.Ф. Клиничко-морфологические корреляции и прогноз при разных гистоморфологических вариантах быстро прогрессирующего ANCA-ассоциированного гломерулонефрита / Н.Ф. Фролова [и др.] // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С.68-76.
21. Нефрология : учеб. пособие / М.А. Осадчук [и др.]. – М. : Издательство «Медицинское информационное агентство», 2010. – 150 с.
22. Чеботарева, Н.В. Эффективность ингибитора кальцинейрина 2-й линии у пациента с нефротическим синдромом, резистентным к стандартной терапии / Н.В. Чеботарева, Л.Е. Приходина, Е.М. Шилов // Врач. – 2013. – № 6. – С.62-64.
23. Чеботарева, Н.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л. В. Лысенко // Терапевтический архив. – 2018. –Том 90, № 6. – С.92-97.
24. Шилов, Е.М. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита / Н.В. Чеботарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. - № 6. - С.11-18.
25. Choi, S. [et al.] Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA-nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers / S. Choi [et al.] // Clin. Nephrol. - 2009. - v. 72, № 5. - P.353-359.
26. Inone, C. Impact of periodontal treatment in combination with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy and angiotensin blockade for pediatric IgA-nephropathy / C. Inone // Clin.Nephrol. - 2012. - v.77, № 2. - P.137-145.

Учебное издание

Пилотович Валерий Станиславович
Громыко Виктор Николаевич

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 25.02.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,31. Уч.- изд. л. 3,29. Тираж 120 экз. Заказ 86.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3