Гломерулонефрим (**ГН**) – двухстороннее, диффузное, воспалительное, иммунообусловленное заболевание почек с премущественным поражением клубочков. Понятие гломерулонефрит является собирательным, объединяющим неоднородные по этиологии, патогенезу, морфологии и течению заболевания почек. Гломерулонефриты чаще поражают людей молодого и зрелого возраста, нередко имеют тенденцию к прогрессирующему течению с исходом в хроническую почечную недостаточность. Больные с ГН составляют 1-2% всех госпитализированных в терапевтические отделения.

РИЗОКОИТЕ

Этиологические факторы, вызывающие ГН часто остаются неизвестными. Клубочковые структуры могут поражаться под действием разнообразных факторов, причём одинаковые морфологические варианты нередко выявляются при разных этиологических воздействиях, что указывает на общность вторичных патогенетических повреждающих механизмов. В настоящее время в большей степени изучена роль инфекции, в частности стрептококковой, в развитии преимущественно острого ГН. Условно, всё многообразие этиологических факторов можно разделить на две группы.

Экзогенные:

- 1) инфекционные агенты бактерии, вирусы (в частности гепатита), рекетсии, микоплазма, спирохеты, простейшие, грибки;
- 2) лекарственные препараты белковосодержащие (вакцины, сыворотки), анти-биотики, препараты золота, висмута, пенициламин и др.;
 - 3) укусы насекомых, змей.

Эндогенные:

- 1) системые заболевания СКВ, ревматоидный артрит, геморрагический васкулит, склеродермия, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, микрополиангиит, криоглобулинемия;
- 2) злокачественные новообразования (паранеопластические) гипернефрома, рак желудка, кишечника, лёгких, лимфомы, лимфогранулематоз.

С практической точки зрения ГН условно подразделяются на первичные — основной диагноз и вторичные — проявление или осложнение основного заболевания. К вторичным помимо эндогенных относят также ГН при инфекционном эндокардите, ревматизме. Идиопатическим обозначают ГН, возникший по неизвестным причинам, в большинстве случаев это тоже самое, что первичный ГН — то есть первичное поражение ограничено почками, а все системные проявления обусловлены этим поражением.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе ГН ведущее значение придаётся *иммунным процессам*, при которых выявляются отложения иммуноглобулинов в клубочковых структурах, меньшее значение имеют иммунонегативные ГН, характеризующиеся отсутствием иммуноглобулинов в клубочке.

Среди иммунных механизмов повреждения клубочков выделяют иммунокомплексные и антительные.

При первом варианте в состав иммунных комплексов (ИК) входят гетероантигены, при втором – антигенами являются неизменённые компоненты клубочковых структур, но

в том и другом случае реализация иммунного воспаления обусловлена образованием ИК. Частотная характеристика указанных механизмов во многом определяется клиническим вариантом течения ГН. Так при нефритическом синдроме (острый ГН, подострый ГН, обострения хронического ГН) более, чем в 70% случаев выявляются иммунокомплексные повреждения, в менее 30% - иммунонегативные и в 1% - антительные.

Механизмы образования и фиксации ИК в клубочковых структурах также различны. Установлены два основных варианта: образование ИК в крови с пассивным осаждением их в клубочковых структурах и образование ИК местно при раздельном проникновением антигена и комплементарного антитела.

Патогенетическое значение имеют, прежде всего, циркулирующие в крови иммунные комплексы (ЦИК). Биологическое значение образования ИК направлено на устранение экзогенных или эндогенных антигенов из организма. Естественные антигены несут на своей поверхности, как правило, комплекс разнородных антигенных детерминант. Полные ИК образуются при адекватной продукции антител, когда все антигенные детерминанты фиксированы комплементарными антителами. Большое представительство Fc-фрагментов на поверхности полных ИК обеспечивает их эффективный захват макрофагальной системой (печень, селезёнка) с последующим поглощением и разрушением. Неполные ИК (малые, циркулирующие) образуются при неадекватной продукции антител, реже их низкой авидности (генетически обусловленной), когда не все антигенные детерминанты фиксированы комплементарными антителами. Малое представительство Fc-фрагментов на их поверхности обуславливает их ускользание от макрофагального надзора (поглощения) и повторную циркуляцию с накоплением ЦИК в крови. Дополнительным фактором, увеличивающим концентрацию ЦИК, является перенасыщенность мононуклеарных макрофагов, чаще при хронических инфекциях.

ЦИК не обладают специфическим иммунологическим сродством к почечной ткани, а заносятся в клубочки пассивно. Преимущественная фиксация ЦИК в клубочковых структурах связана с очень высоким удельным кровотоком в почках и большей проницаемости клубочкового фильтра. ЦИК, образующиеся и в норме, фильтруясь через клубочки, проникают в мембранные структуры, где поглощаются мезенгиальными клетками (почечными макрофагами). При высокой концентрации ЦИК (чаще ОГН), превышающей очищающую способность мезенгиальных клеток, новые порции ЦИК длительно сохраняются (персистируют), подвергаются агрегации с образованием крупных иммунных депозитов (гранул). При хронических инфекциях чаще происходит постепенное нарастание ЦИК, перегружающее мезангий, с постепенным формированием иммунных депозитов и клиникой первично хронического ГН. Иммунные депозиты, содержащие ЦИК, в зависимости от их размера и глубины проникновения локализуются субэндотелиально, интрамембранозно или мезангиально.

Реже первичная фиксация в клубочковых структурах циркулирующих в крови антигенов с последующей выработкой к ним антител и местным образованием ИК с антигеном, ранее отложившимся в клубочках. Так при постстрептококковом ГН нередка первичная фиксация стрептококковых антигенов, имеющих аффинитет (сродство) к клубочковым структурам (белок нефритогенных штамов, эндострептозин). При волчаночном нефрите циркулирующие антитела к ДНК реагируют с ДНК и ДНК-гистоновым коплексом (нуклеосомами), ранее осевшими на базальной мембране. Молекулы антигена и антитела менее крупные, чем ЦИК проходят через базальную мембрану раздельно и формируют преимущественно субэпителиальные иммунные депозиты.

Агрегированные ИК обнаруживаются в виде зернистых или глыбчатых образований (депозитов), в состав которых входят антигены, иммуноглобулины G, реже M и A и компоненты комплимента.

Глубина проникновения ЦИК и место их фиксации в гломерулярной мембране зависит, прежде всего, от их размера и валентности. Эндотелиальный слой рассматривается как крупнопористый фильтр, базальная мембрана — как среднепористый и место контакта ножек подоцитов (эпителиальный слой) с базальной мембраной — как мелкопористый фильтр. Отрицательно заряженные антигены отталкиваются от отрицательно заряженной мембраны и откладываются на её внутренней поверхности (субэндотелиально) и в мезангии. Положительно заряженные антигены проникают через базальную мембрану, откладываясь внутри неё (интрамемранозно) или на её наружной стороне (субэпителиально).

Преимущественная локализация иммунных депозитов во многом определяет морфологический тип повреждения: глубокое проникновение мелких ЦИК или первичная фиксация антигена ведут к субэпителиальному расположению гранулярных иммунных депозитов, более характерному для мембранозного ГН; интрамембранозное расположение — для мезангиомембранозного; мезангиальное — для мезангиопролиферативного и субэндотелиальное и мембранозное — для мезангиокапиллярного.

Повреждающее действие ИК вне зависимости от механизмов их образования рассматривается с точки зрения их роли как индукторов иммунного воспаления, запускающего механизмы местной альтерации. Ведущее значение в инициальном повреждающем действии придаётся иммунокомплексной активации комплемента, что часто сопровождается гипокомплементемией потребления, обычно свидетельствующей о наличии ЦИК и наболее выраженной в случаях острого, постстрептококкового ГН. Персистенция ИК ведёт к их агрегации (иммунные депозиты) и повышению местной, суммарной комплементарной активности. Большинство иммуноглобулинов (антител) при соединении с антигеном активирует посредством Гс-рецепторов расщепление компонентов коплемента с образованием фрагментов СЗа и С5а — мощных фаторов хемотаксиса лейкоцитов, мигрирующих в клубочковые структуры. Данная реакция, являясь защитной при бактериальных процессах, оказывает при иммунном воспалении повреждающий эффект (протеолитические ферменты, свободные радикалы).

Кроме того, лейкоциты, клетки эпителия и мезангия, имея на своей поверхности Гсрецепторы и реагируя с ИК непосредственно, оборазуют медиаторы воспаления (лейкотриены, тромбоксаны, эндотелины, серотонин), а также лизосомальные ферменты с разрушением клеток, межклеточного вещества (базальной мембраны) и продукцией коллагеноподобной субстанции (мезангиальный матрикс). Активация медиаторов кининовой системы повышает сосудистую проницаемость.

Адгезия и агрегация тромбоцитов сопровождается внутрисосудистой коагуляцией, отложением фибрина и выделением серотонина, усугубляющего клубочковую ишемию. Указанное рассматривается как экссудативная фаза иммунного воспаления.

Активировать комплемент и миграцию лейкоцитов способны главным образом субэндотелиальные и мезангиальные отложения, поэтому скорее всего именно они запускают выраженную воспалительную реакцию.

Образование факторов роста (тромбоцитарного и эпидермального) активирует пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток (эндокапиллярная пролиферация), реже париетального эпителия — пролиферативная фаза. Пролиферативные процессы, как более длительные, сопровождаются прогрессированием клубочковой ишемии и склероза. Более ограничена и прогностически благоприятна и мезангиальная

пролиферация; париетальная (экстракпиллярная,полулуния) – свидетельство быстропрогрессирующего процесса.

Антительный тип поражения клубочков подразделяется на гетероиммунный и аутоиммунный:

- 1) гетероиммунный тип является следствием:
- образования перескрёстно-реагирующих антител из-за подобия антигенных детерминант микроорганизмов и базальной мембраны клубочков, в частности, антистрептококковые антитела реагируют (образуют ИК) с ламинином и коллагеном IV типа базальной мембраны;
- изменения антигенной структуры белков базальной мембраны (изменения экспрессии молекул H_1A класса II) под действием микробных токсинов, лекарственных препаратов с последующей выработкой гетероиммунных (нефритогенных) антител.

Устранение антигенных провокаций ведёт к прекращению выработки гетероиммунных антител.

2) аутоиммунная агрессия развивается вследствие дефекта контролирующих иммунный ответ систем, когда спровоцированное поступление аутоантигена ведёт к избыточной, то есть повреждающей продукции аутоантител с формированием порочного круга аутоагрессии. Чаще выявляются антитела к базальной мембране (коллагену IV типа). Указанное сочетается с повреждающим действием Т-лимфоцитов килеров. Подобный вариант патогенеза ГН встречается редко и отличается быстропрогрессирующим, злокачественным течением — подострый ГН, СКВ, системная склеродермия, синдром Гудпасчера. Приблизительно в 70% случаев выявляются антитела и к структурам почечных канальцев с параллельным развитием тубулоинтерстициальных поражений.

При антительном поражении иммунные депозиты локализуются преимущественно субэпителиально, линейно, поэтому диагноз антительного ГН требует морфологического подтверждения. Связывание антител с базальной мембраной клубочков (образование ИК) также запускает каскад иммунообусловленных воспалительных реакций: активация комплемента, миграция лейкоцитов с повреждением мембраны, пролиферация клеток клубочка и париетального эпителия.

Иммунонегативные ГН характеризуются отсутствием иммуноглобулинов (иммунных депозитов) в клубочковых структурах, однако при этом выявляется ряд антительных механизмов.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов чаще выявляются при идиопатическом подостром ГН, гранулематозе Вегенера, микрополиангиите. Под действием антител нейтрофилы вырабатывают свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты, повреждающие эндотелий, базальную мембрану. Уровень комплемента не снижен, антитела к базальной мембране отсутствуют.

Антитела к С3-конвертазе альтернативного пути активации комплемента (С3b, С5b) – С3 нефритический фактор. Связывание с антителами стабилизирует этот фермент, что ведёт к отложению компонентов деградации комплемента в толще базальной мембраны – мезангиокапиллярный ГН II типа (болезнь плотных депозитов) и стойкому снижению активности комплемента крови.

Разграничение указанных вариантов клубочковой альтерации осуществляется посредством пункционной биопсии и ряда лабораторных исследований. Иммунофлюоресцентное окрашивание биопата позволяет выявить присутствие иммуноглобулинов (иммунных депозитов), их вид и преимущественную локализацию. Для иммунокомплексного ГН характерны гранулярные депозиты, для антительного – линейные.

Отсутствие иммуноглобулинов указывает на иммунонегативный ГН. Гипокомплементемия потребления предполагает иммунокомплексный ГН, антитела к базальной мембране – антительный, а антитела к цитоплазме нейтрофилов – иммунонегативный ГН.

Неиммунные факторы хронизации и прогрессирования

Сокращение числа нефронов ведёт к повышению внутриклубочкового давления и гиперфильтрации в оставшихся. Подоциты и мезангиальные клетки усиливают при этом выработку мезангиального матрикса (коллагеноподобной субстанции) из-за повышенного давления и увеличенной фильтрации белка. Выработку коллагена также стимулирует ангиотензин II, тромбоцитарный фактор роста, эндотелины, гиперлипидемия, в связи с чем ингибиторы АПФ, низкобелковая диета — замедляют накопление коллагена и гломерулосклероз.

Выздоровление при ГН происходит при устранении иммунных и неиммунных механизмов альтерации с прекращением выработки медиаторов воспаления и миграции лейкоцитов в клубочек, при восстановлении структуры клубочкового фильтра и проницаемости, при нормализации тонуса приносящих и выносящих артериол.

Сохранение или повторяемость механизмов повреждения обуславливает прогрессрование заболевания по типу подострого или хронического ГН. Стрептококковая инфекция чаще даёт обратимые поражения в связи с эффективностью антибактериального контроля, но при неполноценности систем, контролирующих ответ на аутоантигены, может запустить аутоагрессию.

Разграничение ГН на острый, подострый и хронический — условно, так как при первом обращении пациента часто трудно оценить прогноз заболевания. Острым считается ГН, когда клинико-морфологическое выздоровление наступает в течение 6 месяцев от начала заболевания. При длительности заболевания более 6 месяцев ГН рассматривается как хронический, хотя возможно медикаментозное или спонтанное излечение. Быстропрогрессирующее течение с исходом в ХПН в течение 3-6 месяцев свидетельствует о подостром ГН.

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ОГН)

(постстрептококковый, эндокапиллярный, экссудативно- пролиферативный, мезангио-капиллярный)

В последние годы отмечается урежение заболеваемости ОГН и его частота составляет от 1 до 6 на 10000 населения, в среднем 5% всех случаев заболевания почек. Заболевание чаще наблюдается в детском (5-10 лет) или молодом возрасте (20-30 лет). В пожилом возрасте оно чаще имеет более тяжёлое течение с большей тенденцией к хронизации. Этиологическим фактором в основном является инфекция (бактерии, вирусы, грибки, паразиты), чаще стрептококковая (бета-гемолитический стрептококк группы А, М-серотип, чаще 12 штамм – нефритогенный), обуславливающая случаев ОГН. Входными воротами инфекции в этом случае являются миндалины, реже придаточные пазухи, воспаление среднего уха; скарлатина; кожные поражения (рожа, пиодермия, раневая инфекция); зубные гранулёмы, что необходимо учитывать при первичной и вторичной профилактике. ОГН развивается в среднем через 7-21 день после ангины и через 14-21 день после кожной инфекции. Больным, перенесшим острую стрептококковую инфекцию, необходимо исследовать мочу и проводить контроль АД через 2-3-4 недели, когда проявления стрептококковой инфекции нередко уже проходят. Возможно развитие ОГН после других антигенных провокаций – сывороточных,

вакцинных, лекарственных, укусы насекомых. Существенна роль охлаждений, в основном, как фактора хронизации и обострения инфекций.

Ведущим звеном в патогенезе ОГН является иммунокомплексный. Рассматривается следующие варианты образования иммунных депозитов. Высокая концентрация ЦИК сопровождается их проникновением, персистенцией и агрегацией в клубочковых структурах с последующим иммунным воспалением. Возможна первичная фиксация стрептококковых антигенов, имеющих аффинитет (сродство) к клубочковым структурам, с последующей выработкой противострептококковых антител и местным субэпителиальным образованием иммунных депозитов. Дополнительным механизмом повреждения является антительный — гетероиммунный (перекрёстно реагирующие антитела). Возможен иммуннонегативный ГН и совсем редко аутоантительный (менее 1%). В первые недели активность коплемента снижена с нормализацией через 6-8 недель, в противном случае нужно заподозрить иммунонегативный ГН (С3-нефритический фактор).

Накопление иммунных депозитов запускает механизмы повреждения с формированием иммунного воспаления: активация комплимента, выделение биологически активных веществ, миграция нейтрофилов, агрегация тромбоцитов с выделением факторов роста.

Характерна морфологическая картина эндокапиллярного, экссудативного и пролиферативного процессов. Петли капилляров набухшие с утолщенными стенками, облитерированным просветом. При преобладании экссудативного процесса обнаруживается скопление большого числа нейтрофилов и макрофагов, как в стенке, так и в просвете капилляров клубочка. Базальная мембрана выглядит набухшей, расщеплённой, местами фрагментированной с разрывами и перфорациями. При преимущественно пролиферативной реакции выявляется увеличение числа эндотелиальных и мезангиальных клеток (эндокапиллярная пролиферация), мезангиального матрикса с окклюзией капилляров. В наиболее лёгких случаях пролиферация ограничивается мезангиальными клетками (мезангио-пролиферативный). В первые сутки преобладают процессы альтерации и экссудации. Развёрнутой клинической картине ОГН обычно соответствуют значительные пролиферативные процессы. Иммунные депозиты обнаруживаются на 1-3 неделе от начала провоцирущего процесса. Они располагаются гранулярно, диффузно (звёздное небо) субэндо- и субэпителиально, мезангиально. Субэндотелиальная и мезангиальная локализация депозитов запускает главным образом бурную воспалительную реакцию. Большая деструкция мембраны и протеинурия сочетаются с преимущестсубэпителиальной локализацией (горбы). Крупногранулярные отложения (гирлянды) предполагают более тяжёлый прогноз. Канальцы страдают в значительно меньшей степени.

Морфологические изменения сохраняются дольше клинических. При неосложнённом течение ОГН, приблизительно через 4-8 недель число лейкцитов заметно убывает, мезенгиальная пролиферация держится дольше. В течение месяцев (до 1-2 лет) могут сохраняться остаточные изменения базальной мембраны.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Постстрептококковый ОГН характеризуется быстрой динамикой и хорошим прогнозом. В клинической картине ОГН выделяют следующие синдромы: мочевой, отёчный, гипертензионный, левожелудочковой недостаточности, церебральный, нефротический, острой почечной недостаточности, болевой, воспалительный. Выделяется классический (циклический) — развёрнутый вариант заболевания, когда присутствуют все клинические синдромы, олиго-синдромный — в виде сочетаний мочевого синдрома с отдельными внепочечными и редкий — нефротический вариант. В настоящее время преобладает олиго-синдромный вариант. Однако ОГН чаще протекает бессимптомно со случайным выявлением по изменённым анализом мочи.

Внепочечные проявления ОГН имеют ряд общих патогенетических механизмов: повышенная сосудистая проницаемость вследствие внепочечной фиксации ЦИК и поступления в кровь медиаторов воспаления и вторичное увеличение ОЦК.

Мочевой синдром.

Диагностическую значимость, в плане дифференциации с ХГН, имеет сочетание олигурии (менее 500 мл /сутки) с гиперстенурией (1028 и более). Данное сочетание указывает на преобладающее снижение клубочкового кровотока и фильтрации при достаточной функции канальцев, когда уменьшенный объём первичной мочи подвергается практически полной реабсорбции. В первые двое суток преобладает внутриклубочковая агрегация тромбоцитов, спазм артериол и капилляров (тромбоксан, серотонин, лейкотриены), ограничивающие кровоток, с последующим присоединением эндотелиально-мезенгиальной пролиферации, перекрывающей просвет капилляров, и достоверными олиго-анурией и гиперстенурией. В период выздоровления и схождения отёков наблюдается полиурия и гипостенурия с последующим восстановлением плотности мочи.

Протеинурия – вследствие деструкции и повышения проницаемости мембранных структур, чаще неселективная, обычно в пределах 1-3 г/л, редко до 10 г/л. Учитывая олигурию суточная потеря белка редко превышает 3,5 г/сутки.

Гематурия является следствием деструкции стенки клубочковых капилляров (клубочковая гематурия). Чаще микрогематурия — 20-40 в поле зрения или 20-60 тысяч/мл по Нечипоренко. У 20% больных выявляется макрогематурия (мясные помои). Доказательством клубочковой гематурии является обнаружение в свежесобранной моче (не позднее 2-4 часов) морфологически изменённых (увеличенного объёма) и вследствие этого со сниженной концентрацией гемоглобина (обесцвеченных, выщелочных) эритроцитов. Указанное связано с прохождением эритроцитов через гипоосмотичные дистальные канальцы. При нахождении более 2 часов в собранной гиперосмолярной моче они восстанавливают свой объём и концентрацию гемоглобина, то есть становяться неизменёнными. Преобладание эритроцитов над лейкоцитами в анализе мочи по Нечипоренко (эритро/лейко больше 1) лишь предполагает клубочковую гематурию. Обнаружение эритроцитарных цилиндров, не зависящее от временного фактора, является наиболее надёжным доказательством клубочковой гематурии. Лейкоцитурия обычно не велика, уступая гематурии, и не диагностична для ОГН.

Степень цилиндрурии зависит от объёма протеинурии, так как цилиндр является белковым слепком дистального канальца, где происходит сброс водородных ионов, подкисление мочи и коагуляция белка (гиалиновые цилиндры). Сопутствующие примеси – эритроциты, слущенный эпителий, липиды определяют вид цилиндра – эритроцитарные, эпителиальные, зернистые, восковидные.

Протеинурия и гематурия наиболее выражены в первые сутки. По мере блокады капилляров клубочков их выраженность уменьшается при сохранении мембранных дефектов. Восстановление клубочкового кровотока происходит раньше структурного восстановления мембраны с некоторым увеличением протеинурии и гематурии на 3-4 неделе заболевания. Полное восстановление мембраны может затянуться до 1-2 лет —

остаточная протеинурия. Сохранение гематурии более 6 месяцев предполагает хронизацию процесса.

Отёчный синдром.

Отёчный синдром при ОГН имеет общие черты, свойственные почечным отёкам: преимущественная локализация в расположении рыхлой клетчатки (лицо, поясница, брюшная стенка), большая утренняя выраженность, бледные, холодные. Однако существует ряд отличий, обусловленных особенностями их образования. Высокая концентрация ЦИК сопровождается их внепочечной фиксацией в микроциркуляции подкожной клетчатки и серозных оболочек. Последующее иммунокомплексное воспаление ведёт к повышенной сосудистой проницаемости и выходу белков крови и воды в ткани с образованием плотных, белково-содержащих отёков, по типу воспалительных. Полостные выпоты также имеют повышенные содержание белка и плотность – по типу экссудатов. Нефритические отёки – динамичные, то есть развиваются быстро, чаще одновременно с мочевым синдромом, опережая и превышая объём задержанной жидкости. Выход жидкости в ткани сопровождается снижением ОЦК, что вызывает выраженную жажду и избыточное потребление жидкости. Чрезмерное поступление жидкости, на фоне нарастающей блокады клубочков и олигурии, ведёт к вторичному увеличению ОЦК, являющемуся дополнительным фактором прогрессирования отёков. Увеличение ОЦК сопровождается разведением крови (гидремией) с относительным снижением концентрации белка в крови, превышающим степень его потери. Указанное создаёт картину ложной гипопротеинемии. Клубочковая ишемия с включением системы ренин – альдостерон способствует задержке натрия и воды. Редко (7-8% больных) при затяжном течении ОГН с массивной протеинурией возможно постепенное формирование нефротических, безбелковых, рыхлых отёков с тенденцией ОЦК к снижению. Указанное предполагает значительную деструкцию мембран с частой последующей хронизацией.

Артериальная гипертензия (АГ).

Артериальная гипертензия выявляется у 50-60% больных. Длительность её вариабильна — от эпизодической до сохраняющейся в течение ряда недель. Ведущим в генезе АГ является увеличение ОЦК на фоне умеренно повышенного сосудистого сопротивления. Выраженность клубочковой ишемии (агрегация, пролиферация) определяет степень участия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в задержке натрия и в АГ. Уровень АД при ОГН редко превышает 160/100 мм рт.ст.. Длительное сохранение высокой АГ является прогностическим признаком хронизации.

Левожелудочковая недостаточность.

Синдром острой левожелудочкой недостаточности выявляется в той или иной степени выраженности у 30-50% больных и вариирует от эпизодической одышки, ортопноэ до сердечной астмы и отёка лёгких. Физикально и рентгенологически выявляются признаки застоя — крепитация и мелкопузырчатые хрипы, понижение прозрачности лёгочной ткани.

Причины развития данного синдром неоднородны. Чаще выявляется сочетание патогенетических механизмов с преобладанием того или иного компонента. Превалирующим механизмом отёка интерстиции лёгких и альвеол является иммуннокомплексно обусловленная повышенная проницаемость лёгочных капилляров с выходом воды и белка, последнее особенно значимо для пенообразования. В этом случае признаки объёмной перегрузки малого круга и лёгочной гипертензии нередко отсутствуют — нет повышения натрий-уретического гормона, акцента 2 тона над лёгочной артерией.

Дополнительным фактором может быть левожелудочковая недостаточность вследствие: а) острой нагрузки на левый желудочек объёмом (увеличенный ОЦК) и сопротивлением (особенно при значительной АГ); б) снижения сократительной способности миокарда вследствие иммуннокомплексного воспаления (интерстициальный, диффузный, серозный миокардит) и метаболических нарушений — миогенная дилятация с расширением полостей, ослаблением верхушечного толчка, 1 тона, возможен ритм галопа, акцент 2 тона над лёгочной артерией, снижение вольтажа зубца , депрессия Т и Т, часто брадикардия.

Церебральный синдром.

Проявляется в виде интенсивной, постоянной, нарастающей головной боли, часто с тошнотой, рвотой, снижением зрения (до слепоты), судорожной готовностью, застойным соском зрительного нерва (офтальмоскопически), что расценивается как предвестники почечной эклампсии. В дальнейшем развиваются клинические и тонические судороги с потерей сознания, расстройством дыхания и сердечной деятельности — почечная эклампсия. Указанное определяется степенью отёка вещества головного мозга и повышением внутричерепного давления вследствие: иммуннокомплексно обусловленной повышенной сосудистой проницаемости, увеличенной ОЦК и АГ. Эклампсия возникает у 6-8% больных со значительными гиперволемией и АГ.

Острая почечная недостаточность.

Азотовыделительная функция почек при ОГН нарушается пропорционально выраженности и длительности олиго-анурии и сочетается с выраженным отёчным синдромом. Повышение азотистых шлаков при достаточном объёме мочи и отсутствии отёков ставит диагноз ОГН под сомнение. Азотистые шлаки (креатинин, мочевина) редко превышают 1,5-2 кратный уровень нормы. У 1% больных при длительной олиго-анурии развивается уремия, требующая экстракорпорального диализа.

Нефротический синдром.

Нефротический синдром (HC) развивается у 6-7% больных при затяжном течение болезни и массивной (более 3,5 г/сутки), длительной протеинурии, что возможно только после того как восстановиться клубочковый кровоток и объём фильтрации (то есть на фоне полиурии) при сохранении деструкции мембраны(протеинурии). Наличие НС требует прежде всего исключения заболеваний, имеющих подобную клиническую картину (ХГН, амилоидоз). Клиническая картина этого синдрома описана в соответствующем разделе ХГН.

Болевой синдром не имеет диагностического значения. Чаще — двухсторонние, невыраженные, тупые боли в поясничной области, обусловленные растяжением капсулы. Реже у 10% больных интенсивные боли в начальный период заболевания.

Воспалительный синдром — неспецифичен и чаще пролонгирует предшествующий инфекционный процесс: умеренный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, положительный Среактивный белок, увеличение серомукоида, сиаловых кислот, фибриногена, альфа-1 и 2 глобулинов, гипергаммаглобулинемия. Часто низкий уровень комплемента — гипокомплементемия потребления. Доказательством стрептококковой этиологии ОГН является увеличение у 90% больных антител — АСГ, АСЛО, АСК, начиная с 7 суток с максимумом через месяц.

Бурное развитие симптомов, характерных для циклической (развёрнутой) формы ОГН: быстрое возникновение и нарастание плотных отёков, олигурия, протеинурия, гематурия, гиперволемия (увеличение ОЦК), АГ, острая левожелудочковая недостаточ-

ность, почечная эклампсия – обозначается как нефритический синдром. Нефритический синдром – это клинические проявления острого диффузного (более 50%) воспаления клубочков, развивающегося при интенсивном иммунном ответе на поступление большого количества антигена. Типичная морфологическая картина при нефритическом синдроме – выраженная эндо-, редко экстракапиллярная пролиферация при субэндотелиальной и мезангиальной локализации иммунных депозитов, запускающих бурный воспалительный процесс. Помимо ОГН он может возникать при начальных обострениях ХГН (мезангио-пролиферативного, мезангио-капиллярного), при подостром ГН, системных заболеваниях соединительной ткани, синдроме Гудпасчера, геморрагическом васкулите, гранулематозе Вегенера, инфекционном эндокардите, паранеопластическом синдроме, что диктует необходимость этиологической и морфологической идентификации нефритического синдрома.

Течение и исходы ОГН могут быть различными:

- выздоровление (80%);
- переход в ХГН (10%), чаще при нефротическом варианте;
- развитие быстропрогрессирующего, подострого ГН;
- смерть в остром периоде от осложнений отёк лёгких, почечная эклампсия, острая почечная недостаточность.

При развёрнутой клинической картине болезни длительность симптомов может варьировать. Отёки обычно исчезают через 2-4 недели, несколько дольше может держаться повышение АД. Изменения в анализах мочи держаться дольше – протеинурия обычно уменьшается через 2-3 недели, нередко сохраняясь в течение 6-12 месяцев (остаточная протеинурия). Прогностически неблагоприятными в отношении хронизации процесса рассматриваются – развитие НС, сохранение АГ более 4 недель и изменённого мочевого осадка более 6 месяцев. У детей функция почек восстанавливается полностью, у взрослых клубочковая фильтрация может оставаться пониженной.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация с постельным режимом не менее 2 недель. Диета – стол №7 (бессолевая) с ограничением жидкости в пределах суточного диуреза для предупреждения увеличения ОЦК и тесно связанных с ним осложнений, ограничение белков с ориентацией на уровень азотистых шлаков. Анибактериальная терапия предпочтительно пенициллином, при его непереносимости – макролиды. Лечение глюкокортикоидами и цитостатиками, подавляющими аутоагрессию, должна проводиться при клинике острого нефритического синдрома только после пункционной биопсии – в случаях выявления подострго ГН, системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитах. В остальном выбор лекарственной терапии обусловлен присутствием и выраженностью внепочечных синдромов.

При отёчном синдроме предпочтение отдаётся фуросемиду (лазиксу), в сочетании с артериальной гипертензией — гипотиазиду. При выраженном отёчном синдроме фуросемид назначается только при отсутствии анурии.

Гипотензивные препараты добавляются при недостаточном эффекте диуретиков. Предпочтение отдаётся тем гипотензивным препаратам, которые не снижают почечный кровоток — блокаторам медленных кальциевых каналов. Возможно назначение ингибиторов АПФ, с учётом риска гиперкалиемии, бета-адреноблокаторов.

Коррекция увеличенного ОЦК (диуретики) и АГ(гипотензивные) является профилактикой и лечением левожелудочковой недостаточности. При развитии отёка лёгких дополнительно в/в нитраты и ингаляции пеногасителей. При лечении почечной эклампсии дополнительно к фуросемиду и гипотензивным вводиться в/в манитол (при отсутствии анурии), люмбальная пункция. В редких случаях ОГН, когда развивается уремия и резкая гипергидратация, проводиться гемодиализ.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ХГН)

XГН – хроническое (более 6 месяцев), персистирующее (рецидивирующее) иммунно-воспалительное поражение почек. Этиологические факторы можно установить лишь у 20-30% больных. Из инфекционных факторов достоверна роль стрептококка (10% больных), вирусов гепатита В,С. Учитывая ведущую роль иммунокомплексного механизма повреждения клубочков, возможна любая, чаще персистирующая антигенная провокация — экзогенная (лекарственная) и эндогенная (ревматоидный артрит, инфекционный эндокардит, опухоли, лимфомы). Антительный вариант более вероятен при системных заболеваниях.

Помимо персистенции иммунных механизмов хронизации существенное значение имеют и неиммунные факторы, требующие лекарственной коррекции:

- 1) агрегация тромбоцитов с отложением фибрина и поступлением факторов роста;
- 2) артериальная гипертензия, ведущая к росту перфузионного (фильтрационного) давления и большему отложению макромолекул в мембранных структурах с прогрессированием гломерулосклероза; стимуляция ангиотензином 2 продукции внеклеточного матрикса;
- 3) протеинурия с накоплением белка в эпителии канальцев (тубулопатия накопления) с воспалительно-дистрофическим повреждением, активацией фибробластов интерстиция (тубулоинтерстициальные изменения) и прогрессированием канальцевой недостаточности.

Проблема классификации ХГН представляет собой одну из сложных проблем нефрологии. Наибольшую трудность представляет решение одного из ключевых классификационных пунктов – выделение клинико-морфологических вариантов болезни, так как при одной и той же клинической картине возможно обнаружение разных морфологических вариантов и наоборот. В настоящее время ведущее место занимает морфологическая классификация. Её доминирующее значение определяется не только установлением типа и локализации поражения, оценкой течения, прогноза, но и, что особенно важно, основанием для выбора патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостиатики). Морфологическая классификация имеет ряд недостатков: отсутствие клинических параллелей; не установлена В большинстве отчётливых зависимость морфологической картины от специфики этиологического фактора. Клиническая классификация, основанная на синдромной диагностике, не является чем-то очерченным и характеризует в большинстве случаев лишь этап прогрессирования с частым переходом конкретного случая заболевания из одного варианта болезни в другой. Кроме того, на основе выделения клинических вариантов возможно обоснованное проведение лишь синдромной, симптоматической терапии.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Первоначально всё многообразие морфологических изменений группировалось по двум направлениям: мембранозные и пролиферативные нефропатии.

Мембранозные нефропатии характеризовались преимущественными поражениями тех слоёв клубочкового фильтра, которые являются основным барьером для фильтрации белков — базальная мембрана и подоциты, что клинически чаще проявляется нефротическим синдромом.

К пролиферативным нефропатиям относились состояния, при которых увеличивалось число клеток в нефроне. Увеличение числа эндотелиальных и мезангиальных клеток расценивалось как эндокапиллярный ГН, увеличение числа париетальных (эпителиальных) клеток с образованием полулуний — как экстракапиллярный ГН. Клетки висцерального эпителия (подоциты), будучи высокоспециализированными, не пролиферируют ни при одной форме ГН.

Последующая детализация позволила разграничить мембранозные нефропатии на мембранозные, мезангио-мембранозные, минимальные изменения, фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз. В свою очередь пролиферативные нефропатии представлены мезангио-пролиферативным и экстракапиллярным ГН. Мезангио-капиллярный ГН (мембрано-пролиферативный) сочетает эндокапиллярную пролиферацию с мембранной деструкцией.

Клинико-морфологические сопоставления позволили выявить ряд общих законо-мерностей. Субэндотелиальная локализация ИК ведёт к большему поступлению компонентов коплемента и медиаторов воспаления в кровь с миграцией нейтрофилов и агрегацией тромбоцитов, то есть к большей остроте воспалительной реакции с внутрисосудистой коагуляцией и пролиферацией, что клинически соответствует нефритическому синдрому.

Мезангиальные отложения ИК, учитывая малую площадь контакта мезангия с капилляром (не более четверти поверхности), ведут к меньшей выраженности воспаления, но активируют продукцию мезангиального матрикса и пролиферацию мезангиальных клеток. Мезангиальные повреждения как более ограниченные чаще проявляются изолированным мочевым синдромом, но не исключено развитие нефритического и реже нефротического синдромов.

При субэпителиальном и интрамембранозном расположении ИК воспалительная реакция и клеточная пролиферация незначительны, так как базальная мембрана и ток фильтруемой жидкости препятствует поступлению медиаторов воспаления в кровь. Однако повреждение подоцитов и мембраны увеличивает проницаемость клубочкового фильтра для белка, что ведёт к превалированию нефротического синдрома. В настоящее время наиболее распространена классификация В.В.Серова, включающая следующие морфологические типы ХГН.

Мембранозный ХГН имеет иммунокомплексную, реже антительную природу. На субэпителиальной поверхности базальной мембраны выявляются иммунные отложения – мелкозернистые, гранулярные (ИК депозиты), редко линейные (антительные депозиты), содержащие иммуноглобулины , реже М и комлемент (СЗ). Природа антигенов, входящих в состав комплексов, чаще неизвестна. Вероятно, это разнообразные бактериальные и вирусные антигены, лекарственные, опухолевые, способные проходить через базальную мембрану. Значительно реже нормальные компоненты клубочка, ставшие антигенами из-за нарушения иммунной толерантности или перекрёсной реакции

с антибактериальными антителами. Базальная мембрана вначале диффузно утолщена, разволокнена, фрагментирована, без пролиферативного компонента. В дальнейшем базальная мембрана между скоплениями иммунных депозитов выпячивается, образуя характерные шипики, со временем они сливаются и отложения ИК оказываются замурованными. Активация комлемента может сопровождаться образованием мембраноатакующего комплекса с повреждением ножек подоцитов. В канальцах обнаруживается жировая дегенерация и атрофия эпителия вследствие массивной протеинурии. В поздней стадии развивается гиалиноз глубочков, фиброз интерстиция.

В качестве этиологического фактора могут быть инфекционные (вирусы гепатитов, энтерококковый эндокардит, сифилис, малярия), лекарственные (препараты золота, висмута, ртути, пенициламин, каптоприл, НПВС), опухолевые (паранеопластические – рак почки, лёгкого, кишечника, желудка, молочных желёз, лимфомы), системные (СКВ, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева) заболевания, первичный билиарный цирроз печени, болезнь Крона, саркоидоз, хронический тиреоидит. У большинства больных (2/3 случаев) вид антигенной провокации не устанавливается – идиопатический.

Мебранозный ХГН клинически чаще проявляется нефротическим синдромом (самая частая причина НС взрослых — 30-40%), реже изолированным мочевым синдромом (латентная форма). Прогрессирующее повреждение мембраны сопровождается нарастающей, чаще массивной неселективной протеинурией с изменённым мочевым осадком (клубочковая микрогематурия). НС проходит спонтанно у 40% больных, у 30-40% он имеет рецидивирующее течение и у остальных присутствует постоянно с постепенным снижением клубочковой фильтрации. АГ в начале заболевания редка, чаще постепенно присоединяется по мере нарастания склероза клубочков и, как правило, предшествует ХПН (смешанная клиническая форма). При нарастающем уплотнении мембраны протеинурия уменьшается и с развитием ХПН НС постепенно исчезает при дальнейшем прогрессировании АГ (гипертоническая форма).

Течение в основном довольно благоприятное – ХПН после 10 летнего наблюдения развивается лишь у 60% больных. Эффективность глюкокортикоидов не доказана, уменьшая в ряде случаев протеинурию и выраженность НС, они не предупреждают развитие ХПН, а в ряде случаев и убыстряют, способствуя фиброгенезу. При быстропрогрессирующем течении (системные заболевания) целесообразно назначение глюкокортикоидов (системно или в виде пульс-терапии), а при их противопоказаниях, или неэффективности возможны цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил), хотя их эффективность тоже нуждается в проверке. При латентном течении иммуносупрессивная терапия не показана. Мезенгиальный ХГН объединяет морфологические типы, характеризующиеся реакций, прежде всего мезангия в виде его гипертрофии, пролиферации и накопления мезангиального матрикса (коллагеноподобной субстанции). По характеру изменений (мезангий, капилляры) и степени их выраженноости мезангиальный ХГН подразделяется на следующие варианты.

1. Мезангио-мембранозный ХГН в половине случаев развивается после постстрептококкового ОГН. В мезангии и интрамембранозно выявляются ИК. Массивные, длительно существующие, иммунные депозиты приводят к активации мезангия без клеточной пролиферации. Мезангий расширен, мезангиальные клетки гипертрофированы с накоплением мезангиального матрикса, проникающего внутрь базальной мембраны. Выявляется очаговое утолщение или удвоение (расщепление) базальной мембраны. При продолжающемся накоплении матрикса клубочки склерозируются.

Клинически проявляется латентным ГН с постепенной трансформацией в НС с неселективной протеинурией и изменённым мочевым осадком. Течение и последующая

клиническая трансформация аналогична мембранозному типу. Глюкокортикоиды и цитостатики – не показаны, неэффективны.

2. Мезангио-пролиферативный ХГН наиболее распространённый вариант (30-50% всех случаев ХГН). Этиология чаще неизвестна. Предполагается связь с персистирующей инфекцией – бактериальной (стрептококк) или вирусной. Он относится к иммунокомплексным нефритам с образованием крупных ИК, которые резорбируются в мезангиальных и субэндотелиальных зонах. Обнаруживается пролиферация и активация мезангиальных клеток (накопление мезангиального матрикса, расширение мизангия), в меньшей степени эндотелиальных с постепенным сужением просвета капилляров клубочка. Базальная мембрана утолщена и раздвоена. Выявляется набухание эндотелиальных клеток, редко подоцитов (при деструкции их отростков – значительная протеинурия).

Клинически этот вариант чаще протекает как латентный (70%) с возможными обострениями по нефритическому типу и с последующей трансформацией в гипертонический, редко (5-10%) — превалирует нефротический синдром. 10 летняя выживаемость составляет 80-90%. Прогноз хуже при высокой протеинурии и НС.

Мезангио-пролиферативный ХГН, протекающий с возвратной макрогематурией и характеризующийся отложением в мезангии депозитов с иммунноглобулином А (1г-А нефропатия), выделен в отдельную форму — болезнь Берже, гематурическая форма ГН (10-40% всех биопсий почек).

Лечение не разработано. При латентном течении необходимости в иммуносупрессивной терапии нет. При быстром прогрессировании по нефритическому или нефротическому типам с выраженными морфологическими признаками воспаления назначаются глюкокортикоидная и/или цитостатическая терапия, однако влияние её на темпы развития ХПН окончательно не установлено.

3. Мезангио-капиллярный (мембрано-пролиферативный) ХГН патогенетически и морфологически неоднороден — 1 и 2 типы. Объединяющим является пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток. Вследствие выраженного накопления мезангиального матрикса в центре долек происходит смещение капиллярных петель к периферии, сдавление их и сужение просвета. Капиллярные сплетения разделены на 5-8 долек (дольчатость клубочка). Выявляется двухконтурность, фрагментация базальной мембраны.

1 тип — иммунокомплексный с расположением иммунных депозитов мезангиально и субэндотелиально. Этиология у большинства больных остаётся не выясненной. В ряде случаев в иммунных депозитах выявляются бактериальные и вирусные антигены (инфекционный эндокардит, вирусы гепатита, ВИЧ-инфекция). Возможно его развитие при СКВ, криоглобулинемии, саркоидозе, лейкозах, лимфомах, в ряде случаев лекарственные провокации, героинизм.

Проявляется НС с массивной неселективной протеинурией и изменённым мочевым осадком. Прогноз определяется лечением основного заболевания. При нарастающем НС и снижении функции почек, возможно назначение глюкокортикоидов и цитостатиков, однако их влияние на темпы прогрессирования ХПН и длительность жизни достоверно не установлено.

2 тип — иммунонегативный (С3-нефритический фактор) с отложением активных компонентов деградации комплемента (С3b) в толще базальной мембраны — болезнь плотных депозитов. Характерно стойкое снижение комплементарной активности крови. Нередко сочетание нефритического (инициального) и нефротического синдромов, стойкая АГ свидетельствует о быстром прогрессировании с исходом в ХПН в течение 3-5

лет. Лечение не разработано. Ни один из методов лечения (глюкокортикоиды, цитостатики) не позволяет предотвратить наступление ХПН.

При следующих морфологических типах ХГН иммунные депозиты не выявляются, поэтому формальное отнесение их к гломерулонефритам, имеющим иммунновоспалительный характер повреждения, условно.

Нефропатия с минимальными изменениями (липоидный нефроз)

Морфологические изменения минимальны и выявляются лишь при электронной микроскопии — изолированная деструкция и слияние отростков ножек подоцитов (трабекул, педикул), что обнажает мелкие поры в неизменённой базальной мембране. Отложения иммунных депозитов нет. В дальнейшем возможно присоединение очагового утолщения базальной мембраны, активация мезангия с накоплением мезангиального матрикса и исходом во вторичный фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз. Предполагается повреждающее действие гуморальных факторов мембранной атаки — лимфоцитарного (лимфокины), моноцитарного. Выявление минимальных изменений при лимфогранулематозе, лимфопролиферативных заболеваниях, а также хороший эффект иммунодепрессантов предполагают иммунную обусловленность.

Причины заболевания не установлены – идиопатический. Предполагаются респираторные инфекции (ОРВИ), вакцинация, аллергические реакции, лекарственные препараты (НПВС, рифампицин, интерферон, декстрин-железо).

Клинически проявляется НС с селективной протеинурией (альбуминурией) и неизменённым мочевым осадком. Липоидный нефроз самая частая причина НС у детей (80%), составляя 20% НС взрослых. Спонтанные ремиссии наблюдаются у 30-40% детей, у взрослых они более редки. Глюкокортикоиды и цитостатики — целесообразны и эффективны.

Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз

Этиология этой формы не установлена. Выделяется первичный или идиопатический ФСГГ и вторичный. Вторичный ФСГГ рассматривается как неспецифическая реакция на уменьшение количества функционирующих нефронов (более чем в два раза) вследствие гиперфункции и гипертрофии сохранных с повышением в них внутриклубочкового давления (неиммунные механизмы хронизации). Он развивается при целом ряде заболеваний, сокращающих число функционирующих нефронов: ХГН (минимальные изменения), сахарный диабет, резекция почки, тубулоинтерстициальный нефрит и т.п

При идиопатическом ФСГГ процесс начинается с юкста-гломерулярных нефронов, вовлекаются отдельные клубочки (фокальный), в них поражаются отдельные сегменты сосудистого пучка (сегментарный). Характерно отложение гиалинового матрикса (коллагена) в виде единичных или множественных шаровидных образований, обычно связанных с капсулой клубочка (субэпителиально). Постепенно по мере прогрессирования в процесс вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового слоя. Гиалиноз и последующий склероз охватывают сосудистые петли всего клубочка (глобальный склероз). При электронной микроскопии наблюдаются различные стадии поражения подоцитов. Степень поражения канальцев – атрофия и склероз стромы пропорциональна выраженности изменения клубочков. Преобладают неиммунные механизмы прогрессирования заболевания. Иммунные депозиты не обнаруживаются.

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще у детей и молодых мужчин. Основное клиническое проявление $\Phi C\Gamma\Gamma$ – тяжёлый HC (15-20% случаев HC) в

сочетании с АГ. Умеренная селективная протеинурия быстро трансформируется в массивную неселективную с гематурией и лейкоцитурией. Рано снижается фильтрационная и концентрационная функции. При стойкой протеинурии и АГ он быстро приводит к ХПН и плохо коррелируется лечением. Однако ФСГГ без лечения не проходит, в связи с чем должна быть предпринята попытка глюкокортикоидной и/или цитостатической терапии.

Фибропластический ХГН

Данный тип не является морфологически самостоятельным, а отражает эволюцию разных форм ХГН в терминальную стадию, когда склероз капиллярных петель клубочков, сращение сосудистых долек с капсулой, экстракапиллярные фиброэпителиальные и фиброзные полулуния со сдавлением и облитерацией капилляров стирают морфологическое своеобразие начальных этапов развития. В канальцах — дистрофия, атрофия эпителия, коллапс, разрастание соединительной ткани. Клинически соответствует картине почечной недостаточности. Клиническое подразделение ХГН основано на преобладании того или иного синдрома на данном этапе заболевания с частой трансформацией в другой вариант по мере прогрессирования.

Нефротическая (отёчно-альбуминурическая) форма ХГН

Она характеризуется наличием нефротического синдрома (HC). HC – клиниколабораторный симптомокомплекс, включающий: массивную протеинурию (более 3,5 г/сутки или 50 мг/кг веса тела); гипопртеинемию (менее 60 г/л) с гипоальбуминемией (менее 30 г/л); рыхлые (безбелковые) периферические отёки и полостные транссудаты; гиперлипидемию с липидурией.

HC развивается как при гломерулонефритах, так и при диабетическом гломерулосклерозе, амилоидозе, что требует в первую очередь их дифференциальной диагностики. В свою очередь возможно следующее ориетировочное, частотное распределение HC при различных морфологических вариантах $X\Gamma H$: мембранозный – 30-40%, минимальные изменения – 20%, $\Phi C\Gamma \Gamma$ – 15-20%, мезангио-капиллярный – 10-15% и мезангиопролиферативный – 5-10%.

Мочевой синдром

Через поры базальной мембраны у здорового человека могут проходить белки с молекулярным весом менее 9000. В норме через клубочки фильтруется около 30 г белка в сутки, который почти полностью реабсорбируется в канальцах, в связи с чем он определяется в моче не более 0,033 г/л. Причиной НС может быть только клубочковая протеинурия. Канальцевая протеинурия - результат поражения проксимальных канальцев (чаще токсического), в которых в норме реабсорбируются мелкие белки, прошедшие через неизменённый клубочковый фильтр (селективная протеинурия).

Белок мочи при НС имеет плазменное происхождение. В зависимости от степени поражения базальной мембраны в мочу попадают белки разного молекулярного веса. Выделяют селективную протеинурию, когда через мембрану проходят белки молекулярной массой менее 9000 — альбумины, альфа-1, реже альфа-2 гликопротеиды, антитромбин-111, эритропоэтин, транспортные белки — трансферин, церулоплазмин, транскортин, тироксин- и холекальциферол-связывающие белки. Селективная протеинурия является свидетельством минимального поражения базальной мембраны (минимальная нефропатия — липоидный нефроз). Считается, что при селективной протеинурии прогноз заболевания лучше, хотя возможен переход одного вида

протеинурии в другой (ФСГГ, амилоидоз). Селективная протеинурия выявляется также при канальцевых поражениях (чаще токсических).

При неселективной протеинурии в мочу попадают все плазменные белковые фракции без различий в молекулярной массе, в том числе и глобулины. Неселективная протеинурия свидетельствует о более тяжёлом поражении клубочковых мембран и выявляется при большинстве морфологических вариантов ХГН, сахарном диабете, амилоидозе.

Следует отметить, что при ХГН по мере нарастания фибропластических изменений и ХПН суточная протеинурия, а следовательно, и НС уменьшаются, в то время как при амилоидозе протеинурия и НС сохраняются даже в стадии ХПН. Для волчаночного нефрита характерно высокое содержание гамма-глобулинов (антител) и лимфоцитов в моче и индуцирование волчаночных клеток при внесении в кровь фильтрата мочи больного.

Изменение мочевого осадка зависит от морфологического варианта ХГН. При минимальных изменениях (липоидный нефроз) эритро- и лейкоцитурия в анализе по Нечипоренко находится в пределах нормы. При остальных морфологических вариантах выявляется клубочковая, чаще микрогематурия. При СКВ нередко преобладающей является лейкоцитурия, преимущественно лимфоцитурия по лейкоцитарной формуле мочи. Характерно наличие цилиндров — гиалиновых, зернистых, восковидных, кристаллы холестерина (липидурия).

При НС с мочой выделяются ферменты: трансаминазы, лейцинаминопептидаза, кислая фосфотаза. Их активность в десятки и сотни раз выше, чем у здоровых и при латентной форме ХГН. Степень ферментурии отражает активность процесса и тяжесть поражения нефрона (особенно эпителия извитых канальцев), высокую проницаемость клеточных мембран и мембран клубочковых капилляров.

Отёчный синдром формируется постепенно, начинаясь с пастозности лица, поясницы, и достигает генерализации с выпотами в серозные полости — плевральные, брюшную, перикард. Периферические отёки — безбелковые, рыхлые, тестоватые, легко перемещающиеся. Полостные отёки — с низким содержанием белка, по типу транссудатов. Причиной их развития является снижение при гипоальбуминемии онкотического давления, удерживающего воду в капиллярах, до 10-15 мм рт.ст. при норме — 25-30 мм рт.ст.. Выход воды в ткани сопровождается сокращением ОЦК, что активирует ренинангиотензин-альдостероновую систему и выработку АДГ с последующей задержкой натрия и воды. Однако указанное не ведёт к росту ОЦК, так как вода, не удерживаемая альбуминами, транзитом уходит в ткани.

Диспротеинемия в значительной степени связана с преимущественной потерей той или иной фракции белков плазмы с мочой. При минимальных изменениях (селективная протеинурия) гипопротеинемия характеризуется абсолютной (г/литр) и относительной (%) гипоальбуминемией, в то время как процентное (относительное) представительство глобулинов увеличивается при нормальном абсолютном количестве, что создаёт ложное представление о гипергаммаглобулинемии. При неселективной протеинурии на фоне значительного снижения альбуминов часто выявляется абсолютное (г/литр) снижение в крови гамма-глобулинов и относительное повышение альфа-2 глобулинов и бета-глобулинов. Во фракции альфа-2 глобулинов увеличено содержание альфа-2 макроглобулина, что объясняется их избирательной задержкой в крови в связи с большой молекулярной массой. Альфа-2 макроглобулин является поливалентным ингибитором протеаз крови (плазмина), что способствует тромбообразованию. Увеличение гаптоглобина повышает синтез фибриногена. Гиперкоагуляции также

способствует выведение с мочой антитромбина-111, ингибитора X активного фактора свёртывания (протромбиназной активности).

Существует ряд особенностей связанных с этиологией и морфологическим вариантом. Так при заболеваниях связанных с повышенным синтезом гамма-глобулинов — волчаночный нефрит, амилоидоз — их содержание в крови увеличено как относительно, так и абсолютно. При мембранозной форме ХГН часто обнаруживается снижение бетаглобулинов.

При выраженном HC изменяется соотношение основных классов иммуноглобулинов — уменьшение содержания и A, что ведёт к снижению сопротивляемости и возникновению интеркурентных инфекций.

Гиперлипидемия встречается у большинства больных НС. Наиболее высоких цифр достигает холестерин и триглицериды. Обычно повышается концентрация липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении липопротеидов высокой плотности, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Гиперлипидемия обусловлена потерей белков, регулирующих липидный гомеостаз, усиленным синтезом холестерина в печени и снижением его катаболизма из-за потери с мочой лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы, липопротеидлипазы. Большое значение в увеличении содержания в крови неэстерофицированных жирных кислот при гипоальбуминемии имеет уменьшение их связывания с альбумином — 1 молекула альбумина связывает 7 молекул НЭЖК.

Осложнения

Осложнения НС делятся на спонтанные и ятрогенные (спровоцированные врачебными вмешательствами). Спонтанные осложнения: отёк мозга, сетчатки, периферические флеботромбозы, бактериальная, вирусная, грибковая инфекция. Часты пневмонии, плевриты, перитониты, особенно при повторных эвакуациях жидкости. Часто присоединяется вторичная мочевая инфекция. Нередка мигрирующая, рожеподобная эритема, связанная с повышением активности брадикинина (эффективны антибрадикининовые препараты).

Нефротический криз связан с тяжёлой гиповолемией, активацией кининовой системы и ДВС синдромом. Может возникать спонтанно, но чаще провоцируется диуретической терапией. Возникает тяжёлая циркуляторная недостаточность — объём циркулирующей крови падает до 1,5 — 2 литров, а внеклеточной жидкости — до 20 литров. Клинически характеризуется анорексией, тошнотой, рвотой, лихорадкой, болями в животе, гиповолемическим шоком с преренальной ОПН, мигрирующей рожеподобной эритемой. В асцитической жидкости много брадикинина, который обуславливает высокую сосудистую проницаемость и даёт болевые эффекты.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), возникающий вследствие гиперкоагуляции, нередко провоцируется диуретической и глюкокортикоидной терапией. Внезапно развивается картина острой почечной недостаточности с олигурией из-за блокады клубочкового кровотока и фильтрации с болями в животе, пояснице, с падением АД. На коже туловища и конечностей появляется геморрагическая сыпь, иногда рвота кофейной гущей, стул с примесью крови, нередко ТЭЛА, тромбоз периферических сосудов и почечных вен (до 40%).

Лечение НС помимо патогенетической (иммуносупрессивной) терапии носит общие черты, направленные на снижение протеинурии и купирование отдельных клинических проявлений.

- 1. Низкобелковая диета, так как высокобелковая диета, не повышая уровень белка в крови, увеличивает объём фильтрации и отложения его в клубочковых структурах с прогрессированием гломерулосклероза и ХПН.
- 2. Ингибиторы АПФ снижают внутриклубочковое давление, транскапиллярный градиент фильтрации и как следствие этого протеинурию. Кроме того, блокирование образования ангиотензина 11 уменьшает продукцию мезангиального матрикса и тормозит развитие вторичного ФСГГ, то есть оказывает ренопротективное действие, замедляя прогрессирование почечной недостаточности.
- 3. НПВС нередко уменьшают протеинурию, возможно, вследствие снижения проницаемости клубочкового фильтра и кровотока в клубочках. Однако, блокирование синтеза простогландинов уменьшает реабсорбцию натрия в канальцах, способствуя развитию АГ и отёков. Кроме того, большинство препаратов этой группы считается нефротоксичными.
- 4. Коррекция гиперлипидемии также тормозит развитие гломерулосклероза и атеросклероза. В связи с чем рекомендуется гипохолестериновая диета, содержащая полиненасыщенные жирные кислоты. Медикаментозное лечение гиперлипидемии (статины) возможно при значительной гиперхолестеринемии, однако терапевтическая эффективность их не доказана. Учитывая активацию при гиперлипидемии перекисного окисления липидов, стимулирующего синтез коллагена, целесообразно назначение антиоксидантов: витамин Е (токоферол ацетат), коэнзим 0 10 (кудесан, убихинон) и другие.
- 5. При лечении отёчного синдрома, помимо ограничения поваренной соли (натрия) применяются петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота). Учитывая опасность гиповолемии, суточная потеря веса не должна превышать 1кг/сутки. Добавление антагонистов альдостерона ограничивается возможностью развития гиперкалиемии. При выраженной гипоальбуминемии (менее 25 г/л), быстром нарастании периферических и полостных отёков, отёка мозга (сетчатки) и значительной гиповолемии (снижение ОЦК) целесообразно введение концентрированного раствора альбумина. Однако, это оказывает лишь временный эффект.
- 6. Антиагреганты (дипиридамол, тиклопедин, клопидогрел) и антикоагулянты (финилин) целесообразны при явлениях гиперкоагуляции, особенно на фоне терапии диуретиками и глюкокортикоидами. При венозных тромбозах (глубоких вен, почечных), тромбозах артерий, ТЭЛА показана терапия гепарином и низкомолекулярными гипаринами: фраксипарин (надропарин), клексан (эноксапарин), кливарин (ревипарин). Кроме того, антикоагулянты и антиагреганты являются обязательной составной частью при глюкокортикоидной терапии.

Латентный ХГН (изолированный мочевой синдром).

Латентное течение возможно при всех морфологических вариантах. Чаще он наблюдается при мезангио-пролиферативном морфологическом варианте. Этиология чаще неизвестна, в ряде случаев может быть исходом острого постстрептококкового ГН. По мере прогрессирования мезангиальной пролиферации и фиброза клубочков латентный ХГН трансформируется в гипертонический, часто предшествующий клинике ХПН. Реже латентная форма выявляется при мембранозных нефропатиях с последующей трансформацией по мере нарастания мембранной деструкции и протеинурии в нефротическую. Примерно у трети больных при пункционной биопсиио обнаруживают-

ся фибропластические изменения, что свидетельствует о большой давности процесса, часто несоответствующей относительно короткому анамнезу.

Как правило, больные жалоб не предъявляют. Реже – слабость, утомляемость, периодически утренняя пастозность лица. Отсутствуют признаки длительной гипертезии – гипертрофия левого желудочка, изменения глазного дна. Заболевание чаще диагностируется при случайных анализах мочи. В анализах мочи выявляется небольшая протеинурия (до 1 г/сутки), клубочковая микрогематурия, цилиндрурия. При протеинурии выше 1,5 г/сутки прогноз ухудшается.

Обострения чаще связаны с инфекцией, переохлаждениями, иногда беременностью. Признаком обострения является увеличение протеинурии и гематурии в 2 и более раза. Указанное свидетельствует о дополнительном повреждении клубочковых структур вследствие обострения иммунокомплексной патологии. Возможно повышение АД и появление отёков. Рецидив может быстро пройти, но иногда приводит к трансформации латентной формы в гипертоническую, реже — нефротическую. Течение, как правило, длительное — до 25 и более лет, 10 летняя выживаемость составляет 80-90 %. По мере прогрессирования гломерулосклероза и снижения продукции эритропоэтина развивается нормохромная, нередко макроцитарная анемия, обычно предшествующая ХПН.

Латентный ХГН чаще дифференцируется с хроническим пиелонефритом, при котором выявляются: преобладание лейкоцитов в анализе по Нечипоренко, активные, витальные лейкоциты, внеклубочковая микрогематурия (неизменённые эритроциты), протеинурия пропорциональна степени лейкоцитурии, не превышая 2 г/литр.

Гематурическая форма ХГН (болезнь Берже, IgA нефропатия).

IgA нефропатия, распространённая форма XГН (10-40% всех биопсий), ранее рассматривалась как вариант латентной (изолированный мочевой синдром), но гематурия при этой форме выражена значительнее.

Морфологически обнаруживается мезангио-пролиферативный ГН с иммунными депозитами, содержащими IgA. В тяжёлых случаях электроноплотные отложения иммунных депозитов распространяются и субэндотелиально с клиникой нефритического синдрома. В большинстве случаев в крови выявляются ЦИК, содержащие IgA. Аналогичная картина выявляется при геморрагическом васкулите.

Предполагается связь с носоглоточной инфекцией (ангины, фарингиты), вирусной, реже кишечной. IgA нефропатия встречается также при циррозе печени, болезни Крона, Бехтерева, синдроме Шегрена, аденокарциноме желудка и толстой кишки. В этих случаях воспаление в клубочках (мезенгиальная пролиферация) часто отсутствует и изменения ограничиваются отложениями IgA, возможно, вследствие нарушения его синтеза и структуры — гликолизированный изотип, позволяющий избежать мезангиального фагоцитоза, что способствует его персистенции и накоплению. IgA, нейтрализуя отрицательный заряд мембраны, способствует большему прохождению эритроцитов через малоизменённые мембранные структуры — сочетание макрогематурии с незначительной, часто селективной протеинурией.

Болезнь развивается чаще у мужчин (в 3-4 раза) в возрасте 15-30 лет. Возможна наследственная предрасположенность. Характерно волнообразное течение с эпизодами макрогематурии, нередко с тупыми болями в пояснице, миалгиями. Протеинурия чаще — незначительна (0,1 — редко 1 г/литр). Макрогематурия обычно возникает через 24-48 часов после носоглоточной, желудочно-кишечной инфекции. АД чаще в пределах нормы, отёков — нет.

Течение болезни при типичном варианте доброкачественное — ХПН в течение 20 лет развивается у 20-50% больных, нередко спонтанное выздоровление. У трети больных (чаще взрослых) протеинурия и микрогематурия сохраняются в межрецидивный период. Обострения в этом случае могут протекать по нефритическому типу с АГ (20-30%), реже — трансформация в нефротическую форму (10%). В этих случаях почечная недостаточность развивается в среднем через 10 лет.

Необходима дифференциация с заболеваниями, сопровождающимися внеклубочковой макрогематурией — урологические, туберкулёз. От ОГН отличает — одновременность лихорадки и гематурии, отсутствие АГ и отёков, сочетание макрогематурии с незначительной протеинурией.

Пункционная биопсия необходима для исключения болезни тонких мембран, встречающейся также часто, как IgA нефропатия. Постоянная или перемежающаяся гематурия в этом случае выявляется в детстве. Провоцирующим фактором макрогематурии также часто выступают респираторные инфекции — сино-фарингитная гематурия. Механизм развития неизвестен. Встречаются как спорадические, так и семейные случаи (доброкачественная семейная гематурия). Прогноз — хороший, что отличает от ХГН.

При лечении латентной и гематурической форме ХГН соблюдается принцип «не вреди», то есть иммуносупрессивная терапия не показана. Применяются препараты, замедляющие прогрессирование гломерулосклероза и развитие ХПН: ингибиторы АПФ и дипиридамол (длительно). Ингибиторы АПФ обладают нефропротективным действие посредством снижения внутриклубочкового давления в сохранных нефронах и продукции мезангиального матрикса. Коррекция анемии проводится посредством применения синтетических эритропоэтинов (эпоэтинов).

Гипертоническая форма ХГН.

Развитие артериальной гипертензии при ХГН происходит вследствие прогрессирующего снижения клубочкового кровотока. Наиболее значимыми в этом плане являются: пролиферативные процессы (эндотелиально-мезангиальные), внутриклубочкоагуляция отложением фибрина, фибробластическая ковая мезангиального матрикса (коллагеноподобной субстанции). Указанные процессы обуславливают темпы развития АГ при различных морфологических вариантах ХГН. При мезангио-капиллярной (мембрано-пролиферативной) форме ХГН выявляется практически одновременно с НС - смешанный вариант. Аналогичное соотношение синдромов наблюдается при ФСГГ. При мембранозной нефропатии (мембранозный, мезангио-мембранозный ГН) АГ обычно присоединяется на фоне предшествующего НС по мере нарастания фибробластических изменений с трансформацией в смешанную через 10-15 лет. Уплотнение клубочковых мембран в этом случае уменьшает объём протеинурии с постепенным исчезновением НС, присоединением ХПН и стойкой АГ – гипертонический вариант.

При латентном ХГН (чаще мезангио-пролиферативная форма) присоединение АГ происходит постепенно, и она вначале носит интермитирующий характер (в периоды обострений). Стойкое и значительное повышение АД, как правило, свидетельствует о нарастании фибробластических изменений, склерозе клубочков и предшествует ХПН.

АГ вызвана, прежде всего, повышением активности системы ренин-ангиотензин вследствие уменьшения объёма клубочкового кровотока и перфузии. Дополнительными факторами повышения АД являются гиперпродукция альдостерона с последующей задержкой натрия и снижением синтеза почками депрессивных субстанций.

Больных беспокоят головные боли, слабость, утомляемость, нередко боли в пояснице. При обследовании выявляются общие признаки АГ: акцент 2 тона над аортой, гипертрофия левого желудочка, ангиоспастическая ретинопатия. АД вначале повышено умеренно, но с течением времени устанавливается стойкая гипертензия, особенно диастолическая. Присоединение левожелудочковой недостаточности проявляется нарастающей одышкой, застоем в лёгких вплоть до развития сердечной астмы и отёка лёгких. Отёки появляются обычно позже и носят преимущественно сердечный характер, присоединяется увеличение печени. Возможно ОНМК и эпизоды энцефалопатии при обострении процесса.

Таким образом, $A\Gamma$ выявляется при большинстве морфологических форм $X\Gamma H$, отражая прогрессирование процесса. Нередко $A\Gamma$ является первым поводом обращения больного в медицинское учреждение (чаще при латентном ΓH), что требует дифференциации, прежде всего, с ΓB .

 $X\Gamma H$ предполагают указания на изменения в моче (протеинурия, клубочковая гематурия), нередко задолго предшествующие $A\Gamma$, простудные провокации $A\Gamma$, указания на нефропатию беременных, отсутствие наследственной предрасположенности к $A\Gamma$, гипертонических кризов. Среди объективных обследований учитывается: чаще астеническая конституция, большее $A\Pi$ стоя, большая протинурия (более Π г/л) и гематурия, наличие анемии (снижение эритропоэтина), ускоренное Π увеличение гамма-глобулинов, большее снижение фильтрации (проба Π Реберга), меньшая выраженность атеросклероза и Π (чаще более молодой возраст с меньшей длительностью Π и меньшей гипертрофией левого желудочка), нефритогенный компонент ангиоспастической ретинопатии.

Гипотензивная терапия проводится на фоне ограничения натрия. Предпочтение отдаётся ингибиторам АПФ, сочетающим гипотензивный эффект с ренопротективным. При росте креатинина (ХПН) целесообразны блокаторы кальциевых каналов, расширяющих афферентные артериолы, что увеличивает внутриклубочковое давление и клубочковую фильтрацию. Положительным является их антиагрегационное действие. Добавление тиазидовых диуретиков потенциирует гипотензивный эффект. Возможно комбинированное применение препаратов указанных трёх групп.

Иммуносупрессивная терапия.

Вопрос о проведении иммуносупрессивной терапии возникает при обострении ХГН, проявляющемся в виде быстропрогрессирующего НС или протекающему по остронефритическому типу с нарастающей почечной недостаточностью.

Целесообразность иммуносупрессивной терапии основывается прежде всего на морфологической характеристике ХГН. Присутствие клинических синдромов и возможная этиологическая обусловленность позволяет лишь предположить тот или иной морфо-патогенетический вариант ХГН. Назначение глюкокортикоидов и цитостатиков, учитывая их многочисленные побочные эффекты и противопоказания, должно основываться на принципе «не вреди» и нередко при отсутствии морфологических критериев является «терапией отчаяния».

Эффективность иммуносупрессивной терапии доказана при ХГН с минимальными гистологическими изменениями. Клинически этот морфологический вариант можно предположить при постепенном развитии НС, сочетающемся с селективной протеинурией и неизменённым мочевым осадком при сохранности клубочковой фильтрации. Учитывая возможность спонтанной ремиссии (80% у детей и 20-30% у взрослых,

иммуносупрессия проводится при отсутствии эффекта плановой терапии (стр.). Обычно назначается преднизолон в дозе 1-1,5 мг/кг в течение 4 недель, а затем 4 недели по 1 мг/кг через день. После 8 недельного курса ремиссия наступает у 50% взрослых. Увеличение длительности терапии до 20-24 недель доводит частоту ремиссий до 90%. После отмены ГК часто постепенно развиваются рецидивы, также купируемые ГК. При отсутствии эффекта или ранних (сразу после отмены) и частых рецидивах добавляются алкилирующие препараты — циклофосфамид (2-3 мг/кг/сутки) или хлорамбуцил (0,1-0,2 мг/кг/сутки) в течение 8-12 недель. При их неэффективности возможно добавление циклоспорина, однако из-за частых рецидивов необходима поддерживающая терапия до 2 лет.

При мембранозном варианте XГН глюкокортикоиды (дозировку см. выше)назначаются по этиологическим показаниям (системные заболевания) или в случаях высокой протеинурии и прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации. Однако, уменьшение выраженности протеинурии и НС в большинстве случаев не предупреждает развитие ХПН. При неэффективности ГК добавляются цитостатики (см.выше).

При мезангио-пролиферативном ГН иммуносупрессивная терапия рекомендуется при высоком риске быстрого прогрессирования — значительная протеинурия с НС и АГ, выраженные морфологические признаки воспаления. ГК назначаются в обычном режиме. При отсутствии эффекта или рецидивах дополнительно — цитостатики. Однако их влияние на отдалённый прогноз остаётся не ясным.

При мезангио-капиллярном ГН 1 типа также возможна иммуносупрессивная терапия в случаях неконтролируемого НС и нарастающего снижения функции почек, однако её влияние на темпы прогрессирования ХПН достоверно не установлено.

Идиопатический ФСГГ без лечения не проходит, в связи с чем сразу назначается иммуносупрессивная терапия. 8 недельный курс ГК приводит к ремиссии в 20-40% случаев. Пролонгирование лечения до 16-24 недель доводит долю ремиссии до 70%. Прогноз хуже при АГ. Добавление циклофосфамида уменьшает частоту рецидивов. При резистентности к ГК назначение циклоспорина позволяет добиться ремиссии у 25-50% больных. При противопоказаниях и осложнениях ГК терапии лечение циклофосфамидом приводит к ремиссии в 50-60% случаев.

При остронефритическом синдроме и высокой морфологической активности процесса (подострый ГН, мезангио-капиллярная, мезангио-пролиферативная формы) и быстропрогрессирующем НС, возможно дополнительное проведение иммуносупрессивной пульс терапии в виде:

- 1) преднизолона в/в капельно 1000 мг 1 раз в сутки 3 дня подряд, затем по 2,5 мг/кг 1 раз в неделю, обязательно под прикрытием гепаринов;
 - 2) циклофосфамид в/в капельно по 15 мг/кг ежемесячно.

Таким образом, ГК наиболее эффективны при ГН с минимальными изменениями, нередко эффективны при мезангио-пролиферативном, нечёткий, временный эффект при мембранозном, мезангио-капиллярном ГН и ФСГГ. Применение ГК ограничивает плохо коррегируемая АГ и ХПН. Антиагреганты и антикоагулянты обязательно включаются в состав комбинированных схем.