

Нефротичний синдром: діагностика і лікування

Шеховцева Т.Г., Свистун С.І., Доценко С.Я.

навчальний посібник до практичних занять з дисципліни
"Внутрішня медицина"

Запоріжжя 2013

У навчальному посібнику на засадах сучасної медицини розглянуті основні питання етіології, патогенезу, клініки та діагностики нефротичного синдрому. Представлена сучасна класифікація нефротичного синдрому. Висвітлені основні принципи лікування захворювань, які супроводжуються нефротичним синдромом. Узагальнено та систематизовано нові наукові дані щодо патогенетичної терапії первинних і вторинних гломерулонефритів з нефротичним синдромом. При створенні посібника використовувались основні положення доказової медицини з нефрології.

До посібника включено тестові завдання і клінічні задачі для контролю засвоєння пройденого матеріалу.

Посібник рекомендовано для лікарів-інтернів і студентів медичних вузів.

Зміст

Перелік скорочень

Передмова

Розділ 1. Протеїнурія.

Розділ 2. Визначення, класифікація, патогенез нефротичного синдрому.

Розділ 3. Клініка нефротичного синдрому.

Розділ 4 . Ускладнення нефротичного синдрому.

Розділ 4. Нефротичний синдром при гломерулонефритах.

Розділ 5 . Нефротичний синдром при вторинних нефропатіях.

Розділ 6. Лікування набряків у рамках нефротичного синдрому.

Розділ 7. Імуносупресивна терапія гломерулонефритів з нефротичним синдромом.

Розділ 8. Лікування вторинних нефропатій з нефротичним синдромом.

Розділ 9. Нефропротективна терапія.

Розділ 10. Тестові завдання та клінічні задачі.

Розділ 11. Предметний покажчик.

Розділ 12. Використована література.

Розділ 13. Рекомендуєма література.

Перелік умовних скорочень

АРА II - антагоністи рецепторів ангіотензину II

АДГ – антидіуретичний гормон

АТ – антитромбін

АГ - артеріальна гіпертензія

АТ - артеріальний тиск

БМ - базальна мембрана

ВJ - білок Бенс-Джонсу

ВГН - вовчаковий гломерулонефрит

ГН – гломерулонефрит

ГБМ - гломерулярна базальна мембрана

ГК – глюкокортикоїди

ГКТ – гломерулярний капілярний тиск

ГНН - гостра ниркова недостатність

ГПГН - гострий післяінфекційний гломерулонефрит

ДН – діабетична нефропатія

Ig - імуноглобулін

IgA - імуноглобулін класу А

IgM - імуноглобулін класу М

IgG - імуноглобулін класу G

ІК - імунний комплекс

іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІХС - ішемічна хвороба серця

КФ - клубочкова фільтрація

КТ - комп'ютерна томографія

ЛЛ – легкі ланцюги

ЛПНЩ - ліпопротеїни низької щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїни дуже низької щільності

МК – мезангіальні клітини

ММ – мезангіальний матрикс

МзПГН - мезангіопроліферативний гломерулонефрит
МН - мембранозна нефропатія
МБПН - мембранознопроліферативний гломерулонефрит
МН - мієломна нефропатія
МФК - мікофенолату мофетил
ММФ - мікофенолова кислота
МАУ - мікроальбумінурія
ММ - множинна мієлома
НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати
НФГ-нефракціонований гепарин
НК – нефротичний криз
НС- нефротичний синдром
НМГ- низькомолекулярні гепарини
НН - ниркова недостатність
НО - оксид азоту
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПУ - протеїнурія
РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СЧВ - системний червоний вовчак
С₃ - третій компонент комплементу
Па-фактор - тромбін
ФСГС - фокально-сегментарний гломерулосклероз
ХНН - хронічна ниркова недостатність
ХГН - хронічний гломерулонефрит
ЦК – циркулюючий імунний комплекс
Цс-А - циклоспорин А
Цф - циклофосфан
ЦС – цитостатики
ЦД – цукровий діабет
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ШПГН - швидкопрогресуючий гломерулонефрит

Передмова

Нефротический синдром (НС) займає особливе положення серед великих клінічних синдромів у клініці внутрішніх хвороб взагалі і в нефрології зокрема тому, що НС супроводжує багато первинних і вторинних захворювань нирок, а в окремих випадках може подаватися як самостійна нозологічна форма.

У 1827 р. R. Bright зробив опис клінічної картини захворювання, яке в теперішній час носить назву «нефротичний синдром». У своїй праці він опирався не тільки на клініко-анатомічні зіставлення, але й на лабораторні дослідження, які проводив хімік і лікар J. Bostock (зменшення вмісту альбуміну та підвищення ліпідів крові у хворих з НС).

Вперше термін «нефротичний синдром» був застосований російським нефрологом Є.М. Тарєєвим у 1929 р. в книзі «Анемія брайтиків». Однак, як це часто буває, цей термін зазвичай пов'язують з прізвищем W. Nonnenbruch (1949 р.). У той час термін «нефрозонефрит» застосовувався у випадках, коли у хворих *окрім НС* мала місце гематурія і артеріальна гіпертензія (АГ).

У 1968 р. НС було уведено в номенклатуру хвороб Всесвітньої організації охорони здоров'я, в якій він зберіг своє значення при її перегляді в 1997, 1978 роках. Термін «нефротичний синдром» повністю замінив старий термін «нефроз» і тепер використовується лише для визначення первинного НС, який розвивається на основі мінімальних клубочкових змін – «люпоїдного нефрозу».

Розділ 1. Протеїнурія

В нормі у дорослих людей з сечею може виділятися до 150 мг 1,73 м²/добу білка. Збільшення добової екскреції білка з сечею (>150 мг) визначається як протеїнурія (ПУ) і може бути як ознакою захворювання, так і відображати функціональні порушення, які швидко минають.

Негативно заряджені молекули альбуміну мають діаметр 3,6 нм (менше розмірів фенестр базальної мембрани - БМ) і тому в фізіологічних умовах вони не проникають крізь ці щілини. Додатково створюється своєрідний функціональний бар'єр, цілісність якого забезпечується негативним зарядом БМ і капілярним кровообігом, який «відштовхує» білкові молекули.

Крім негативного заряду БМ капілярів у здорової людини функціональний бар'єр включає гемодинамічні фактори – нормальний капілярний кровообіг, баланс гідростатичного та онкотичного тиску, різницю транскapілярного гідростатичного тиску, рівень клубочкової ультрафільтрації.

Білки, які екскретуються з сечею:

- білки плазми крові з низькою молекулярною масою (M – 60-100 кДа);
- білки ниркової тканини, такі як Тамма-Хорсвала, який синтезується епітелієм каналців, каналцевий фермент - глютамінтрансфераза;
- білки епітелію сечовивідних шляхів і статевих залоз.

ПУ розподіляється на:

1. Ниркова протеїнурія:

- клубочкова;
- каналцева;
- змішана.

2. Секреторна протеїнурія.

3. Перевантажувальна протеїнурія.

4. Транзиторна ізольована протеїнурія:

- ортостатична (лордотична, постуральна) протеїнурія;
- функціональна протеїнурія;
- ідіопатична мінуща протеїнурія;
- протеїнурія напруження.

5. Ізольована доброякісна протеїнурія.

ПУ розподіляється на низьку (до 1 г/добу), помірну - «пренефротичну» (від 1,0 до 3,0 г/добу) і значну, масивну або «нефротичну» (> 3 г/добу). Про її величину краще робити висновок на підставі вмісту білка не в окремих аналізах, а в добовій сечі.

Ниркова ПУ виявляється при різноманітній патології нирок і по своєму походженню поділяється на клубочкову, каналцеву та змішану форми.

Клубочкова ПУ обумовлена підвищенням проникності гломерулярної меамбрани або змінами її заряду. Клубочки можуть уражатися багатьма різноманітними факторами, які здатні викликати однотипні морфологічні зміни в структурі базальної мембрани (БМ), ендотелію і подоцитів.

У нормі фільтруються білки з низькою молекулярною масою, які подаються альбуміном і мікроглобулінами (b_2 - і a_1), ретинол-зв'язуючим білком та іншими. При ушкодженні клубочків у сечі підвищується кількість альбуміну, або сполучення альбуміну з високомолекулярними білками. Гломерулярна капілярна стінка має негативний заряд, тому негативно заряджені білки (аніони) мало фільтруються, в той час, як позитивно заряджені (катіони) мають більшу здатність до фільтрації.

ПУ вважається селективною, коли мембрана клубочка пропускає тільки відносно дрібні білки, головним чином альбуміни, і неселективною, коли фільтруються середньо- і високомолекулярні білкові молекули (α_2 -макроглобулін, β -ліпопротеїди, γ -глобулін і деякі інші). Селективна ПУ відображає зміни у БМ, які обумовлені змінами її заряду. Неселективна ПУ свідчить про утрату бар'єрних властивостей судинного клубочка по відношенню до розміру молекул, тобто указує на наявність більш

серйозних уражень клубочка. Реабсорбція білка при великій ПУ неселективна і значно впливає на співвідношення білкових фракцій у сечі, тому на підставі аналізу протеїнограми останньої можна робити висновок про ступінь проникності стінки клубочка.

Канальцева (тубулярна) ПУ розвивається внаслідок порушення реабсорбції білка в проксимальних канальцях на тлі його нормальної фільтрації, зазвичай при цьому не перевищує 1-1,5 г/добу. Серед білків переважають низькомолекулярні компоненти преальбумінової фракції, а саме лізоцим і легкі ланцюги (ЛЛ) імуноглобулінів (Ig). Про поразку канальців може свідчити значне збільшення в сечі рівня b_2 -мікроглобуліну. Необхідно зважати на те, що b_2 -мікроглобулін швидко руйнується у кислій сечі, тому більш стійким маркером ураження канальців є ретинол-зв'язуючий білок і a_1 -мікроглобулін. Набряки при тубулярній ПУ звичайно не виникають тому, що загальна утрата білку буває незначною. Вона є характерною для спадкових тубулоінтерстиціальних хвороб, побічної дії медикаментів і солей тяжких металів, гострих і хронічних пієлонефритів.

Змішана ПУ спостерігається при виникненні одночасної поразки клубочків, ниркових канальців та інтерстиціальної тканини, що є характерним для вовчакового гломерулонефриту (ГН), ГН при синдромі Гудпасчера, цукровому діабеті (ЦД). Вона може бути як помірною, так і вираженою.

Секреторна ПУ характеризується наявністю в сечі білка, який утворюється у сечоводі, сечовому міхурі або сечовипускному каналі. В нормі такі секреторні білки складають біля 50 % від усіх білків, які містяться в нормальній сечі. Основним їх представником є крупний глікопротеїд - білок Тамма-Хорсвалла, який секретується клітинами висхідної петлі Генле і являється головним білковим компонентом гіалінових циліндрів, що знаходяться в нормальній сечі. Секреторна ПУ є типовою для запальних процесів, які супроводжують інфекцію

сечовідних шляхів, і тому цілком закономірним є те, що її супроводжує лейкоцитурія, а іноді – бактеріурія.

Перенавантажувальна ПУ (ПУ переповнення) є наслідком збільшення фільтрації невеликих білків до того рівня, який значно перевищує можливості проксимальних канальців забезпечити їх адекватну реабсорбцію. Перенавантажувальна ПУ частіше всього викликається трьома видами білків: ЛЛ Ig, гемоглобіном, міоглобіном. ЛЛ Ig в патологічній кількості утворюються при окремих варіантах множинної мієломи (ММ) та інших парапротеїнемічних гемобластозах.

Гемоглобінурія з'являється при всіх формах внутрішньосудинного гемолізу, міоглобінурія - при патологічному розпаді м'язового білку.

В групу *транзиторних ізольованих ПУ* включають ортостатичну (лордотичну, постуральну) ПУ, функціональну ПУ, ідіопатичну минушу ПУ і ПУ напруження.

Ортостатична (лордотична, постуральна) ПУ з'являється тільки при знаходженні людини у вертикальному положенні. Даний вид ПУ виникає у 2-5% підлітків. Вона може бути як несталюю (інтермітуючою) у 80 % випадків, так і постійною (персистуючою) у 20 %. Добова ПУ зазвичай не перевищує 1 г. Припускається, що під час довгого стояння в осіб з вираженим лордозом виникає здавлення ниркових вен, порушення відтоку крові із ниркової тканини і внаслідок цього – гіпоксія ниркових клубочків. Зміни сечового осаду, АГ і набряки відсутні.

Функціональна ПУ виникає при лихоманці, інсоляції, переохолодженні, тривалих емоційних стресах, аліментарній гіперпротеїнемії, дегідратації, а також під час вагітності. ПУ при нормально протікаючій вагітності може виникнути через застій крові у нижній порожнистій або ниркових венах. Її слід відрізнити від ПУ при нефропатії вагітної. Функціональні нефропатії повністю зникають після закінчення дії провокуючого фактору.

Ідіопатична ПУ, яка минає, може спостерігатися у молодих людей

при профілактичному медичному обстеженні. У подальшому, при динамічному спостереженні білок не виявляється. Її генез звичайно потребує спеціального з'ясування.

ПУ напруги спостерігається після тяжкої фізичної праці. Типовим прикладом є «маршева» протеїнурія, яка має тубулярне походження і виникає внаслідок відносної ішемії канальців, що розвивається через тимчасовий перерозподіл току крові.

Ізольована доброякісна ПУ виявляється у 5-10 % населення. Виділення білка не перевищує 2 г/добу, а протеїнурія найчастіше минає.

Слід пам'ятати, що стійка персистуюча протеїнурія в більшості випадків є патологічною і указує на існуюче захворювання нирок.

Відношення «білок/креатинін», яке визначається в ранковій порції сечі, рекомендується як показник, що найточніше відображає екскрецію білка. Сьогодні цей показник вважається маркером ризику погіршення ниркових функцій.

У тих випадках, коли точний збір добової сечі неможливий або утруднений, що буває у тяжких хворих, оцінка ПУ учиняється шляхом розрахунку відношення концентрації білка до концентрації креатиніну в разовій порції сечі, що корелює з вмістом білка у добовій сечі. *При цьому* показники білка та креатиніну повинні висловлюватись у співвідношенні грамів до літру (г/л). Нормальним визнається значення показника менше 0,2.

Мікроальбумінурія. Розвитку явної або протеїнуричної стадії нефропатії передують прихована стадія хвороби, коли показники функціонального стану нирок (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації - ШКФ) суттєво не змінюються і не дозволяють робити висновок про вираженість змін ниркової тканини. Під терміном мікроальбумінурія (МАУ) розуміють утрату альбуміна із плазми крові через ендотелій з сечою понад 20 мг за добу (30-300 мг/добу). Клубочкова гіперфільтрація та ураження судин являються основними механізмами

розвитку МАУ. Така надто мала ПУ не виявляється звичайними рутинними методами дослідження сечі, тому для її виявлення створені спеціальні методи. МАУ розглядається як індикатор генералізованого ендотеліального ураження та ендотеліальної дисфункції і являється ранньою високоспецифічною прогностичною ознакою ураження нирок у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів та артеріальну гіпертензію (АГ). Крім того, МАУ слід розглядати не тільки як ознаку ендотеліальної дисфункції, обмеженою нирками, але також як фактор ризику кардіоваскулярних захворювань та їх серйозних ускладнень.

Довготривала ПУ викликає патологічну експресію генів запальних і вазоактивних речовин, які ушкоджують клубочки з перетворенням клітин мезангіума в міофібробласти, а також викликають порушення в каналцях з утворенням і накопиченням у них екстрацелюлярної матриці з трансформацією інтерстиціальних клітин в міофібрили. Це призводить до розвитку гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу.

Розділ 2. Визначення і класифікація нефротичного синдрому

Нефротичний синдром (НС) - клініко-лабораторне поняття, яке включає масивну протеїнурію (більше 3,5 г/добу), гіпоальбумінемію (нижче 30 г/л), гіпер-альфа₂-глобулінемію, гіперліпідемію – підвищення в крові загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та набряки.

Вважається, що НС може розвинутих при будь-якому захворюванні, яке порушує негативний електричний заряд базальної клубочкової мембрани або супроводжується порушенням її структури, ушкодженням подпоцитів або білків, які визначають прохідність подоцитарних щілей – нефрину, подоцину або актину-4.

Класифікація НС

Первинний НС.

Первинний гломерулонефрит (в дужках указана частота форми ГН серед інших причин первинного НС у дорослих):

- хвороба мінімальних змін (15 %);
- фокально-сегментарний гломерулосклероз (20-25 %);
- мембранозна нефропатія (25-30 %);
- мезангіокапілярний гломерулонефрит (5 %);
- інші форми гломерулонефритів (15-30 %).

Вторинний НС.

Ураження нирок при системних захворюваннях:

- цукровому діабеті;
- амілоїдозі;
- системному червоному вовчаку;
- геморагічному васкуліті;
- парапротейнеміях (множинна міелома, хвороба ЛЛ, змішана кріоглобулінемія);
- інфекційному ендокардиті.

Інфекційні захворювання:

- бактеріальні (стрептококова інфекція, сифіліс, туберкульоз, сепсис);
- вірусні (HBV, HCV, ВІЛ);
- паразитарні інвазії (малярія, токсоплазмоз, шистосомоз).

Лікарські засоби:

- препарати золота, вісмута, ртуті;
- пеніциламін;
- препарати літія;
- нестероїдні протизапальні препарати;
- протисудомні препарати, антибіотики і протитуберкульозні препарати;
- вакцини і сироватки.

Пухлини:

- лімфогранулематоз і неходжкінські лімфоми (асоційовані з

нефропатією мінімальних змін і вторинним амілоїдозом);

- солідні пухлини (асоційовані з мембранозною нефропатією і вторинним амілоїдозом).

Спадкові захворювання:

- природжений нефротичний синдром фінського типу;
- сімейний нефротичний синдром;
- спадковий оніхоартроз;
- серповидно-клітинна анемія;
- хвороба Фабрі.

Інші причини:

- тромбоз ниркових вен;
- морбідне ожиріння;
- вагітність;
- хронічна серцева недостатність;
- хронічна трансплантанційна недостатність.

За часом виникнення розрізняють:

- ранній та пізній (через декілька років);
- термінальний.

За клінічними проявами:

- повний;
- неповний (при масивній протеїнурії і відсутності одного чи декількох кардинальних симптомів).

За перебігом:

- рецидивуючий;
- персистуючий (без поліпшення більше 2 років).

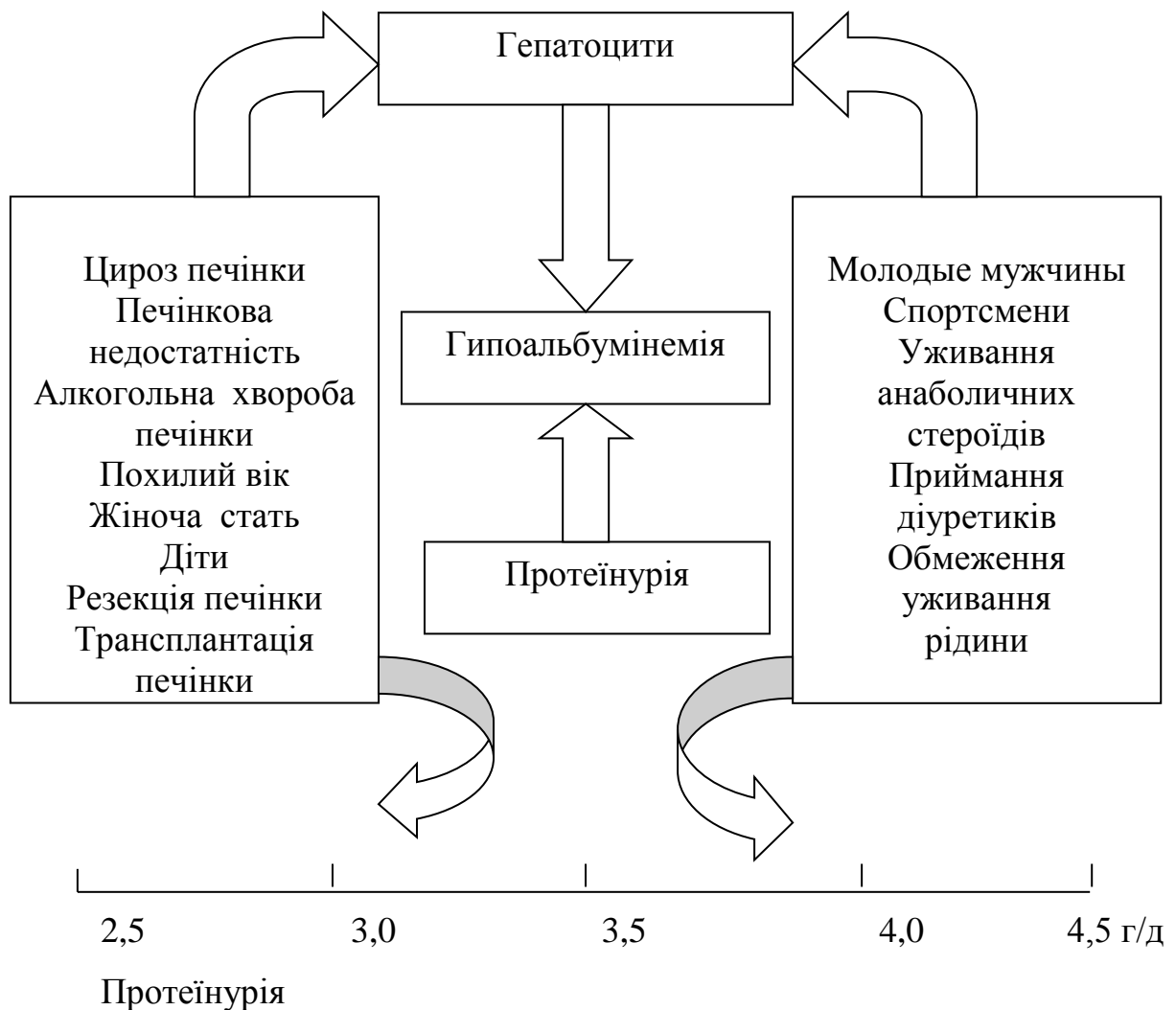
За патогенезом НС розділяють на первинний і вторинний.

Первинний НС виникає і прогресує одночасно з морфологічними змінами в нирках. Вторинний НС приєднується на тлі системної патології.

Патогенез НС

Первісною ланкою, яка обумовлює інші прояви НС, являється велика (масивна) протеїнурія, яка перевищує 3,5 г/добу. Протеїнурія більше 3,5 г/добу є середньою величиною, при якій у більшості хворих розвивається НС. Це та найбільша величина альбуміну, на яку гепатоцити здатні збільшити синтез білка у випадку зростання його утрат. При її перевищенні розвивається гіпоальбумінемія.

Мал. Причини розвитку зміщення нефротичної протеїнурії



Проте, білок-синтетична здатність гепатоцитів є індивідуальною характеристикою організму, яка залежить від його віку, статі, інтенсивності анаболізму білка, функціонального і органічного збереження гепатоцитів. Обмеження приймання рідини або приймання петлевих діуретиків також може сприяти появі гіпоальбумінемії при більш високих

значеннях протеїнурії, проте це зв'язано з розвитком гіповолемії і гемоконцентрації. Така клінічна ситуація зазвичай не подає клінічних труднощів, якщо в анамнезі було приймання діуретиків, а при об'єктивному і лабораторному дослідженні виявляють ознаки збезводнення і гемоконцентрації (зниження тургору шкіри, сухість слизових оболонок, гіпотензія, рідше – гіпертензія, збільшення гематокриту, підвищення гемоглобіну, лейкоцитоз у периферичній крові). До інших факторів, які обумовлюють ступінь гіпопротеїнемії, відносять характер харчування хворого. Зменшення синтезу білка при НС може бути обумовлене дефіцитом білка в результаті сполучення таких чинників, як утрата білка з сечею, набряк кишечника, перешкоджаючий усмоктуванню, і зниження апетиту. У частки хворих добові утрати білка з сечею можуть досягати 10-15 г і більше.

В залежності від етіологічного фактору ПУ може мати селективний або неселективний характер. Як правило, в сечі переважають альбуміни, а альбуміново-глобуліновий коефіцієнт білкових фракцій сечі перевищує 1,5-2,0.

Гіпо- і диспротеїнемія при НС являються результатом великих утрат білка з сечею. Вміст загального білка в крові зазвичай знижується. Диспротеїнемія при НС характеризується гіпоальбумінемією (відсотковий вміст альбумінів суттєво знижується) і гіпер- α_2 -глобулінемією.

Інтенсивність утрати з сечею різних білків сироватки при НС головним чином залежить від розмірів їх молекул і ступеня їх заряду. Тому у деяких хворих концентрація у сироватці альбуміну і низькомолекулярних глобулінів зменшується, тоді як концентрація глобулінів з великою молекулярною масою, таких як α_1 - і β -глобулінів, а також фібриногену, залишається нормальною або підвищується. Вміст гамма-глобулінів часто знижений, хоча при деяких нефропатіях (вовчаковий нефрит, амілоїдоз) може бути і підвищеним.

Розвиток набряків при НС пояснюють реакцією нирок на

гіпопротеїнемію. При зниженні онкотичного тиску плазми рідина перерозподіляється в інтерстиціальний простір, внаслідок чого зменшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК). Зниження ниркового кровотоку активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) і, таким чином, збільшує секрецію альдостерону. Одночасне зниження ШКФ підвищує реабсорбцію натрія і води, завдяки чому ОЦК підтримується за рахунок посиленого надходження натрію і води в інтерстиціальний простір (мал. 2).

Велике значення має проникність судин, яка також тісно пов'язана зі ступенем утрати білка. При великій ПУ і білковому голодуванні будь-якого походження судини утрачають білкову вистілку інтими. Підвищення проникності судин розвивається при ЦД, особливо при виникненні ПУ і при преекламсії.

При НС зростає реабсорбція білка при підсиленні його фільтрації, тобто підвищеної доставки його в проксимальні канальці. Транспортні системи проксимальних канальців не справляються з такою кількістю білка, в результаті чого він накопичується в лізосомах та інших структурах ниркової паренхіми, що суттєво порушує функцію канальців. Найчастішими наслідками підсиленої реабсорбції білка є гіперплазія епітелію, зниження внутрішньоканальцевого об'єму. Підсилення реабсорбції білка призведе також до підвищення синтезу ендотеліна-1, який стимулює транспорт натрію в канальцях. Має значення і підсилений транспорт натрію в проксимальному канальці в результаті зв'язку його з білком, який реабсорбувався.

Компоненти формування нефротичних набряків:

- зниження онкотичного тиску плазми;
- співвідношення альбумінів і глобулінів плазми;
- гідростатичний тиск у капілярах;
- судинна проникність;
- онкотичний, осмотичний і гідростатичний тиск в

інтерстиції (судинно-інтерстиціальний градієнт);

- співвідношення натрійуретичних і антинатрійуретичних факторів;
- чутливість нирки до нейрогормонального впливу;
- функціональний стан нирки.

При НС часто розвивається гіперліпідемія, яка характеризується підвищенням у крові хворих холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на фоні зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Ступінь вираженості гіперліпідемії знаходиться у зворотному зв'язку з гіпоальбумінемією. Із гіперліпідемією поєднується ліпідурія, яку діагностують при наявності у сечі жирових циліндрів або жирових включень в ендотелії каналців. Через утраченню білка з сечою в печінці компенсаторно збільшується його синтез, що супроводжується активацією синтезу ліпопротеїдів і холестерину. Серед інших факторів, які сприяють розвитку гіперліпідемії, треба відмітити зниження активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази, яка є каталізатором естерифікації холестерину. В свою чергу, надлишок холестерину подавляє ліпопротеїнліпазу, що веде до зниження кліренсу тригліцеридів і до накопичення їх в крові. До того ж, з сечою утрачається значна кількість ЛПВЩ тому, що їх фільтруємість є вищою, ніж фільтруємість ЛПНЩ. Це супроводжується відносним збільшенням в крові фракції ЛПНЩ.

Гіперліпідемія призводить до ураження ендотелію капілярів клубочків і відкладенню ліпідів у мезангії. Найбільше ураження клубочків нирок викликає високий рівень загального холестерину сироватки. Процес ураження мезангіальних клітин при ГН аналогічний механізму формування атеросклеротичної бляшки в кровоносних судинах. Мезангіальні клітини зв'язують і окислюють ЛПНЩ, що стимулює проліферацію мезангія і розвиток гломерулосклерозу. Ліпопротеїни, які фільтруються в клубочках, осаджуються в каналцях, стимулюють підвищення рівня цитокінів, сприяють подальшому ураженню клубочків,

ініціюють тубулоінтерстиціальний склероз і розвиток ниркової недостатності (НН). Крім того, порушення ліпідного обміну призведе до прогресування атеросклерозу коронарних і церебральних артерій. Досить рідко (10-13 %) гіперліпідемія може бути відсутньою (наприклад, при люпус-нефриті, швидкопрогресуючому нефриті).

Механізми гіперкоагуляції при НС, незалежно від його етіології, обумовлені порушеннями в усіх ланках системи крові, яка згортає. Так, у хворих з НС підвищена концентрація деяких плазмених факторів згортання, перш за все, фібриногену і фактору фон Віллебранда, а також збільшена в'язкість цільної крові через гіповолемію. Це призведе до прискорення трансформації фібриногену в фібрин і сприяє підвищенню функціональної активності тромбоцитів, яку підсилюють гіпоальбумінемія і гіперліпідемія. В протилежність активації плазменого і судинно-тромбоцитарного гомеостазу, при НС відмічається депресія механізмів проти згортання внаслідок надлишкової екскреції з сечою і зниження рівня в крові природних інгібіторів протеїназ (антитромбіну - АТ та альфа-1-антитрипсину). Зростання прокоагулянтної активності в системній циркуляції також можливо внаслідок генералізації локально-ниркового внутрішньосудинного згортання крові, яке супроводжує імунне запалення в клубочках нирки при нефритах. Гіперкоагуляція крові призводить до додаткового порушення мікроциркуляції в клубочках і через трансформацію фібрину в гіалін – до їх склерозування.

При гіпоальбумінемії порушуються численні функції альбуміну, які включають зв'язок і перенесення метаболітів, вітмінів, лікарських препаратів, а також антиоксидантні функції.

Гіпоальбумінемія сприяє розвитку гіпокальціємії, яка разом з утратами вітаміна D-3, обумовлює ризик остеопенії.

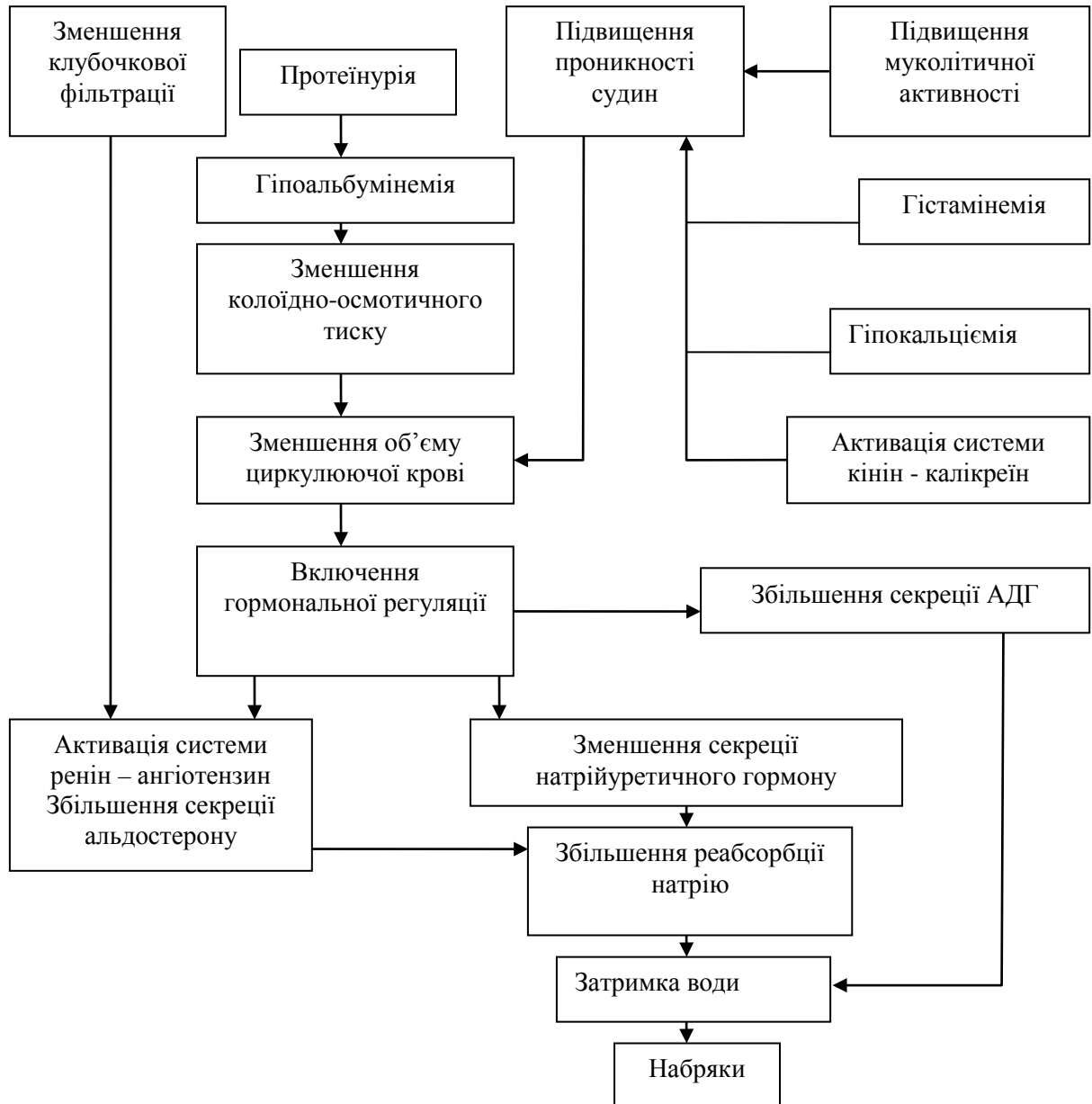
У хворих з НС знижується рівень тироксину і трийодтироніну.

Внаслідок втрати з сечою Ig (перш за все Ig G) і дефектів комплементарного каскаду у хворих з НС спостерігають підвищений ризик

розвитку інтеркурентних інфекцій.

У зв'язку з утратою з сечею еритропоетину у багатьох хворих з НС спостерігають помірну анемію.

Відображенням диспротеїнемії являється підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), яке часто досягає 50-60 мм/год.

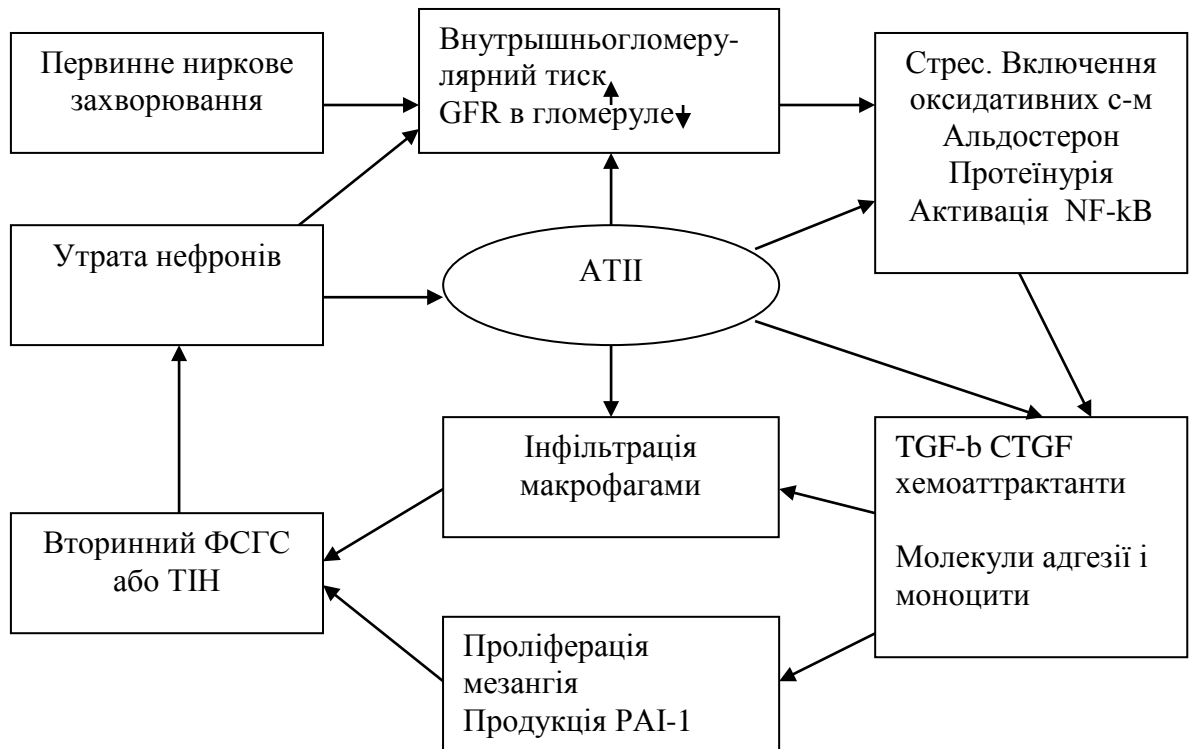


Мал. 1. Патогенетичні механізми нефротичного набряку

Артеріальна гіпертензія (АГ) і гематурія не є характерними ознаками НС.

Незалежно від пускового механізму розвитку НС, його прогресування має багато спільного. У зв'язку з утраченням клубочків при прогресуванні

захворювання відмічається розвиток гіперфільтрації у цілісних гломерулах, що супроводжується підвищенням внутрішньоклубочкового тиску, який призведе до загибелі все більшої кількості функціонуючої ниркової паренхіми.



Мал. 2. Роль АТ II в прогресуванні нефропатій (В. Brenner et al., 1982)

Важливу роль в прогресуванні НС належить великій ПУ, яка визиває нефротоксичний ефект. Компоненти білка, які утрачаються з сечею, перш за все, альбумін, трансферин, ЛНЩ і ЛДНЩ і компоненти комплементу здатні утворювати мембраноатакуючий комплекс на епітеліоцити проксимальних каналців. Епітелій каналців змінює свій фенотип і здобуває здатність продукувати профіброгенні хемотоксини. Відмічається збільшена продукція медіаторів запалення. ПУ сприяє підвищенню токсичної амінокислоти гомоцистеїну в крові, яка призводить до дисфункції ендотелію, що позначається в порушенні взаємовідношень вазоконстрикторів і вазодилататорів, кінцевим результатом чого являється ішемія клубочків.

Збільшення ПУ позначається на стані подоцитів. При накопиченні білка у подоцитах діється утрата актин-асоційованої молекули-синаптоподина, що веде до порушення диференціровки клітини. Ці процеси відбуваються при НС різноманітного генезу.

Причини прогресування нефропатій:

- гіперфільтрація неушкоджених нефронів;
- зростаюча ПУ, яка сприяє підсиленому утворенню агресивних прозапальних цито- і хемотоксинів;
- утрата функції подоцитів;
- ішемічні зміни нирок.

Клініка нефротичного синдрому

Як правило, хворі з НС клінічно не виявляються до того часу, поки у них не розвиваються набряки. Нефротичні набряки формуються поступово, в міру зростання ПУ. Набряки пухкі, легко зміщуються при зміні положення тіла, симетричні, частіше на нижніх кінцівках у пацієнтів, які більшу частину часу перебувають стоячи або сидячи з опущеними униз кінцівками, а також у ділянках з розпушеною підшкірною тканиною (наприклад, повіки, калитка). Набряки мають властивість формуватися у тих ділянках тіла, де венозний тиск крові позиційно підвищений, і мігрують в залежності від положення тіла. При довготривалому положенні лежачи набряки нижніх кінцівок зменшуються, натомість з'являються набряки верхніх кінцівок і обличчя. При стійких набряках настають трофічні зміни шкіри: сухість, лущення, підвищена ламкість, поява тріщин, з яких сочиться набрякова рідина, і які можуть бути вхідними воротами для інфекції. Шкіра у таких пацієнтів бліда, холодна, обличчя одутле. При скупченні рідини у порожнинах плеври, перикарда виникає задишка не тільки при фізичному навантаженні, але і в стані спокою. В період розвитку асцити стан хворого різко погіршується: зменшується діурез, з'являються проноси, здуття живота, нудота, блювота, відчуття швидкого насичення в час приймання їжі.

НС може виникати на початку хвороби, не повторюючись чи рідко

рецидивуючи, що вважають найсприятливішим варіантом перебігу хвороби. Між періодами рецидивів може зберігатися помірний сечовий синдром. До несприятливого варіанту відносять безперервно рецидивуючий перебіг НС, особливо постійно існуючий варіант, особливо в поєднанні з АГ.

НС є класичним симптомом ГН і виявляється у 22 % хворих на ГН. НС може спостерігатися при будь-якій формі первинного чи вторинного ГН. Рідше має місце персистуючий НС з поступовим зниженням функції нирок. При розвитку ХНН прояви НС звичайно зменшуються, поступаючись АГ.

Ускладнення НС

НС є небезпечним своїми ускладненнями і може призвести до загибелі хворого ще до настання НН. Серед ускладнень НС перше місце, як і багато років тому, займає приєднання інфекції різної локалізації (інфекція сечовивідних шляхів, пневмонії, бешиха).

Група ускладнень	
Ускладнення, викликані зниженням онкотичного тиску внаслідок гіповолемії	набряки, які досягають ступеню анасарки; АГ; нефротичний криз
Ускладнення, які пов'язані із затримкою натрію і гіперволемією	АГ; гостра лівошлуночкова недостатність з набряком легень; гостре порушення мозкового кровообігу (транзиторна ішемічна атака/ мозковий інсульт).
Ускладнення, які пов'язані з активацією тромбогенезу	тромбоз глибоких вен кінцівок; тромбоемболія легеневої артерії; тромбоз печінкових вен;

	тромбоз ниркових вен; тромбоз нижньої порожнистої вени.
Метаболічні порушення	гіперхолестеринемія; гіпертригліцеринемія; порушення фосфорно-кальцієвого обміну; остеопороз; атрофія поперечної смугастої мускулатури.
Ускладнення імуносупресивної терапії	неспецифічні для певних класів препаратів (цитопенії, інфекції, септичні стани); специфічні для певних класів препаратів (наприклад, нефропатія, індукована кальційнейріном).

Табл.1. Потенційні ускладнення НС

Нефротичний криз

Нефротичний криз (НК) – різке зниження ОЦК, обумовлене падінням онкотичного тиску у хворих на НС з вираженою гіпоальбумінемією, що проявляється АГ і хворобливою мігруючою еритемою, виникнення якої пов'язано з локальною шкірною гіперпродукцією кінінів.

НК - грізне ускладнення НС, нерідко - фатальне. НК завжди розвивається при уже сформованому НС, переважно при гіповолемічному варіанті НС, який певно частіше спостерігається при хронічному гломерулонефриті (ХГН) - мембранозній нефропатії, фокально-сегментарному гломерулосклерозі, вовчаковому нефриті, а також при IV-V стадіях діабетичної нефропатії.

Гіповолемічний варіант НС виділяють на підставі оцінки артеріального тиску (типовою є ортостатична, а в подальшому

персистуюча артеріальна гіпотензія) і гіпоальбумінемії, часто «критичної». Крім того, для нього в деякій мірі частіше властиво зниження ШКФ.

Діагностична ознака	Гіповолемічний варіант	Гіперволемічний варіант
Альбумінемія, г/л	< 2	> 2
ШКФ	< 50 % від нормальної величини	> 50 % від нормальної величини
Протеїнурія	Сумарна екскреція білка з сечею може бути дуже високою	Більше 3 г/добу
Підвищення АТ	Ні, можлива артеріальна гіпотензія	Є
Ортостатична артеріальна гіпотензія	Є	Ні

Табл.2. Диференційна діагностика гіперволемічного і гіповолемічного варіантів НС

Сама по собі величина екскреції білків, у тому числі альбуміну, з сечею не завжди є детермінантою гіпоальбумінемії. При збереженій білок-синтетичній функції печінки і/або ситуації, коли пул білків, які попадають у сечу, подається не альбуміном (наприклад, «протеїнурія переповнення» при парапротеїнемії), навіть дуже велика ПУ може не супроводжуватися зниженням концентрації альбуміну в плазмі крові.

НК може розвиватися спонтанно і непередбачено, але значно частіше розвиток НК провокують такі фактори:

- утрати рідини і натрію, які пов'язані з прийомом або інфузією

неадекватно великої дози петлевого діуретика;

- утрата рідини при діарейі любого походження,
- інфекційні ускладнення (інфікування шкірних покривів, пневмонія, кишечна інфекція).

Патогенез нефротичного кризу

Розвиток НК, який спостерігається переважно при гіповолемічному варіанті НС, може бути обумовлений:

- повною утратою селективності гломерулярною базальною мембраною (ГБМ), яке спостерігається при значному її ушкодженні, і є типовим для тяжкого ГН, IV-V стадії діабетичної нейропатії та амілоїдозу;
- значними утратами альбуміну з сечою, яке призводить до подальшого зниження онкотичного тиску крові;
- зниженням сироваткової концентрації натрію, обумовленим надлишковим виходом його з циркулюючої плазми у тканинну набрякову рідину, яка накопичується у серозних порожнинах, та утратами з сечою, які виникають при передозуванні петлевих діуретиків;
- збільшенням кліренсу осмотично вільної і осмотично зв'язаної води (як правило, відбувається при передозуванні петлевих діуретиків).

У пацієнтів з гіповолемічним варіантом НС, у яких розвивається НК, як правило, спочатку існує знижена активність РААС.

Бешихоподібні еритеми, а також біль у животі, які обумовлені локальною гіперпродукцією вільних кінінів, сприяють розширенню судин, підвищенню їх проникності і утворенню екстравазатів. Разом з підвищенням компонентів калікреїн-кінінової системи спостерігається дуже низька активність ферментів, які руйнують кініни (кініназа, α 1-антитрипсин, нейтральна ендопептидаза, активність якої також може пригнічуватись при застосуванні іАПФ). Установлено, що імовірно підвищення екскреції з сечою калікреїну спостерігають у хворих з НС як

при нормальній, так і при підвищеній активності реніну плазми.

Отже, при НС поступово зникає фізіологічний взаємозв'язок між активністю РААС і калікреїн-кініновою системою. Артеріальна гіпотензія, яка виникає при НК, обумовлена як вазодилатуючою дією кінінів, так і гіповолемією, пов'язаною зі зниженням онкотичного тиску крові, а також, можливо, гіпонатріємією. Артеріальна гіпотензія призводить до зниження перфузії ниркової тканини, у зв'язку з чим при НК спостерігається зниження ШКФ, олігоанурія.

Масивна діуретична терапія сприяє розвитку або підсиленню клінічних проявів НК, але часто НК може виникати спонтанно. В цілому хворих на НС з тенденцією до артеріальної гіпотензії, у тому числі ортостатичної, але особливо з гіпоальбумінемією (< 20 г/л), слід віднести до групи високого ризику розвитку НК.

Основні прояви НК:

- різке падіння АТ, тахікардія, запаморечення, в подальшому – порушенням свідомості;
- анорексія, нудота, блювання, проноси, сильний біль у животі різної локалізації, іноді можуть мати місце симптоми подразнення очеревини;
- лихоманка, лейкоцитоз;
- болючі мігруючі бешихоподібні еритеми, частіше в ділянці живота, ніг;
- олігоанурія.

Бешихоподібна еритема виглядає як рожева пляма (5-10 см у діаметрі), без чіткої межі з нормальною шкірою, інтенсивність кольору якої підсилюється при охолодженні. Пляма є гарячою на дотик, трохи болючою і не має постійної локалізації. Протягом доби вона може мігрувати на інше місце. Типова локалізація: шкіра стегон, живота, гомілок, попереку. Поява еритеми зазвичай супроводжується підвищенням температури тіла, підшкірним набряком, відчуттям печії. Бешихоподібна

еритема при НК зникає безслідно через 1-3 доби після лікування. Місцеві симптоми бешихи після лікування зникають через 5-15 днів, залишаючи пігментацію та лущення.

Якщо при НС своєчасно проводити моніторинг АТ і діурезу, діагноз НК зазвичай не викликає труднощів. У клінічній практиці певні труднощі подає диференційний діагноз НК і бешихи, розвиток якої можливий у хворих з НК.

Діагностичні ознаки	Нефротичний криз	Бешиха
Локалізація	Бокові поверхні передньої очеревинної стінки	Кінцівки (частіше нижні)
Особливості еритеми	Схильність до міграції, не має яскравої демаркаційної межі	Схильність до розповсюдження («повзуча»)
Артеріальна гіпотензія	Завжди	Може бути відсутньою, за виключенням періодів лихоманки
Гіпоальбумінемія	Виражена	Відсутня
Протеїнурія	> 3 г/добу	Може бути відсутньою
Зниження ШКФ	Завжди	Не характерно
Лихоманка	Можлива	Завжди
Лейкоцитоз	Як правило, відсутній	Завжди
Збільшення		

гематокриту	Значне	Помірне
Регіональний лімфангоїт, лімфаденіт	Відсутні	Характерні
Пігментація і лущення	Відсутні	Характерні

Табл. 3. Диференційний діагноз нефротичного кризу з
бешиховим запаленням

При НК певні ознаки вимагають проведення диференціального діагнозу з деякими ургентними станами (перитоніт, гострий апендицит, тромбоз брижових судин, ниркових вен).

Нирки при НК є найуразливішим органом, тому ризик гострої ниркової недостатності (ГНН) збільшується від призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). ГНН розвивається також внаслідок тромбозу ниркових вен, гіповолемічного шоку, застосування великих доз діуретиків.

Тромботичні ускладнення, як і інфекції, являються головною небезпекою НС. Найчастіше НС ускладнює венозні тромбози, в першу чергу глибоких вен гомілок, рідше – незвичайних локалізацій, у тому числі ниркових вен, особливістю яких являється їх безсимптомний перебіг. Тільки у 10 % пацієнтів з тромбозом ниркової вени відмічаються клінічні прояви у вигляді болю в животі, макрогематурії, збільшення розмірів нирок і зниження ниркових функцій. Частота венозних тромбозів при НС складає 25-35 %. Тробози вен нижніх кінцівок і ниркових вен є джерелом тромбоемболії легеневої артерії, яка розвивається у 19-26 % випадків. Артеріальний тромбоз зустрічається рідше, ніж венозний, але це серйозне ускладнення, з *більшим* відсотком смертельних наслідків.

Факторами ризику тромбоутворення являються:

- ПУ більше 10 г за добу;

- гіпоальбумінемія нижче 25 г/л;
- гіперфібриногенемія;
- гіповолемія;
- рівень антитромбіну (АТ) менше 75 %;
- тривалість НС;
- також старіший вік пацієнтів.

Довготривала ПУ нефротичного рівня призведе до нефросклерозу і розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Незалежно від гістологічного варіанту гломерулопатії, ПУ > 3,8 г/добу асоційована з ризиком розвитку термінальної ХНН впродовж 2 років у 35 %, а ПУ < 2 г/добу – лише в 4 % випадків.

НС вносить додаткові фактори ризику в прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС), до яких належать гіперхолестеринемія, АГ, гіперкоагуляція і застосування атерогенних лікарських препаратів, головним чином глюкокортикоїдів (ГК). Ризик розвитку ІХС у хворих з НС у чотири рази вище, ніж у пацієнтів без НС тієї ж статі та віку.

Нефритичний (гостронефритичний) синдром має такі ознаки: бурхлива поява набряків (особливо обличчя), які супроводжуються олігурією, протеїнурією до 3 г/добу, гематурією (мікро- чи макро-), а також АГ, в першу чергу діастолічною, яка нерідко поєднується з порушенням функції нирок. АГ, разом зі значним підвищенням ОЦК, є причиною гострої лівошлуночкової недостатності (ритм галопу, набряк легенів). У ряді випадків нефритичний синдром може ускладнюватись нирковою еклампсією, ГНН, м'язовими судомами, гикавкою, нудотою, блювотою.

Виникнення цього варіанту набрякового синдрому не пов'язане з протеїнурією і гіпоальбумінемією, воно відбувається при достатньому онкотичному тиску в судинному руслі. Клінічні прояви нефритичного синдрому пов'язують зі зниженням фільтрації внаслідок ушкодження клубочків, зменшенням фільтраційного заряду натрію і підвищенням його

реабсорбції. Велика частина клінічних проявів нефритичного синдрому пов'язана із затримкою натрію і води, яка не корелює зі зниженням клубочкової фільтрації (КФ). Секреція реніну не є першопричиною АГ при нефритичному синдромі. Провідну роль у патогенезі АГ грає збільшення ОЦК та ударного об'єму серця. Підвищення АТ за гіперкінетичним типом зі збільшенням серцевого викиду супроводжується зниженням периферійного опору у перші дні захворювання. Надалі АТ знижується, а периферійний опір нормалізується. Гіперволемія, яка виникла гостро, призводить до розширення порожнин серця, розміри якого нормалізуються після відновлення діурезу і зникнення набряків.

Нефритичний синдром звичайно розвивається при гострому післяінфекційному гломерулонефриті (ГПГН). Раптово зареєстровані ознаки нефритичного синдрому при відсутності анамнестичних даних про зміни в аналізах сечі, підвищений АТ і набряки дозволяють, в першу чергу, думати про ГПГН.

Протеїнурія в більшості випадків ГПГН буває мінімальною або помірною, але у 15-20 % випадків розвивається НС. Сьогодні вважають, що нефритичний синдром може мати місце при будь-якому типі проліферативного ГН, а також при швидкопрогресуючому гломерулонефриті (ШПГН), ураженні нирок при системному червоному вовчаку (СЧВ), геморагічному васкуліті (ГВ). Поява цього синдрому завжди свідчить про поступовий розвиток хвороби.

Нефротичний синдром при первинних нефропатіях

Ідіопатичний гломерулонефрит з нефротичним синдромом

НС - один із головних клініко-лабораторних ознак гломерулонефриту, обумовленого різними морфологічними формами. Згідно сучасним даним, можна припускати існування загального імунного механізму виникнення усіх форм, проте патоморфогенез, клінічна динаміка і прогноз захворювання свідчить про наявність суттєвих відмінностей між ними.

Ідіопатичний НС асоціюється з трьома основними гістологічними типами гломерулонефритів: хворобою мініамальних змін (ХМЗ), фокальним сегментарним гломерулосклерозом (ФСГС) і мембранозною нефропатією (МН). Відносна часткість цих варіантів залежить від віку, початку захворювання і расової приналежності.

Термін	Дорослі хворі
Рецидив	Протеїнурія (ПУ) > 3,5 г/добу, яка виникає в строки > 1 міс. після розвитку повної ремісії
Часто рецидивуючий	> 2 рецидивів впродовж 6 місяців
Повна ремісія	Зниження ПУ до 0,2 г/доб., сироватковий альбумін >35 г/л
Часткова ремісія	Зниження ПУ до 0,21-3,4г/доб.+ зниження ПУ на 50 % у порівнянні з початковою
Стероїд-резистентність	Персистування ПУ, незважаючи на терапію ПЗ у дозі 1 мг/кг/доб впродовж 4 місяців*
Стероїд-залежність – НС рецидивує після припинення лікування або зниження дози	Два рецидива поспіль, які спостерігаються під час лікування або впродовж 14 днів після припинення КС-терапії

Персистування ПУ, незважаючи на терапію ПЗ 60 мг/м²/доб впродовж 4 тижнів і три «пульса» МП

Табл.4. Визначення ідіопатичного нефротичного синдрому

Хвороба мінімальних змін (мінімальне ушкодження, ліпоїдний нефроз, Nil-захворювання)

НС при хворобі мінімальних змін (ХМЗ) характеризується селективною протеїнурією і гіпоальбуїнемією, яка має місце при відсутності гломерулярних інфільтратів чи депозитів імуноглобулінів. Виявляються тільки порушення структури епітеліальних вісцеральних клітин у вигляді злиття ножкових відростків. Ці морфологічні зміни є характерними для НС, але не являються специфічними для ХМЗ.

ХМЗ є найчастішою причиною НС у дітей і складає до 80 % усіх педіатричних випадків і 90 % випадків НС у дітей віком до 5 років. У дорослих пацієнтів ХМЗ складає 10-20 % усіх випадків ідіопатичного НС. Чоловіки частіше страждають на ХМЗ у дитячому віці (2:1), але у дорослих ця різниця стирається. Варіанти вторинної ХМЗ частіше спостерігаються у пацієнтів зрілого віку. Середній вік дорослих хворих дорівнює 42,7 року. Біля 10 % її випадків зв'язано з лікарськими реакціями або лімфопроліферативними захворюваннями.

Найчастіші причини вторинної ХМЗ:

1. Пухлини: лімфоми, лейкемії, макроглобулінемія Вальденстрема, тимома, карциноми (нирок, бронхів, товстої кишки, підшлункової залози, простати), мезотеліома.

2. Ліки (хімічні сполучення: золото; антибіотики: ампіцилін, рифампіцин; НПЗП, літій, інтерферон (αβ), еналаприл, пеніциламін та інші).

3. Інфекції: сифіліс, ВІЛ, мікоплазма, ехінококи, шистозоматоз.

4. Атопічні фактори: пилок рослин, молочні продукти, домашній пил, бджолиний яд.

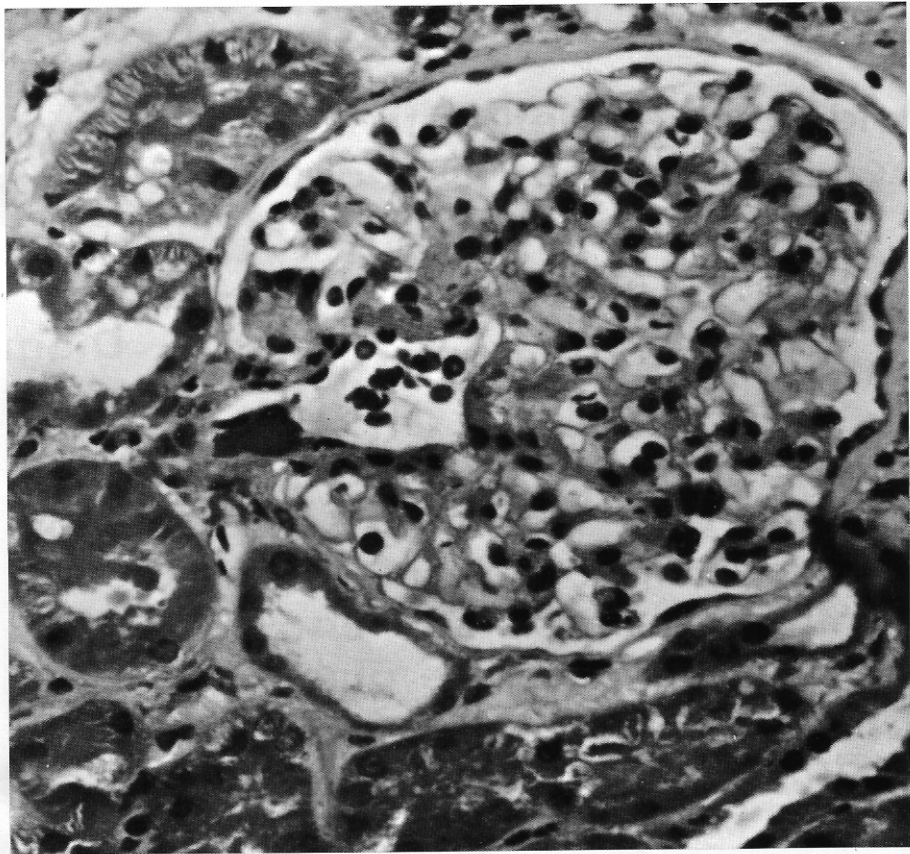
5. Різні супутні захворювання: склерозуючий холангіт, саркоїдоз, тиреоїдит, герпетиформний дерматит, гемангіома.

За сучасними уявленнями, при ХМЗ має місце домінування в імунній системі клону Т-клітин, яке призводить до продукції циркулюючих

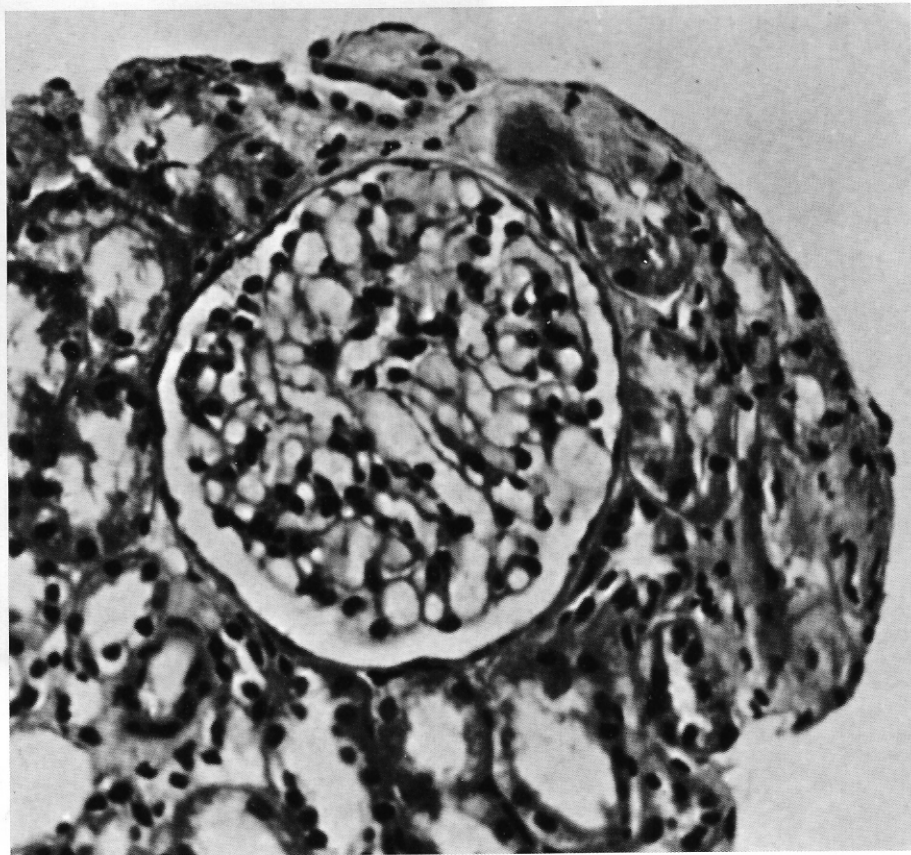
цитокинів, здібних ушкоджувати подоцити і підвищувати проникність стінки капілярів клубочків для альбуміну. Зв'язок ХМЗ з лімфопроліферативними захворюваннями та індукція ремісії при видаленні пухлини також дає підстави припускати, що циркулюючі фактори, які продукують Т-клітини, можуть грати основну роль у механізмі розвитку протеїнурії.

Клінічна симптоматика При природному перебігу ХМЗ проявляється у вигляді персистуючого НС або НС зі спонтанними ремісіями і рецидивами. У більшості хворих спостерігається НС з великими набряками, анасаркою, масивною, високоселективною протеїнурією, значною гіпоальбумінемією, гіперліпідемією, гіповолемією.

Морфологія. При цій клініко-морфологічній формі (мал. 6) світлова мікроскопія, як правило, не виявляє змін у капілярах ниркових клубочків (звідси і походить термін «мінімальні зміни»), але електронна мікроскопія дозволяє знайти повне злиття (чи втрату) малих відростків (педикул) подоцитів. Імунокомплексних депозитів, характерних для інших форм гломерулонефритів, при мінімальних змінах не спостерігається. Термін «ліпоїдний нефроз» відображає картину множинних ліпідних укрплень у канальцях. Всі ці зміни є оборотними при ремісії НС.



1



2

Мал. 6 (1). Хвороба мінімальних гломерулярних змін.

Незначне вогнищеве розширення мезангію. Фокальна субатрофія та атрофія звивистих каналців. Набряк інтерстицію з наявністю фіброзу та фокаальної лімфогістіцитарної інфільтрації.

Мал. 6 (2). Хвороба мінімальних гломерулярних змін

Світлооптично клубочок виглядає інтактним. Епітелій звивистих каналців та інтерстицій без особливостей.

Прогноз. Ризик розвитку ХНН при ХМЗ дуже низький, за виключенням асоційованих з ним випадків гострого каналцевого некрозу в пацієнтів похилого віку та пацієнтів з передуючою тяжкою АГ.

Фокальний сегментарний гломерулосклероз

Фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) – клініко-морфологічний синдром з протеїнурією зазвичай нефротичного рівня, асоційований з фокальним сегментарним склерозом клубочків і злиттям відростків подоцитів.

Ретроспективні епідеміологічні дослідження виявляють підвищення частоти ФСГС в останні десятиліття з 19 % до 35 %. ФСГС особливо часто спостерігається у пацієнтів, які належать до афро-карибської етнічної групи, де його розповсюдженість серед пацієнтів з НС досягає 80 %. Чоловіки хворіють тяжче і частіше (60 %), ніж жінки. Однак після менопаузи ця різниця утрачається.

ФСГС – багатофакторне захворювання. Поряд з генетичними передумовами патогенез ФСГС включає багато інших подій.

Етіологічна класифікація ФСГС

Первинний (ідіопатичний) ФСГС:

Сік нефропатія

ВІЛ-асоційована нефропатія

Героїнова нефропатія

Сімейний ФСГС

Асоційований з токсичними препаратами

Вторинний ФСГС (опосередкований адаптаційними структурно-функціональними змінами - підвищення тиску в клубочках та гіперфільтрація

- при втраті ниркової маси
- первісна нормальна маса нирки
- будь-яке прогресуюче захворювання нирок з редукцією функціонуючих нефронів.

При первісно нормальній нирковій масі:

- цукровий діабет,
- АГ,
- гостра судинна оклюзія,
- ожиріння,
- спадкові вади серця «синього типу».

Реактивне ушкодження при будь-яких запальних і метаболічних гломерулярних захворюваннях:

- ІgА-нефропатія,
- вовчаковий нефрит та інші.

Патологія. ФСГС морфологічно характеризується сегментарною зоною склерозу в деяких гломерулах. У неутягнених клубочках може виявлятися дифузне збільшення клітинності або розміру. Число неушкоджених клубочків залежить від стадії захворювання. В пізніх стадіях у багатьох клубочках знаходять глобальний гломерулосклероз. Клубочки з сегментарними склеротичними ушкодженнями частіше спостерігаються в юктагломерулярній зоні.

Існує декілька варіантів ФСГС. *Перихілярний варіант (perihilar variant)*, який характеризується гіалінозом та/або склерозом у судинному полюсі клубочка, який часто розповсюджується на перихілярний сегмент. Гломеруломегалія і спайки є звичайними знахідками. У пацієнтів з перихілярним ФСГС рідше виникає НС і частіше АГ.

Клітинний варіант (cellular variant) визначається при наявності

сегментарної проліферативної епітеліальної реакції, яка поєднується з ендокapілярною гіперклітинністю при утягненні в процес 25 % капілярних петель, що викликає оклюзію капілярного простору. Пацієнти з клітинним ушкодженням майже завжди мають НС. Мезангіальна гіперклітинність і судинні зміни негативно впливають на прогноз.

Верхівковий варіант (*tip variant*) характеризується наявністю часткового ушкодження в ділянці відходження проксимального каналця у вигляді або адгезії між капілярними петлями і боуменовою капсулою в тубулярному просторі або злиттям подоцитів з паріетальними або тубулярними епітеліальними клітинами. У хворих з верхівковим ушкодженням відмічається найбільша імовірність ремісії (50 %) і найзначніша ступінь ниркової виживаємості до 3-х років (76 %).

Колапсуючий варіант (*collapsing variant*) характеризується колапсом гломерулярних капілярів, гіпертрофією і гіперплазією подоцитів. Колапс може бути сегментарним або глобальним. Гіпертрофіровані і гіперплазіровані подоцити звичайно заповнюють сечовий простір. В більшості випадків колапсуюча гломерулопатія є або ВІЛ-асоційованою або ідіопатичною.



Мал. 7. Фокальний сегментарний гломерулосклероз

Клубочки нормоцелюлярні. Просвіт частини капілярних петель нерівномірний. Сегментарний склероз мезангію. Інтерстицій без особливостей.

Клініка. Захворювання проявляється НС (60-70 %) або постійною неселективною протеїнурією. Добова втрата білка може досягати значних величин: 20-25 г.

У ½ пацієнтів рано розвивається АГ, у більшості – гематурія. ФСГС має прогресуючий перебіг, у 15-20 % хворих НН виявляється при першому зверненні до лікаря. У пацієнтів з постійним НС в поєднанні з АГ і тромботичними ускладненнями можливе швидке прогресування НН – «злоякісної» форми ФСГС, яка розвивається за 2 чи 3 роки від початку захворювання.

Прогноз. Без лікування, більше ніж у 50 % пацієнтів зі стійким НС, впродовж 5-10 років розвивається термінальна НН. Взагалі у 2/3 пацієнтів можливий розвиток термінальної НН протягом 10-15 років. Рівень спонтанної ремісії не перевищує 10 %. Ремісія протеїнурії знижує імовірність розвитку ХНН і являється єдиним значущим прогностичним фактором ниркової виживаємості при ФСГС .

Перебіг вторинних форм залежить від тяжкості і активності основного захворювання. Необхідність спроб досягнення медикаментозної ремісії обумовлена тим, що спонтанні ремісії протеїнурії при ФСГС спостерігаються надто рідко, менш ніж у 6 % випадків.

Після трансплантації нирки рецидив первинного ФСГС має місце у 30-50 % пацієнтів, при наступній трансплантації ризик рецидиву збільшується до 85 %.

Мембранозна нефропатія

У 70-80 % випадків мембранозна нефропатія (МН) відноситься до ідіопатичної форми захворювання і є найчастішою причиною НС у дорослих (30-50 %). Частота вторинних форм складає від 20 до 30 %. Захворювання частіше розвивається у чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок 2-3:1) і проявляється частіше у віці 40-60 років. МН складає до 10 % усіх випадків ГН та характеризується повільно прогресуючим перебігом.

Вторинна МН розвивається на тлі системних і імунних захворювань (СЧВ, дерматоміозит, ревматоїдний артрит, антифосфоліпідний синдром), інфекцій (насамперед, гепатити В і С, ВІЛ, сифіліс), злоякісних пухлин (карциноми – легень, товстої кишки, молочної залози, нирок, стравоходу; меланоми, лімфоми, лейкемії), токсичної дії ліків (пеніциламіни, каптоприл, НПЗП, препарати золота), ЦД.

У кожному випадку НС, обумовленому МН, необхідно ретельно обстежити хворого і розглянути можливість наявності у нього одного з цих захворювань. У клінічній практиці важливо визначати первинний чи

вторинний МН, оскільки це впливає на лікування і прогноз захворювання.

МН – це класичний імунокомплексний гломерулонефрит, при якому імунні комплекси (ІК) локалізуються в субепітеліальному шарі гломерулярної капілярної стінки. Антиген-антитільні включення формуються в результаті продукції ІК *in situ* або через депозицію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Антиген-антитільні комплекси активують систему комплемента. Мембраноатакуючий комплекс стимулює виробку подоцитами протеаз, оксидантів, простаноїдів, цитокинів. Ці події призводять до порушення функціональної єдності ГБМ і фільтраційного білкового бар'єру подоцитів з наступним розвитком масивної протеїнурії.

Морфологія. У патологічний процес втягуються практично всі клубочки та капілярні петлі. Основною рисою хвороби є еволюція мембранозної трансформації. Виділяють чотири стадії морфологічних змін при МН. Поділ на стадії проводиться за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження.

Стадія I. Ініціальні субепітеліальні депозити. При світлооптичному дослідженні клубочки виглядають нормальними, що асоціюється з мінімальними змінами. При електронній мікроскопії виявляються щільні субепітеліальні депозити і тотальне злиття малих відростків подоцитів.

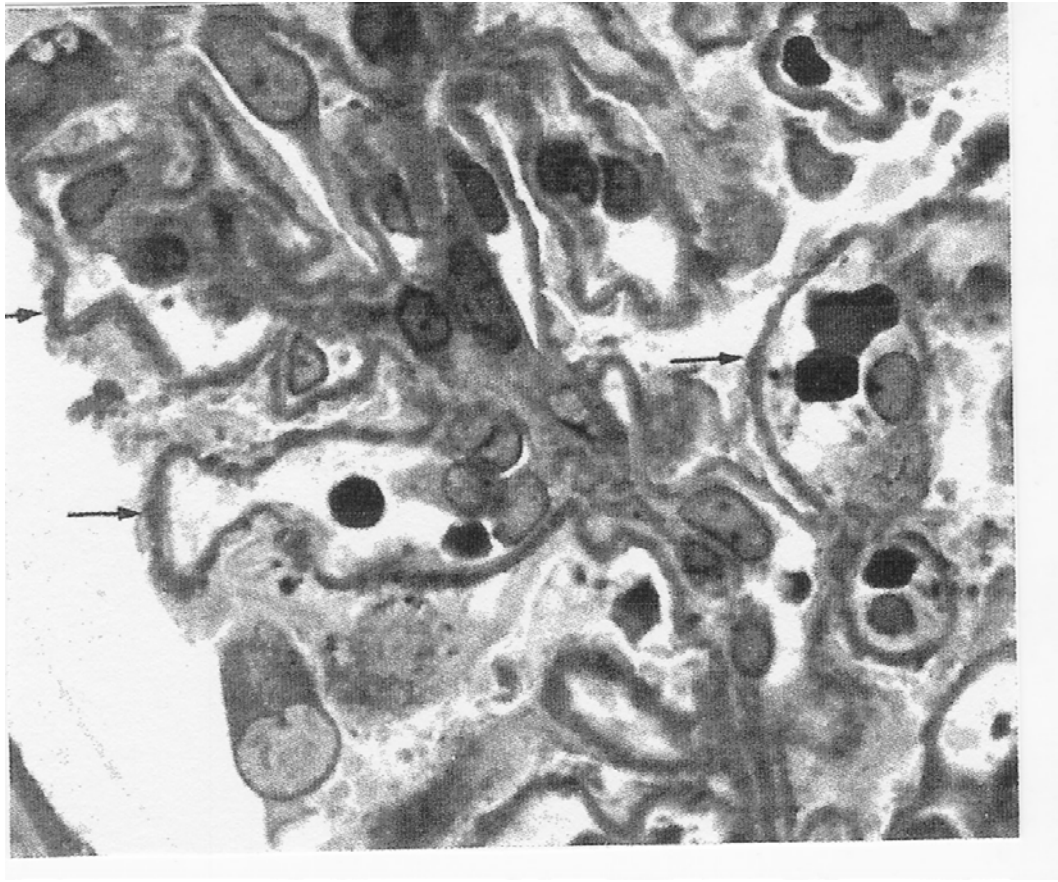
Стадія II. Формування субепітеліальних виступів, речовини базальної мембрани латеральніше депозитів («шипів»). При світловій мікроскопії виявляються виступи («шипи») ГБМ, а також її нерівномірне потовщення (мал. 8).

Стадія III. Новий екстрацелюлярний матеріал оточує депозити, які включаються до капілярної базальної мембрани. ГБМ клубочка значно потовщується, «шипи» матеріалу поступово охоплюють депозити, перетворюючи їх в інтрамембранозні включення, в результаті ГБМ стає негомogeneous.

Стадія IV. Формування значно потовщених капілярних стінок внаслідок інтрамембранозних депозитів і шаруватої базальної мембрани

з ділянками сегментарного і глобального гломерулосклерозу. Для пізніх стадій характерна двоконтурність ГБМ та виражене її потовщення. Описана вище стадійність характерна тільки для МГН.

При даному типі ГН в клубочках немає клітинної проліферації, при прогресуванні захворювання потовщення стінок капілярів веде до зменшення їх просвіту. В канальцях відбувається атрофія, колапс, інтерстиціальний фіброз.



Мал. 8. Мембранозна нефропатія

Фрагмент клубочка. Спостерігається виразне потовщення гломерулярної капілярної стінки за рахунок депозитів вздовж гломерулярної базальної мембрани (показано стрілками).

Клініка. Першим проявом, як правило, буває НС (у 80 % випадках), для якого характерна неселективна протеїнурія. У процесі подальшого перебігу ГН НС розвивається у 90 % хворих. З безсимптомної протеїнурії МГН починається рідко, мікрогематурію знаходять у 50 % хворих, АГ

зустрічається у 15-30 % хворих. У 20-40 % випадків спостерігається стійка протеїнурія (3-5г /добу). При МН частіше, ніж при інших морфологічних варіантах, спостерігаються венозні тромбози, зокрема тромбоз ниркових вен. Дані досліджень при мембранозній нефропатії (МН) указують на те, що розповсюдженість тромбозу ниркових вен складає 29 %, тромбоемболії легеневих артерій – 17-28 %, тромбозу глибоких вен – 11 %.

Прогноз. Розвиток спонтанної повної ремісії можливий у 25 % хворих і більш імовірний у жінок з субнефротичною протеїнурією. Сприятливий нирковий прогноз при МН асоціюється з повною або частковою ремісією протеїнурії. У 40-50 % пацієнтів спостерігається чергування загострень та ремісій, і лише 10 % осіб мають повільне прогресування НН, яка досягає кінцевої стадії через 10-15 років. Погіршують прогноз цього нефриту такі чинники: нефротичний рівень протеїнурії (більше 8 г/добу протягом шести місяців), АГ, похилий вік, чоловіча стать, зниження функції нирок у дебюті захворювання і тубулоінтерстиціальні зміни в біоптаті. Прогноз також залежить від расової приналежності – віддалений прогноз у пацієнтів азіатської популяції значно кращий, ніж у європеоїдів.

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит і IgA нефропатія

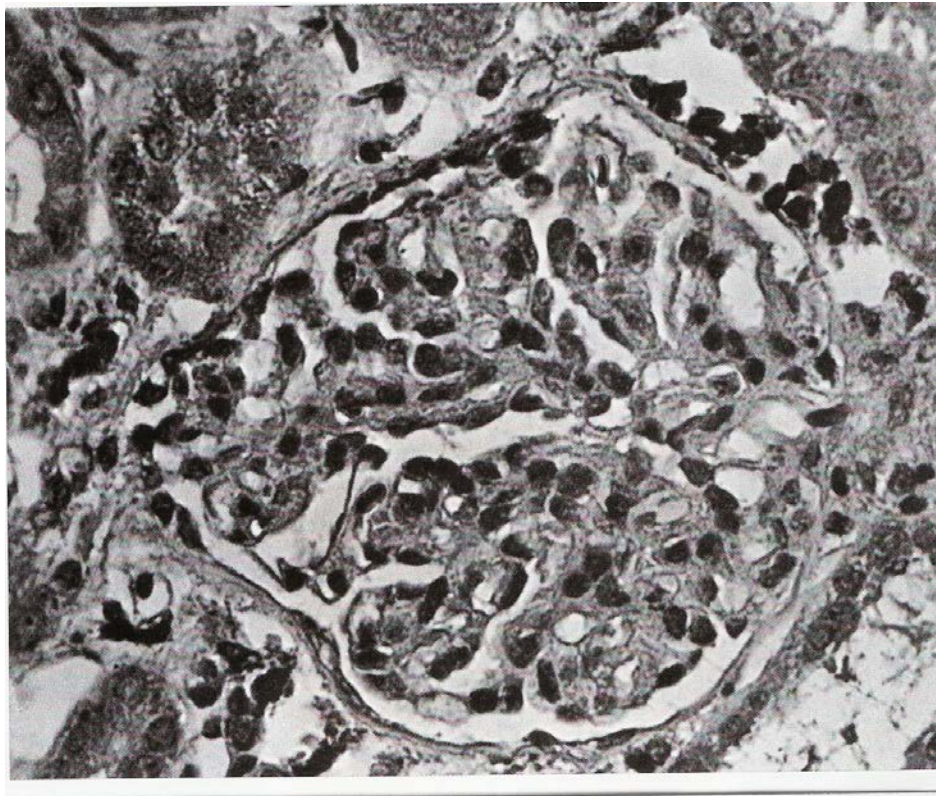
Мезангіопроліферативний гломерулонефрит (МзПГН) – найпоширеніший морфологічний варіант, який зустрічається у 60-70 % усіх випадків ХГН. У переважаючій більшості МзПГН первинне ізольоване захворювання нирок.

Захворювання розвивається частіше у молодих людей між 20 і 30 роками життя. Чоловіки хворіють у 2-3 рази частіше жінок.

Первинними причинами, які пов'язані з гломерулярним відкладанням IgA, є Ig A-нефропатія та пурпура Шенляйн- Геноха.

Вторинними причинами, які пов'язані з гломерулярним відкладанням IgA, є алкогольний цироз, гепатит В, целиакія, виразковий

коліт, хвороба Крона, герпетиформний дерматит, псоріаз, саркоїдоз, карцинома легень, гортані, підшлункової залози, анкілозуючий спондилоартрит, хвороба Рейтера. Захворювання, які сполучаються з IgA-Н:ХМЗ, ANCA-асоційовані васкуліти, діабетична нефропатія, мембранозна нефропатія, гранулематоз Вегенера.



Мал. 9. Хвороба Берже

Клубочок не збільшений, проте з помірним розширенням мезангію та гіперцелюлярністю переважно за рахунок збільшення кількості мезангіоцитів.

Основною морфологічною ознакою МзПГН є різного *ступеня* вираженості проліферація мезангіальних клітин, збільшення мезангіального матриксу, наявність різного ступеня мезангіального склерозу, мезангіальних та субендотеліальних електроннощільних депозитів, імунні депозити в мезангії.

У 40-50 % пацієнтів має місце макрогематурія, яка рецидивує.

Безсимптомна гематурія в поєднанні з протеїнурією чи без неї спостерігається у 30-50 % хворих. НС розвивається тільки у 5 % хворих з IgA-Н і є більш характерним для дітей і підлітків.

При відкладенні в мезангії IgM і C₃ розвивається IgM-нефрит. Хворіють на IgM-нефрит молоді чоловіки до 30 років. У половини хворих відмічається НС. Для цієї форми характерний бурхливий початок, часті рецидиви НС, раннє приєднання АГ, швидке прогресування НН. Десятирічне виживання хворих складає до 80 %.

Мембранопроліферативний (мезангіокапілярний) гломерулонефрит

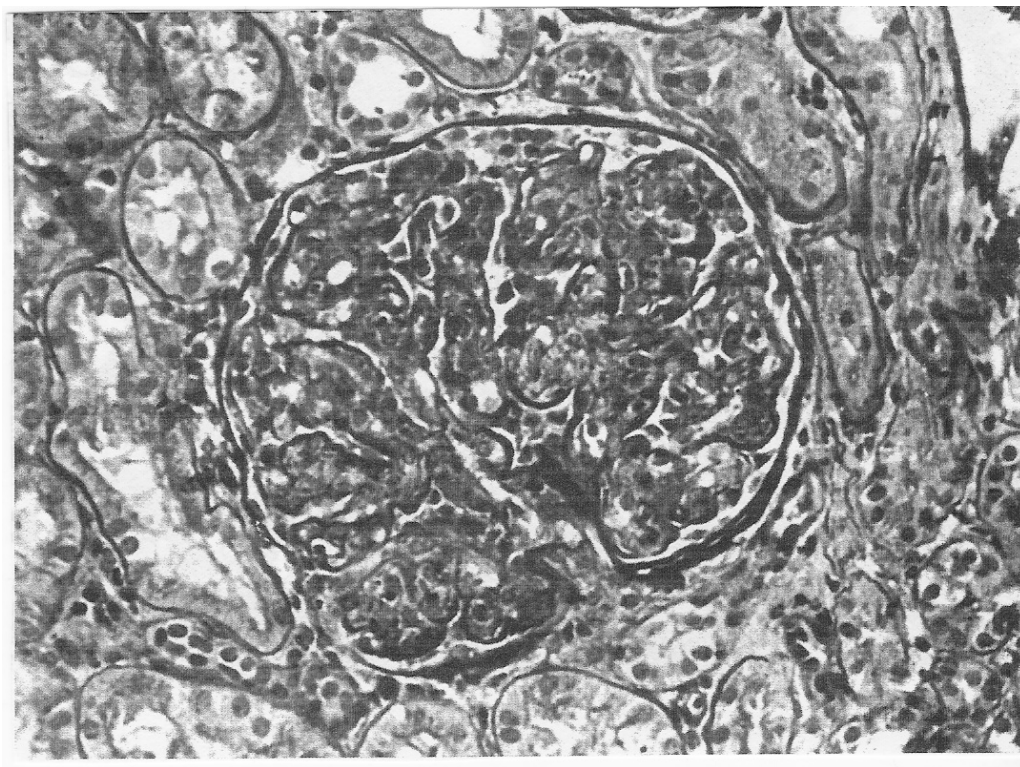
Мембранопроліферативний гломерулонефрит (МБПГН) - один із найтяжчих, несприятливих варіантів, зустрічається досить рідко і складає 6,4 -7,3 % від усіх випадків ГН. Хворіють частіше молоді чоловіки.

Вторинні форми переважають у дорослій популяції. Серед причин виділяють вірусні та бактеріальні інфекції (вірусні гепатити В і С, ІЕ, малярія, мікоплазма, ВІЛ), аутоімунні захворювання (СЧВ, змішана криоглобулінемія, ревматоїдний артрит), злякисні новоутворення (лімфоми, лейкомія), а також героїнова наркоманія.

В патогенезі МБПГН основою являється гломерулярна депозиція імунних комплексів (ІК) із мікроциркуляції, які переважно локалізуються в мезангії і субендотеліальному просторі і активують комплемент через класичний шлях, який веде до генерації хемотоксичних факторів, опсонинів і мембран атакуючого комплексу. Хемотоксичні фактори опосередковують накопиченню лейкоцитів. Лейкоцити визволяють оксиданти і протеази, які сприяють пошкодженню капілярів стінки і викликають протеїнурію. Цитокіни і фактори росту, які звільняються гломерулярними клітинами, призводять до мезангіальної проліферації і експансії матріксу.

Патофізіологічна основа МБПГН пов'язана з неконтролюємою системою активації альтернативного шляху каскада комплементу. У

деяких пацієнтів утрата регуляції системи комплемента викликається C_3 нефритичним фактором-аутоантитілом, направленим проти C_3 -конвертази альтернативного шляху.



Мал. 10. Мембранопроліферативний (мезангіокапілярний) гломерулонефрит, тип 1 та 3.

Клубочок збільшений з помірним розширенням мезангію та гіпероцелюлярністю за рахунок зростання кількості ендокapілярних клітин, інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, а також звуження просвіту значної частини капілярних петель. Спостерігається потовщення гломерулярних базальних мембран. Інтерстицій без особливостей.

Клініка У 50 % пацієнтів відмічається або нефротичного рівня протеїнурія або явний НС, асоційований з гематурією (у 10-20 % – мінуща макрогематурія), АГ, іноді тяжкої, анемії в період достатньої функції нирок, помірним погіршенням функції нирок. Захворювання може мати дебют у вигляді гостронефритичного синдрому.

Лише у 5,0-7,6 % пацієнтів відмічається ремісія, 10-літня виживаємість нирки складає 50 %.

Нефротичний синдром при вторинних нефропатіях

Вовчаковий гломерулонефрит

Системний червоний вовчак – автоімунне захворювання з мультисистемним ураженням. Частота ураження нирок досягає 75 %. Вовчаковий гломерулонефрит (ВГН) протікає в багатьох випадках з клінікою нефротичного синдрому, можливий також розвиток швидкопрогресуючого ГН (ШПГ). У подавляючої більшості хворих розвиток ВГН спостерігається протягом перших 5 років від початку захворювання, а в 85 % випадків – протягом 1 року. В 3-6 % випадках ВГН є первісним проявом СЧВ.

Пік захворюваності на СЧВ припадає на 20-40 років, співвідношення чоловіків і жінок складає 9:1. ВГН також частіше зустрічається у жінок, але у чоловіків характеризується більш тяжким перебігом і гіршим прогнозом.

До упровадження в практику імуносупресивної терапії 5-річна виживаємість пацієнтів з ВГН наближалась до нуля. В останні 40 років при використанні імунодепресантів, у тому числі циклофосфану, 5-річна виживаємість досягла 85 %, а 10-літня виживаємість - 75 %,

Клінічно активний ВГН проявляється у вигляді НС у сполученні з еритроциттурією, АГ і асоційований з розвитком ХНН і високою летальністю.

Основні патогенетичні механізми СЧВ пов'язані з продукцією антиядерних антитіл з відкладенням ІК. В-лімфоцити грають провідну роль в патогенезі СЧВ. Вони презентують аутоантигени, індикують Т-хелпери і ефекторні Т-клітини, підтримують клітинну пам'ять Т-лімфоцитів, секретують прозапальні цитокіни і хемокіни.

Розвиток захворювання супроводжується змінами всіх відомих функцій імунокомпетентних клітин. Пусковим механізмом розвитку каскадних імунопатологічних процесів при СЧВ вважають патологічне накопичення продуктів апоптоза клітин.

Головним компонентом становлення і розвитку ВГН є накопичення в ниркових структурах ІК з активацією каскадних запальних систем і розвитком імунно-комплексного ураження ниркових тканин. Важливу роль грають ІК, які містять в собі аутоантитіла до двуспіральної ДНК, що відрізняються високою спорідненістю до структур гломерул і значним нефропатогенним потенціалом.

Вагомий внесок у розвиток і прогресування ВГН вносять різноманітні зміни систем поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів/макрофагів, які інфільтрують і пошкоджують ниркові структури.

ПУ при люпус-нефриті зазвичай буває неселективною. Незважаючи на значні втрати гама-глобулінів з сечею, їх вміст в крові залишається підвищеним, а вміст холестерину крові – нормальний.. НС сполучається з еритроциторією та АГ.

Морфологічні особливості ураження нирок при ВГН визначають його клінічні прояви, характер перебігу, прогноз, вибір лікувальних режимів і їх ефективність. Морфологічні класи ВГН зв'язані з індивідуальними відмінностями патогенетичних механізмів, які приймають участь в ураженні нирок.

Клініко-морфологічна характеристика ВГН.

I клас (мінімальний мезангіальний ВГН). Характеризується наявністю імунних депозитів у мезангіумі при електронній і/або імуннофлюоресцентній мікроскопії і відсутністю змін при світловій мікроскопії. У хворих немає патологічних змін у сечі, функція нирок не порушена, АГ нормальний, прогноз сприятливий.

II клас (мезангіальний проліферативний ВГН). Характеризується фокальною і сегментарною проліферацією мезангіальних клітин, розширенням мезангіального матриксу. У всіх хворих на різних етапах перебігу ВГН виявляються різноманітні зміни в сечі у вигляді мінімальної протеїнурії і/або мінімальної гематурії, і/або циліндурії і/або

лімфоцитурії. Функція нирок і АТ тривалий час залишаються нормальними. Прогноз у більшості хворих сприятливий.

III клас (фокальний проліферативний ВГН). Характеризується фокальною і сегментарною проліферацією мезангіальних клітин, розширенням мезангіального матриксу, набряком ендотеліальних клітин, деструкцією гломерулярної базальної мембрани (ГБМ), сегментарним фібриноїдним некрозом, а також наявністю субендотеліальних депозитів у вигляді «дротяних петель». У патологічний процес утягується менше 50 % клубочків. У всіх хворих на різних етапах перебігу ВГН виявляються помірна або велика протеїнурія (нефротичного рівня), гематурія і циліндурія. На початку ВГН або при його загостренні часто знижується СКФ, підвищуються рівень креатиніну сироватки крові, АТ і з'являються набряки. При відсутності адекватної патогенетичної терапії спостерігається бистрий розвиток і прогресування ниркової недостатності (НН).

IV клас (дифузний проліферативний ВГН). У патологічний процес утягується більше 50 % клубочків, що відрізняє його від III класу. В іншому гломерулярні зміни нагадують такі при III класі.

V клас (мембранозний ВГН) гломерулярні зміни нагадують такі при первинному мембранозному ГН і характеризуються дифузним потовщенням ГБМ, «пунктирністю» і наявністю в ній «шпичаків», які добре виявляються при імпрегнації зрізів сріблом. Клінічні прояви нагадують такі при первинному мембранозному ГН. На різних етапах перебігу ВГН спостерігається помірна або протеїнурія нефротичного рівня (остання виявляється більше, ніж у половини хворих), гематурія. На початку ВГН або при його загостренні часто з'являються набряки, знижується СКФ, підвищується рівень креатиніну сироватки крові і АТ. При відсутності адекватної патогенетичної терапії в більшості випадків розвивається і неухильно прогресує НН, але темп її прогресування

повільніший, ніж при III і IV морфологічних класах. Прогноз гірший при постійній помірній або великій протеїнурії.

Амілоїдоз

Амілоїдоз (точніше – амілоїдоза) – група диспротеїнозів, зумовлених позаклітинним відкладанням у тканинах нерозчинного аномального фібрилярного білка.

Згідно сучасної класифікації усі типи амілоїду позначаються аббревіатурою, в якій перша буква А означає «амілоїдоз», наступні – скорочену назву основного фібрилярного білка амілоїду: А – амілоїдний білок, А, L – легкі ланцюги імуноглобулінів.

Найпоширенішою формою амілоїдозу є вторинний, або набутий. У середньому 45 % випадків генералізованого амілоїдозу становить вторинний (реактивний), або АА-амілоїдоз. Його нефропатичний тип складає не менш ніж 90 % випадків. При генералізованих формах амілоїдозу нирки утягуються в патологічний процес у переважній більшості (понад 2/3 випадків), а порушення функції нирок спостерігається в 1/3-1/2 хворих. Серед усіх виконаних нефробиопсій амілоїдоз виявляють в 5-6 % випадках, на секційному матеріалі в 0,5-1 % випадках. Частота амілоїдозу нирок при НС становить 12 %.

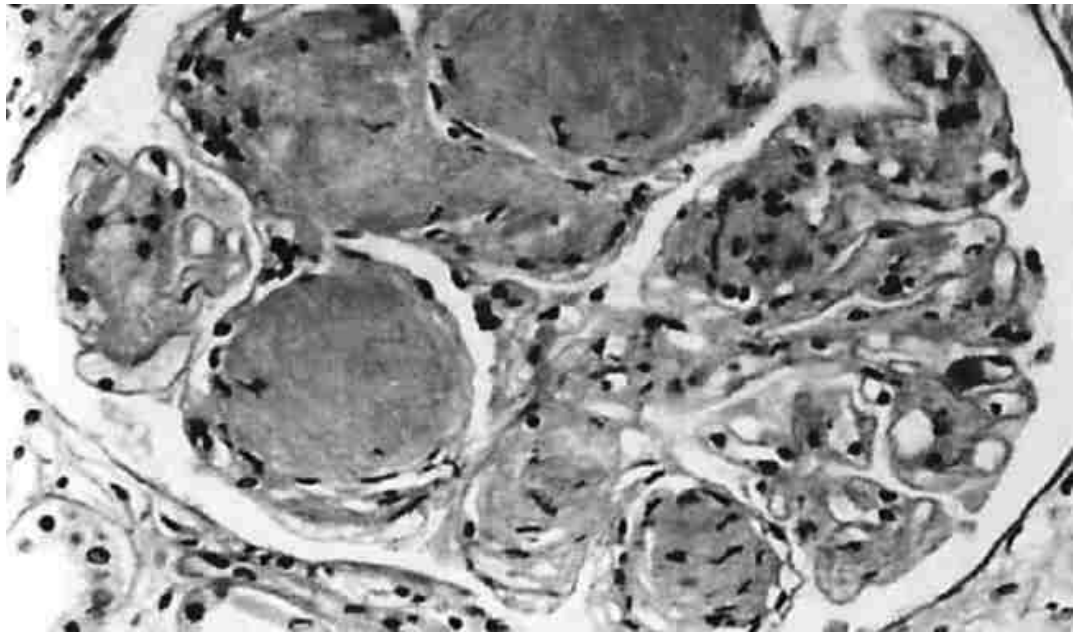
Найчастішою причиною його розвитку сьогодні є ревматоїдний артрит (30-50 %). Про можливість його розвитку також треба думати у хворих з нагнійними захворюваннями (остеомієліт, бронхоектатична хвороба тощо), тривалими інфекційними хворобами (туберкульоз, лепра), анкілозуючим спондилітом (хвороба Бехтерева), псоріатичним артритом, пухлинами (лімфогранулематоз, лімфома, хронічний лімфолейкоз тощо), хронічними хворобами кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), спадкових (сімейна середземноморська лихоманка).

При АА-типі депозиція амілоїду обумовлена високою продукцією амілоїдогенних білків гострої фази запалення – сироватковий амілоїд (SAA), концентрація яких значно зростає у відповідь на запалення.

Підвищення вмісту SAA в сироватці крові являється ключовим моментом патогенезу цього типу амілоїдозу. Клітинні механізми амілоїдогенезу носять реактивний характер, а пусковим його фактором являються амілоїдогенні властивості самого білка-попередника.

Характерними клінічними особливостями AA-амілоїдозу являються поразка нирок у більшості пацієнтів, а також відносно рідке ураження печінки і/ або селезінки. Нефропатія при AA-амілоїдозі – провідний клінічний синдром, який розвивається на 3-10 році основного захворювання. Амілоїдна нефропатія спочатку проявляється протеїнурією, яка має транзиторний характер і може збільшуватися або зменшуватися залежно від перебігу хвороби (загострення або ремісія), але згодом набуває постійного характеру. Протеїнурія спостерігається в 100 % випадків. Протеїнурична стадія амілоїдної нефропатії може бути тривалою.

Розвиток НС, як правило, поступовий. Після протеїнуричної стадії НС формується рано, у половини хворих – уже в перші 3 роки. AA-амілоїдоз діагностують у 50 % випадків у нефротичній стадії НС, зумовленій амілоїдозом, має всі класичні ознаки: масивна ПУ, гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія (немає за одночасного ураження печінки), ранні набряки, резистентні до діуретичної терапії. Іноді набряків немає, що буває за ураження амілоїдом наднирників і втратою натрію.



Мал.

Нефротична стадія амілоїдозу нирок завершується розвитком ХНН, на тлі якої зберігаються всі ознаки НС. Іноді НН прогресує швидко, що пов'язано з вираженим ураженням судин нирок і розвитком тубулярної атрофії та інтерстиціального фіброзу. Амілоїдна нефропатія характеризується неухильним прогресуванням перебігу в більшості хворих (80 %), ХНН – одна із основних причин смерті таких пацієнтів. Близький прогноз вторинного амілоїдозу (за показником 5-річної виживаємості) однаковий, незалежно від захворювання, яке сприяло його розвитку. Віддалений прогноз (10-річна виживаємість) визначається характером захворювання, яке сприяє розвитку амілоїдозу, і суттєво покращується при можливості його ефективної терапії. Від моменту появи протеїнурії показник 10-річного виживання становить 44 % у загальній групі хворих на АА-амілоїдоз.

На відміну від інших уражень нирок, амілоїдозу більш властива гіпотонія (яка з'являється в ортостатичному положенні), хоча підвищення АТ може спостерігатися у 10-15 % хворих на початку ХНН та в 20 % хворих з ознаками ХНН.

Колишнє уявлення про «пустий» сечовий осад при амілоїдній нефропатії правочинне лише частково. У 10 % хворих спостерігається

гематурія, у 30-40 % - абактеріальна лейкоцитурія. При амілоїдному ураженні сечового міхура може бути макрогематурія.

Про амілоїдоз свідчать такі ознаки, як стабільність НС, збереження його в стадії ХНН, сполучення з гепато- і спленомегалією, синдромом порушення всмоктування, гіперфібриногеномією, тромбоцитозом крові, стійким і значним збільшення ШОЕ вже на ранніх стадіях захворювання.

Найнадійнішим методом діагностики амілоїдозу нирок є біопсія нирки. Для виявлення амілоїду проводять світлову мікроскопію біоптатів (фарбування конго- червоним, тіофлавіном Т і S), а також електронну, імунофлюоресцентну та імуногістохімічну.

AL-амілоїдоз

Розвиток AL-амілоїдозу можливий при MM, хворобі Вальденстрема, В-клітинних лімфомах, і може бути ідіопатичним при первинному амілоїдозі. Всі ці варіанти об'єднані загальним патогенезом. При AL-амілоїдозі, доброякісній плазмоклітинній дискразії, спорідненій MM, аномальні клони плазматичних клітин кісткового мозку продукують амілоїдогенні імуноглобуліни. Деякі амінокислоти у варіабельних ділянках ЛЛ цих Ig займають незвичайну позицію, що призводить до їх нестабільності і схильності до фібрилогенезу.

У хворих на первинний амілоїдоз вміст плазматичних клітин у кістковому мозку підвищено до 5-10 % (в нормі їх менше 4 %, при MM – більше 12 %). Вони продукують певний ізотип ЛЛ імуноглобулінів, які переважають при імуногістологічному забарвленні. Вільні моноклональні ЛЛ переважаючого лямбда- або (рідше) каппа-ізотипів визначаються в крові і в сечі, але вміст їх нижче, ніж при MM. При електрофоретичному дослідженні білки сироватки крові утворюють зону підвищення преципітації білка - M-градієнт (M-моноклональний).

Клінічна картина первинного амілоїдозу різноманітна і зумовлена переважним утягненням в патологічний процес тих чи інших органів.

Органами-мішенями при AL-амілоїдозі найчастіше стають нирки і серце. Ураження нирок проявляється нефротичним синдромом, персистуючим і при наставанні ХНН. Гематурія і АГ не є характерними для нього.

При відкладенні амілоїду в міокарді розвиваються різноманітні порушення ритму, прогресуюча серцева недостатність, зниження вольтажу зубців. Ехокардіографічне дослідження виявляє концентричне потовщення стінок шлуночків, зменшення об'єму порожнини серця, помірне зниження фракції викиду, діастолічну дисфункцію міокарда лівого шлуночка.

Часто відмічається симптоми утягнення нервової системи – вегетативної у вигляді ортостатичної гіпотензії і периферичної – у вигляді розладів чутливості. Дуже характерна гепатомегалія, при якій не змінюються лабораторні показники, крім збільшення рівня лужної фосфатази, іноді значного. Селезінка також уражається дуже часто. Макроглосія, класична ознака первинного амілоїдозу, відмічається у 20 % пацієнтів.

Диспептичні прояви (чуття переповнення, закрепи, проноси) і синдром порушення всмоктування можуть бути обумовлені як ураженням вегетативної нервової системи, так і амілоїдозом ШКТ.

Можуть спостерігатися кровотечі, у тому числі сечоміхурові, обумовлені змінами судин і порушенням зсідальної системи, в першу чергу дефіцитом X-фактора, який зв'язується з амілоїдом.

Амілоїдоз легенів часто знаходять лише при аутопсії. Можливо відкладення амілоїду в альвеолах і розвиток легеневих амілоїдом. Рентгенологічно виявляються сітчастість і нодулярні зміни в легеневій тканині.

Ураження наднирників може привести до наднирникової недостатності. У 10-20 % хворих мають місце гіпотиреоз як прояв

ураження щитоподібної залози, часто зустрічається збільшення підщелепових лімфовузлів.

У 85 % пацієнтів при імуноелектрофорезі білків сироватки крові та сечі виявляються моноклональні імуноглобуліни. Біопсія кісткового мозку дозволяє провести диференційний діагноз із ММ, а також виявити помірне збільшення кількості плазматичних клітин та їх моноклональність при імуногістологічному забарвленні.

Прогноз при первинному амілоїдозі гірший, ніж при інших формах захворювання. Середня тривалість життя не перевищує двох років. При ураженні серця або мультисистемного ураження без лікування хворі вмирають впродовж кількох місяців. Найчастішими причинами смерті являються серцева недостатність, ниркова недостатність, сепсис, судинні ускладнення і кахексія.

Вирішальну роль при AL-амілоїдозі грають дані біопсії. Найменш інвазивною являється аспірація підшкірної жирової клітковини передньої черевної порожнини (80-90 % позитивних результатів). Доцільно виконання біопсії одного з уражених органів – нирки, печінки, серця, яка дає майже 100 % позитивних результатів.

В першу чергу, біопсійний матеріал забарвлюється конго-червоним. При виявленні конгофілії необхідно дослідження матеріалу в поляризованому світлі. Ефект подвійного променевого заломлення є притаманним тільки для амілоїду, інші конгофільні речовини яблучно-зеленого забарвлення не набувають. Після цього бажано типування амілоїду. Найточнішим є імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл до білків-попередників амілоїду, але він малодоступний. Тому для діагностики використовуються методи фарбування за допомогою розчинів лужного гуанідину чи перманганату калія, які дозволяють, хоча й опосередковано, визначити тип фібрилярних відкладень.

Протеїнурія при множинній мієломі (ММ), особливо при мієломі Бенс-Джонса, являється класичним прикладом «протеїнурії переповнення» при цілих клубочках. Моноклональні ЛЛ (білок Бенс-Джонса) внаслідок низької молекулярної маси легко проходять через непошкоджені базальні мембрани клубочків в каналці. При перевищенні реабсорбційної здатності проксимального відділу каналців ЛЛ досягають дистальних каналців і виводяться сечою. При цьому в крові може не вивлятися М-градієнт, тому що весь моноклональний парапротеїн виводиться нирками. Оскільки при такій протеїнурії є відсутнім ураження клубочкового фільтру, то і проникність його для нормальних білків плазми не підвищується, тому є відсутньою альбумінурія і не розвивається гіпоальбумінемія і гіпопротеїнемія, а отже – і нефротичний синдром. Добова втрата білка з сечою може бути значною і сягати 3-3,5 г/добу.

Амілоїдоз нирок при ММ розвивається в 6-24 % випадків. Відкладення амілоїду пояснюється здатністю певних ЛЛ (частіше L-типу) набувати «складчату» (фібрилярну) конфігурацію і формувати амілоїдні фібрили (фібрили AL-типу). При відкладенні амілоїдних фібрил у капілярних петлях клубочків формується НС, поява якого (з масивною протеїнурією, гіпоальбумінемією, набряками) при ММ майже завжди є свідотством розвитку амілоїдозу нирок.

Подібні механізми розвитку AL-амілоїдозу при ідіопатичному його варіанті і при ММ обумовлюють труднощі диференціальної діагностики цих двох форм, при яких відмічається ураження серця, ШКТ, а також нирок. Для первинного амілоїдозу, на відміну від ММ, не характерний високий плазмоцитоз кісткового мозку (зазвичай кількість плазмоцитів не перевищує 5-10 %). За цією причиною при первинному AL-амілоїдозі величина М-градієнту значно нижче, ніж при ММ.

Частота і вираженість амілоїдного ураження внутрішніх органів при цих формах мають деякі відмінності. Таке закономірне ураження міокарда при ідіопатичному амілоїдозі рідко зустрічається при ММ, це

також відноситься і до ураження ШКТ. У той же час амілоїдна нефропатія може мати неуклінно прогресуючий перебіг з розвитком НН. Вирішальне значення в розмежуванні цих патологічних станів мають діагностичні ознаки ММ. Діагноз первинного амілоїдозу в цьому сенсі виступає діагнозом виключення.

Проліферація плазматичних клітин у кістковому мозку призведе в більшості випадків до руйнування кісткової речовини через підвищення активності факторів, які активують остеокласти і синтезується мієломними клітинами. Ураження кісток при ММ є одним із важливих діагностичних ознак і проявляється дифузною остеопенією, фокальними літичними ушкодженнями, патологічними переломами, компресією спинного мозку, кістковими болями. Тяжкість остеолітичного процесу асоціюється з вираженістю інфільтрації кісткового мозку (КМ) плазматичними клітинами. Вираженість болю і швидкість резорбції кісткової тканини пов'язані між собою. Деструкція кісток знижує їх функцію як апарата, який підтримує вагу, що призведе до руйнування трабекул і мікропереломам, а згодом – до патологічних переломів. Одночасно спостерігається порушення фосфорно-кальцієвого обміну. Гіперкальціємія обумовлена резорбцією кісткової тканини. У хворих з гіперкальціємією зазвичай спостерігається порушення функції нирок і підвищення фосфату в сироватці крові, що асоціюється зі зниженням ШКФ, а також кальціурією і фосфатурією, підвищенням активності лужної фосфатази,

Діагноз ММ ґрунтується на двох критеріях: плазмоклітинна інфільтрація кісткового мозку і/або плазмоклітинна інфільтрація в біоптаті ураженої тканини, сироватковий М-градієнт і/або білок Бенс-Джонса у сечі, що підтверджується методами імунохімічного аналізу сироваткових і сечових Ig.

Для діагностики кісткових ушкоджень використовують рентгенографію, сцинтиграфію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) і, в останній час, позитронно-емісійну

томографію. Однак, уже при стандартному рентгенологічному дослідженні ураження кісток виявляється у 80 % хворих.

Паранеопластична нефропатія

Паранеопластичний синдром – це патологічний стан, який виникає у відповідь на розвиток злоякісної пухлини і обумовлений непрямим імуноопосередкованим впливом пухлини і продуктів її розпаду на органи і тканини організму. Пухлина, яка швидко збільшується, споживає велику кількість L-аспаргіну, який є необхідним для будівництва ГБМ клубочків. Дефіцит L-аспаргіну призводить до порушення структури ГБМ з розвитком ГН, тобто має місце пряме ушкодження структур нирок.

При розвитку НС у хворих, яким за 50 років, слід виключати можливість паранеопластичного ураження нирок.

Паранеопластичні ураження нирок часто поєднуються з іншими проявами цього синдрому: з лихоманкою (46 %), артропатією (10 %), артритами (7 %), лімфаденопатією (7 %), а також тромбофлебитами, синдромом Рейно, полінейропатіями, анемією. Утягнення нирок в паранеопластичний процес спостерігається в 7-34 % випадків.

Ураження нирок у рамках паранеопластичного МГН часто проявляється НС, який може бути одним із перших ознак пухлини і, зазвичай, на жаль, довго не оцінюється як паранеопластичний процес. У той же час, серед хворих з НС злоякісні новоутворення різної локалізації виявляються в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції, при чому ця цифра зі збільшенням віку хворих зростає. З моменту появи НС до установлення онкологічного діагнозу зазвичай проходить 5-13 місяців.

Про паранеопластичний зв'язок (зокрема МГН) з солідними пухлинами свідчить виявлення в імунних депозитах клубочків нирок антигенів, ідентичних окремим структурним детермінантам пухлин і антитіл до них.

При паранеопластичному ГН, обумовленому гематологічними пухлинами (лімфогранулематозом, негоджкінськими лімфомами,

парапротеїнемічними гемобластозами), частіше спостерігаються «мінімальні зміни». У 6 % випадків МГН є наслідком злоякісних новоутворень - карциноми легенів, шлунково-кишкового тракту, молочної залози, семіноми тощо. Частота ракових пухлин серед хворих на МГН з НС, яким за 60 років, складає 20-25 %.

Припускається, що у ряді випадків ураження нирок у рамках паранеопластичного синдрому має свої особливості, у тому числі пов'язані з локалізацією пухлини. Виражена протеїнурія виявляється вірогідно частіше у хворих на рак кишечника, ніж у хворих на рак легенів. Виражена еритроцитурія спостерігається виключно у хворих на рак легенів.

Окремою формою паранеопластичної нефропатії при пухлинах різної локалізації є амілоїдоз нирок. Із усіх випадків пухлинного амілоїдозу на рак нирки припадає 25-33 %.

Важливо відмітити, що частота солідних пухлин при ГН з півлуннями складає 7-9 %. Це змушує враховувати при диференціальній діагностиці ШПГН також ймовірність розвитку паранеопластичного ураження нирок.

В ряді випадків паранеопластичні прояви випереджають симптоми пухлинного процесу і створюють тим самим його «клінічні маски» (в тому числі й ниркові). Це необхідно враховувати при диференційній діагностиці вторинних нефропатій. Виявлення саме пухлинної (паранеопластичної) природи клінічних проявів робить терапію основного захворювання більш раціональною.

Для виключення паранеопластичної нефропатії виконується широкий діагностичний пошук. Наявність пухлинного утворення потребує подальшого його дослідження. Зазвичай воно проводиться спільно з онкологами.

Діабетична нефропатія

Цукровий діабет (ЦД) сполучається з великим ризиком розвитку патології нирок. Найнебезпечнішим ураженням нирок при ЦД, яке багато в

чому визначає прогноз захворювання в цілому, являється діабетична нефропатія (ДН), яка відноситься до пізніх ускладнень ЦД.

ДН – це мікроангіопатія, яка проявляється специфічним ураженням судин клубочків із формуванням вузликового або дифузного гломерулосклерозу.

Клінічно це проявляється появою протеїнурії (у тому числі нефротичного рівня), АГ і прогресуючим зниженням ШКФ, кінцевим етапом якого є ХХН V стадії.

ДН часто ускладнює перебіг ЦД. Так у 25-30 % хворих на ЦД I типу і у 40-45 % хворих на ЦД II типу через відповідно 20-40 років і через 10-15 років розвивається ДН. Розвиток ДН може спостерігатися і раніше в осіб з неадекватним контролем глікемії, АГ і дисліпідемії. Натепер ДН є однією з найчастіших причин розвитку термінальної стадії ХНН.

З 2007 р. для визначення ураження нирок внаслідок ЦД в рекомендаціях KDOQ замість терміну «ДН» пропонується використовувати назву діабетична хвороба нирок (ДХН). Термін «ДХН» має відношення до уражень нирок, специфічних для ЦД. У рекомендаціях *вказується*, що хоча біопсія нирок і є необхідною для остаточного діагностування діабетичної гломерулопатії, але виконання нефробиопсії у хворих на ЦД та ураження нирок в усьому світі робиться в достатньо рідких та виключних випадках. Тому ретельний скринінг пацієнтів з ЦД на наявність ураження нирок в бідьшості випадків дозволяє виявити діабетичну нефроопатію без необхідності морфологічного дослідження нирок.

При морфологічному дослідженні нирки збільшені в розмірах, що в першу чергу, обумовлено гломерулярною і тубулярною гіпертрофією, а також акумуляцією екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) та інфільтрацією запальними клітинами.

Однозначно визнається комплексний характер патогенезу ДН, який включає генетичну схильність, складні взаємодії метаболічних і

гемодинамічних факторів. На користь генетичної схильності до розвитку ДН свідчать більш висока частота її розвитку в осіб, у яких були кровні родичі на ДН. Крім того, при однакових лікувальних підходах у одних хворих на СД 1 і II типів розвивається ДН, а у інших – ні.

Первісною ланкою в розвитку ДН вважається персистуюча гіперглікемія. Безпосередня дія екстрацелюлярної глюкози на ниркові структури призведе до стимуляції факторів росту і цитокінів, які відіграють важливу роль в розвитку ДН. Так інтерлейкін-1 підвищує судинну ендотеліальну проникність судин і сприяє проліферації мезангіальних клітин (МК) і синтезу мезангіального матриксу (ММ). Інтерлейкін-6 стимулює проліферацію МК, збільшує експресію фібронектина і підвищує ендотеліальну судинну проникність. При цьому також збільшується продукція вільних кислородних радикалів (ВКР), які призводять до розвитку капілярної вазопатії, зниженню прекапілярної резистентності і в решті решт до формування капілярної гіпертензії. Оксидативний стрес, обумовлений підвищенням продукції ВКР, також ушкоджує ниркові структури. Трансформуючий фактор росту сприяє збільшенню продукції ЕЦМ, що спричиняє розвиток ДН. Судинний ендотеліальний фактор росту – потужний мультифункціональний цитокін, грає ключову роль в патогенезі діабетичних мікроваскулярних уражень. Він індукує ангиогенез, є потенційним медіатором мікроваскулярної проникності, регулює проліферацію судинних ендотеліальних клітин у гломерулярних капілярах, а також призведе до пошкодження подоцитів.

Інсулінова резистентність і гіперінсулінемія, притаманні ЦД II типу, також сприяють розвитку гломерулярної гіпертензії. Крім того, підвищений гломерулярний капілярний тиск (ГКТ) зв'язують зі зниженням резистентності аферентних артеріол і/або збільшенням резистентності еферентних артеріол. Гломерулярну гіпертензію збільшує системна АГ. Незалежно від характеру первісних процесів, які обумовили розвиток гломерулярної гіпертензії, остання викликає ушкодження

структур нирок і розвиток фокально-сегментарного і глобального гломерулосклерозу. Це, в свою чергу, веде до зниження числа діючих нефронів і подальшому підвищенню ГКТ, формують «хибне коло» уражень.

Активация РААС відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ДН. АП обумовлює констрикцію судинної гладкої мускулатури, яка веде до розвитку системної АГ, генерує інтратренальні гемодинамічні і запальні процеси.

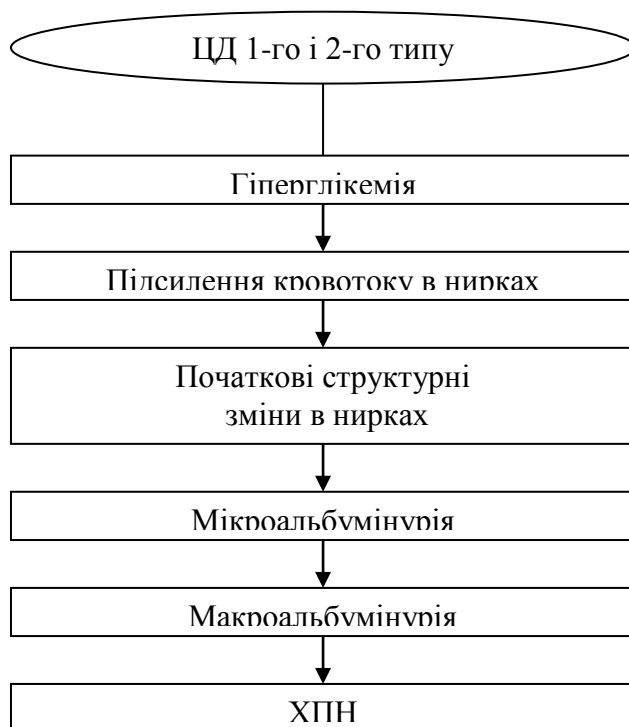
Важливе місце у розвитку гломерулярної гіпертензії займає активация локальної інтратренальної РАС. Еферентні гломерулярні артеріоли дуже чутливі до дії АП, у зв'язку з чим підвищується ГКТ. Цей феномен збільшується за рахунок неспроможності аферентних артеріол до адекватної вазоконстрикції у відповідь на підвищення системного АТ.

При ЦД рівень ниркового інтерстиціального АП в 1000 разів перевищує такий у плазмі. Персистуюча гіперглікемія здатна стимулювати синтез реніну і АП в мезангіальних і ендотеліальних клітинах, а також в епітеліальних клітинах проксимальних каналців. Інтратренальний АП сприяє формуванню і прогресуванню ниркового ушкодження, тобто збільшенню ГКД і проникності гломерулярного фільтру, що веде до розвитку протеїнурії, стимуляції клітинної проліферації і гіпертрофії нефронів.

Основною причиною стійкої внутрішньоклубочкової гіперфільтрації при ЦД вважається дисбаланс тону аферентної і еферентної артеріол клубочків. При ЦД приносяча артеріола розширюється (зियाє) і втрачає здатність до звуження. В той же час тону виносячої артеріоли підвищується: вона звужується і стає більш чутливою до дії вазоконстрикторних факторів (ангіотензину II, катехоламінам, тромбоксану A2, ендотеліну).

Значну роль в патогенезі ДН грає і системна АГ. Це в першу чергу пов'язано з тим, що внаслідок «зiania» аферентних артеріол високий системний тиск вільно передається на судини клубочків, що збільшує і без

того високий гідростатичний тиск у капілярах.



Мал. Розвиток хронічного ураження нирок на тлі ЦД

Найдетальніша класифікація ДН була розроблена датським дослідником С.Е. Mogensen в 1983 р., яка згодом була прийнята в усьому світі.

	Стадії	Основна характеристика	Час виникнення від початку захворювання
Доклінічна	I – стадія гіперфункції	Гіперфільтрація, Гіперперфузія, гіпертрофія нирок, нормоальбумінурія (<30 мг/добу)	До 2 років від початку ЦД
	II – стадія початкових структурних змін	Потовщення базальної мембрани клубочків, експансія мезангіума, гіперфільтрація, нормоальбумінурія	2-5 років від початку ЦД

	III – стадія початкової ДН	Мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/доб), нормальна або помірно підвищена ШКФ	> 5 років
Клініч на	IV - стадія вираженої ДН	Протеїнурія, артеріальна гіпертензія, зниження ШКФ	Після 5 років від початку ЦД
	V – стадія уремії	Зниження ШКФ <10 мл/хв., тотальний дифузний або вузликосклероз гломерулосклероз	> 15-20 років

Табл. Класифікація ДН (С.Е. Mogensen, 1983 р.).

Однак, в 2000 р. була запропонована більш спрощена класифікація, в основу якої був покладений рівень альбуміну в сечі. У медичній практиці за кордоном ДН класифікують за 3 стадіями:

- початкова стадія – стадія МАУ (incipient nephropathy);
- виражена стадія – стадія протеїнурії та прогресуючого зниження ШКФ (overt nephropathy);
- стадія уремії – (ESRD).

Сьогодні рекомендовано виставлять діагноз ДН з указанням стадії ХХН.

Стадія	Характеристика	ШКФ(мл/хв)
I	Гіперфункція, протеїнурії немає	> 90
II	Мікроальбумінурія	89-60
III	Макроальбумінуурія, гіпертензія	59-30

IV	Протеїнурія, гіпертензія	29-15
V	Значна протеїнурія	< 15

Табл. ДН

Не зважаючи на те, що це більш об'єктивно відображує функцію нирок, натепер невідомо, яка кореляція між стадіями ХХН і ДХН. Для того, щоб зв'язати два параметри функції нирок: розрахункову ШКФ (рШКФ) і альбумінурію, для діагностики ДХН КДОQ пропонує користуватися наступним співвідношенням:

якщо $rШКФ > 60$ мл/хв (ХХН I,II) і нормальбумінурія, то має місце підвищений ризик розвитку ДХН.

Слід пам'ятати, що пацієнти на ЦД часто мають підвищену ШКФ в перші роки хвороби, тому ШКФ менше 90 мл/хв може свідчати про суттєву втрату ниркової функції навіть з нормальбумінурією:

якщо $rШКФ > 60$ мл/хв (ХХН I,II ст.) і мікроальбумінурія, то наявність ДХН має вірогідний характер;

якщо $rШКФ > 60$ мл/хв (ХХН I,II ст.) і макроальбумінурія, то наявність ДХН безумовна;

якщо $rШКФ$ складає 30-60 мл/хв (ХХН III ст.) і нормальбумінурія, то наявність ДХН маловірогідна. Не дивлячись на те, що зниження ШКФ у пацієнтів з ЦД і нормальбумінурією добре описано при обох типах ЦД, при відсутності гістологічних доказів ці пацієнти повинні розглядатися як маючі ЦД і ХХН, що може потребувати подальшої діагностики.

Такий підхід дозволяє не пропустити значущу патологію нирок:

якщо $rШКФ = 30-60$ мл/хв (ХХН III ст.) і мікроальбумінурія, то наявність ДХН можлива;

якщо $rШКФ = 30-60$ мл/хв (ХХН III ст.) і макроальбумінурія, то наявність ДХН безумовна;

якщо $rШКФ < 30$ мл/хв (ХХН IV-V ст.) і нормальбумінурія, то наявність ДХН маловірогідна;

якщо рШКФ <30 мл/хв (ХХН IV-V ст.) і мікроальбумінурія, то наявність ДХН маловірогідна;

якщо рШКФ <30 мл/хв (ХХН IV-V ст.) і макроальбумінурія, то наявність ДХН безумовна.

Характеристика стадій ХХН.

Початкова стадія (стадія мікроальбумінурії) відповідає ХХН I-II. Найнадійнішим діагностичним маркером цієї стадії являється МАУ. МАУ – стан, який характеризується підвищеною екскрецією з сечею альбуміну (в межах 30-300 мг/добу або 20-200 мкг/хв.). При відсутності належного лікування існує висока ймовірність (80 %) того, що надалі екскреція альбуміну з сечею буде постійно підвищуватись, що призведе до появи протеїнурії через 5-7 років.

У хворих на ЦД 2 типу МАУ відображає не стільки структурні зміни ниркових клубочків, скільки є маркером підвищеної проникності ендотеліальних клітин для альбуміну та проявом системного ушкодження мікросудинного русла. МАУ у хворих на ЦД 2 типу асоціюється з високим ризиком серцево-судинної смертності.

Функціональні й структурні порушення нирок на стадії МАУ за даними більшості дослідників є потенційно зворотніми. Стійка компенсація вуглеводних порушень може зупинити патологічний процес на стадії МАУ.

Виражена стадія – протеїнурія та прогресуюче зниження ШКФ. Протеїнурія має спочатку мінливий (нестійкий) характер, потім стає постійною і поступово збільшується. Екскреція альбуміну з сечею перевищує 200 мг/добу або 300 мг/добу, а екскреція білка в рутинних дослідженнях перевищує 1,5 г/добу. Поява протеїнурії свідчить про склероз 50-75% клубочків і необоротний характер процесу.

З моменту появи ПУ у хворих починається неухильне зниження ШКФ зі швидкістю у середньому – 1 мл/хв у місяць (або 10 мл/хв за рік), що вже через 7-10 (5-7) років призведе до розвитку термінальної НН. У

хворих на ЦД 2 типу перебіг ДН на стадії ПУ відрізняється меншою агресивністю. ХНН розвивається в 4 % хворих через 5 років, у 10 % хворих через 10 років і в 17 % хворих через 15 років від початку протеїнурії.

Збільшення ПУ до 3,5 г/добу і більше може привести до розвитку класичного НС. Частота його розвитку у хворих на ЦД коливається за даними різних авторів від 10 до 30 %.

Прогностично несприятливим є розвиток НС у 30-50 % хворих, який має певні клінічні особливості:

- масивний набряковий синдром може розвинути навіть при помірній гіпоальбумінемії;
- набряковий синдром є резистентним до терапії сечогонними засобами;
- висока протеїнурія часто зберігається при розвитку ХНН (при первинних гломерулонефритах протеїнурія, як правило, знижується).

Протеїнурія у хворих на ДН, як правило, носить ізольований характер, тобто не супроводжується мікрогематурією, лейкоциторією.

Характерним є швидке зростання рівня АТ, яке має місце у 80-90 % хворих. У хворих на ЦД піки підвищення АТ припадають на нічні години.

З моменту появи протеїнурії патологічний процес у нирках частково втрачає свою безпосередню залежність від рівня гіперглікемії, оскільки відсутня кореляція між темпом зниження ШКФ і рівнем HbA_{1c} .

Факторами швидкого прогесування ДН до стадії ХНН є:

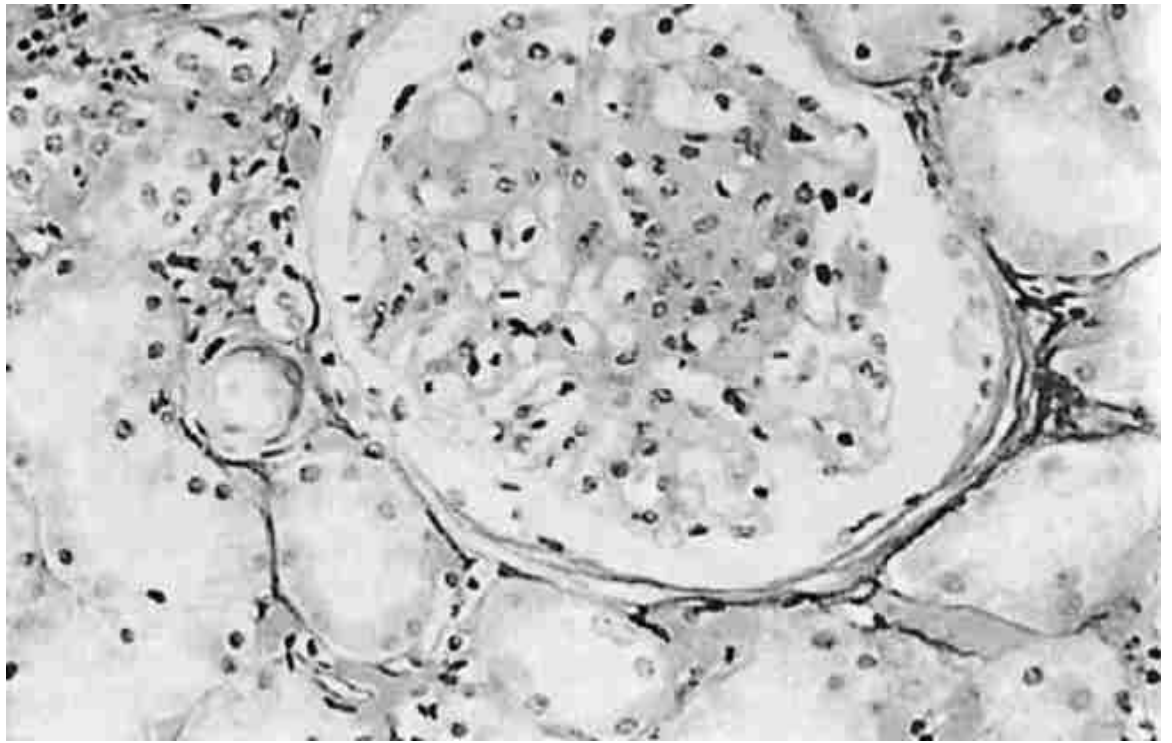
- незадовільна компенсація вуглеводного обміну;
- високий САТ та ДАТ;
- гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія);
- висока протеїнурія (>2 г/добу);
- відсутність системного антигіпертензивного лікування (зокрема іАПФ/АРАІІ).

Утрата білка з сечею призводить до надлишкового синтезу

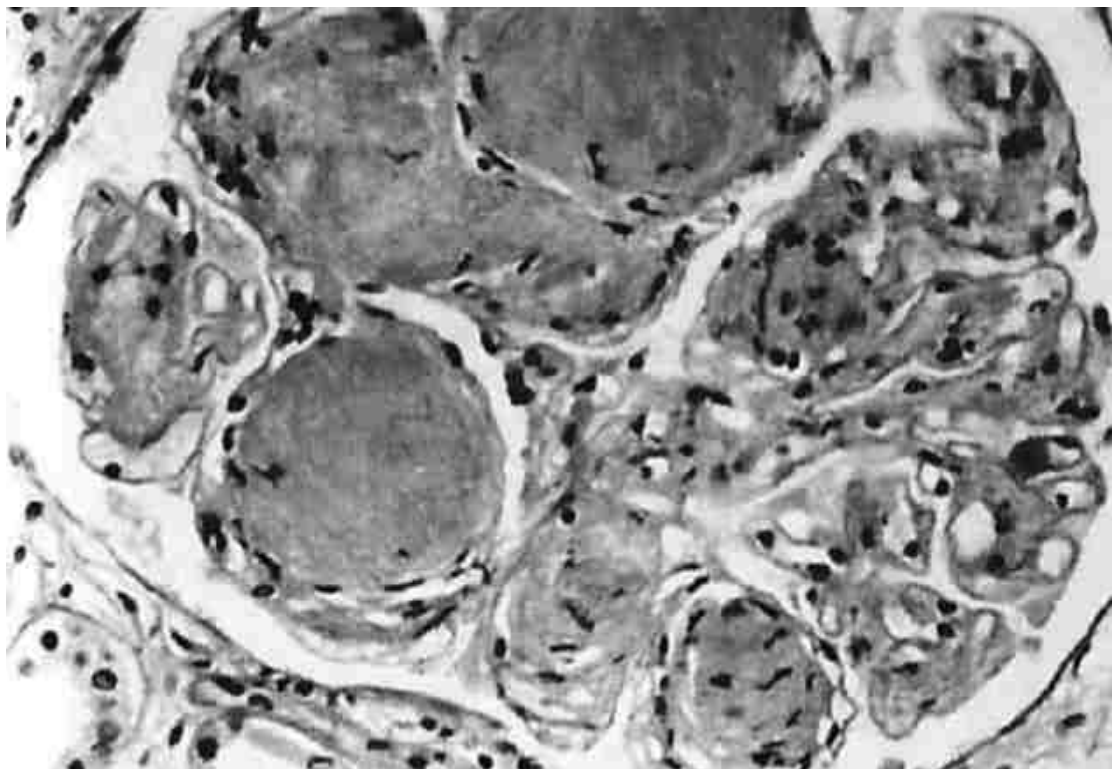
атерогенних ліпідів. Внаслідок цих змін різко підвищується атерогенність сироватки крові, що є найважливішим чинником прогресування серцево-судинної патології.

На цій стадії *навіть дуже ретельна корекція порушень вуглеводного обміну вже* не здатна зупинити або суттєво загальмувати швидке прогресування ДН. На момент появи протеїнурії 50 % клубочків нирок склерозовано й не функціонує. Ці морфологічні зміни **вже** не зворотні, можливо тільки сповільнити прогресування ДН до стадії ХНН. Фільтраційна функція нирок продовжує неухильно знижуватися за рахунок склерозу ниркових клубочків. Однак розміри нирок навіть на цій стадії можуть залишитися нормальними через збільшення їх на початкових стадіях. При зниженні ШКФ може відзначатися зниження протеїнурії, що є несприятливою ознакою та свідчить про прогресування гломерулосклерозу.

Стадія уремії відповідає ХХН V стадії. Термінальна стадія ураження нирок характеризується зростанням рівня АТ, вираженою затримкою рідини з розвитком набрякового синдрому, навіть при відсутності гіпоальбумінемії. До клінічних ознак ХНН можуть приєднатися симптоми СН. Різко прогресують інші мікро- та макросудинні ускладнення ЦД.



Мал. Діабетична нефропатія. Дифузний інтеркапілярний гломерулосклероз.



Мал. Діабетична нефропатія. Вузликівий інтеркапілярний гломерулосклероз.

Еритропоетинзалежна анемія – одне із головних ускладнень ДН, яка

розвивається на самих ранніх стадіях її розвитку (35 %). Її перебіг має більш тяжкий характер, ніж при захворюваннях нирок без ЦД.

Не завжди протеїнурія у хворого на ЦД може бути проявом ДН. Диференціальний діагноз ДН слід проводити з гломерулонефритом за допомогою біопсії нирок.

Показання до діагностичної біопсії нирок:

- розвиток протеїнурії раніше, ніж через 5 років після дебюту СД I;
- швидке наростання протеїнурії або раптовий розвиток НС;
- спонтанна ремісія НС;
- стійка мікро- чи макрогематурія;
- відсутність ретинопатії і полінейропатії на тлі вираженої протеїнурії;

Частіше у хворих на ЦД виявляють наступні морфологічні варіанти ХГН: мембранозна нефропатія, ІgА-нефропатія, ХМЗ, ФСГС.

Лікування набряків у рамках нефротичного синдрому

Зменшення тяжких і небезпечних проявів НС припускає ліквідацію набряків. При виражених набряках хворим показаний постільний режим, дотримання якого сприяє збільшенню діурезу, поверненню рідини із інтерстиціального простору в плазму тому, що в горизонтальному положенні знижується секреція альдостерону та гідростатичний тиск у венозній системі. При помірних набряках рекомендується дозування рухового режиму, ЛФК, які сприяють підтримці нормальної м'язової маси, профілактиці тромбоутворення.

Для усунення компенсаторної затримки *натрію* рекомендується обмеження солі між введенням діуретиків, яка може повністю нейтралізувати натрійуретичний ефект діуретиків. При помірних набряках добове споживання кухарської солі дорівнює 2-3г, при масивних набряках

– 0,5 г. При тривалому НС споживання кухарської солі можливо періодично збільшувати, особливо при застосуванні діуретиків, регулюючи кількість рідини, яку споживають з величиною діурезу та вираженістю набряків.

Обмеження рідини у хворих на НС – обов'язковий компонент лікування тому, що нирки не здатні адекватно екскретувати воду, в основному внаслідок підвищеної продукції вазопресину. Добовий об'єм уживаємої рідини не повинен перевищувати діурез більше, ніж на 200-300 мл. Хворого необхідно щоденно зважувати, що дає значно краще уявлення про водний баланс, ніж визначення діурезу і кількості випитої рідини.

Протягом багатьох років хворим з НС рекомендували дієту з підвищеним вмістом білка з розрахунком на збільшення синтезу альбуміна в печінці та підвищенням його рівня в крові. Однак в останні роки встановлено збільшення протеїнурії при високобілковій дієті через підвищення клубочкової фільтрації і проникності клубочкового фільтру. При уживанні низькобілкової дієти, незважаючи на більш низький синтез альбуміну, концентрація його в крові збільшується внаслідок значного зниження альбумінурії. З іншого боку, у пацієнтів з НС дефіцит білка посилюється зниженням апетиту, нудотою, проносом, неадекватним всмоктуванням і утилізацією амінокислот через набряк кишкової стінки. Тому тривала малобілкова дієта може привести до білкового голодування. Сьогодні рекомендують дієту, яка містить 1 г/кг білків високої біологічної цінності. Енергетична цінність добового раціону визначається із розрахунку 35-50 ккал/кг.

При лікуванні набрякового синдрому у хворих з НС діуретична терапія поступається патогенетичній і етіотропній, а також дієтичним рекомендаціям і лікувальному режиму. Це пояснюється складністю патогенезу набрякового синдрому і хиткою рівновагою між об'ємом циркулюючої крові і об'ємом позаклітинної рідини, порушення якого на

тлі прийому діуретиків настає дуже легко і супроводжується серйозними ускладненнями. З іншого боку, набряковий синдром у цих хворих може набувати виражений характер за короткий проміжок часу і супроводжуватися порушенням функції різних систем і органів з розвитком набряку легень, головного мозку (еклампсія, сліпота внаслідок набряку зорового нерву таке інше).

Основна мета діуретичного лікування набряків при НС – досягнення і підтримка від'ємного балансу натрія для зменшення об'єму позаклітинної рідини без зменшення об'єму циркулюючої крові. Показанням до застосування діуретиків у пацієнтів з набряками в рамках НС – помірні або виражені набряки, які супроводжуються порушенням функції органів і систем, а також значно погіршують якість життя:

- порушення функції дихання;
- порушення функції кровообігу;
- виражені набряки, які знижують фізичну активність хворого;
- трофічні зміни шкіри, які обумовлені масивними набряками;
- постійний психологічний стрес через масивні набряки.

Добре відомо, що при НС значно знижується ефективність фуросеміду, і саме відсутність помітного зростання діурезу у відповідь на парентеральне введення його першої великої дози примушує клініциста застосовувати його повторно.

Однак, слід мати на увазі, що фармакокінетика фуросеміда при НС характеризується нерівномірністю його розподілу в плазмі крові, яка пов'язана зі значним зниженням плазмової концентрації альбуміну – основного транспортера фуросеміду до клітин товстого висхідного

сегменту петлі Генле. Крім того, більша частина (80 %) фуросеміду реалізує свій діуретичний ефект при взаємодії з апікальним полюсом епітеліоцитів товстого висхідного сегменту петлі Генле. Таким чином, для забезпечення сталості діуретичного ефекту фуросеміда за часом необхідна безперервна фільтрація його в первинну сечу. У пацієнтів з гіповолемічним варіантом НС ШКФ завжди знижена. При масивній протеїнурії значна частина фуросеміду в первинній сечі залишається зв'язаною з альбуміном, який екскретується, і тому не чинить діуретичної дії. У зв'язку з цим діуретичний ефект фуросеміду при НС, як правило, слабшає і, крім того, відзначається нерівномірністю: відсутністю зростання діурезу після перорального *прийому* або внутрішньовенного введення препарату, може поступатися переходом у форсований діурез (особливо, якщо *вслід* за першою дозою фуросеміду були введені ще декілька). Саме в цей період небезпека розвитку НК є максимальною.

Наявність НС визначає особливості фармакокінетики петлевих діуретиків. По-перше, гіпопротеїнемія призводить до зниження зв'язку петлевих діуретиків з білками плазми крові, що, в свою чергу, збільшує об'єм їх розподілу в організмі і швидкість їх ниркової і позаниркової елімінації. По-друге, зв'язування петлевих діуретиків з альбуміном у сечі каналців нефронів у хворих з високою протеїнурією зменшує кількість активного препарату. При масивній протеїнурії до 2/3 петлевих діуретиків може знаходитись у каналцях у неактивному стані, що погіршує діуретичну відповідь, внаслідок чого дозу препарату доводиться підвищувати. У хворих з вираженим НС, обумовленим значною гіпоальбумінемією, салуретики можуть бути неефективними.

Дози діуретиків повинні бути підібрані таким чином, щоб забезпечити збільшення діурезу над об'ємом рідини, що споживається за добу, на 15-20 %. Такий режим не сприяє надмірному форсованому діурезу і розвитку ускладнень. Дозування та тривалість застосування сечогінних

засобів залежить від ступеня набрякового синдрому, ефективності препарату.

Уявлення про величину ОЦК при НС має важливе практичне значення, оскільки дозволяє обґрунтувати показання до призначення діуретиків і проведення ультрафільтрації. При гіперволемічному варіанті показане інтенсивне лікування діуретиками, у випадках резистентності до лікування діуретиками показана ультрафільтрація. При гіповолемічному варіанті діуретики слід призначати з обережністю, щоб не зменшити і так малий ОЦК і не викликати ГНН, ультрафільтрація в цьому випадку протипоказана. *Орієнтирами для оцінки ОЦК можуть бути такі ознаки: вміст альбуміну в сироватці менше 20 г/л, величині ШКФ більше 50 % від нормальної, відсутності АГ і наявності ортостатичної гіпотензії. Про гіперволемічний варіант можна думати при вмісті альбуміну сироватки більше 20 г/л, ШКФ менше 50% від нормальної, наявності АГ, відсутності ортостатичного зниження АТ.*

Петльові діуретики діють шляхом пригнічення реабсорбції хлору і натрію у висхідному коліні петлі Генле, а також підсилюють виділення іонів калію. Доцільне застосування фуросеміду в дозі 40-120 мг/добу. Іноді доза фуросеміду (лазіксу) потребує підвищення до 180-200 мг, рідше до 500 мг (дрібно) протягом доби. На висоті набряків їх краще вводити внутрішньовенно. Після внутрішньовенного введення діуретичний ефект фуросеміду починається через кілька хвилин, а після застосування усередину - через 4-5 годин. Для профілактики зниження слуху вводити фуросемід треба повільно. Біодоступність фуросеміду варіює в значних індивідуальних межах (абсорбується від 10 до 100 % дози, прийнятої усередину), у зв'язку з чим у конкретного хворого важко передбачити його ефективну дозу.

Можливо застосування етакринової кислоти (урегіт) у дозі 100 мг/добу. Урегіт діє також, як фуросемід, хоча має іншу хімічну структуру.

Пік діурезу настає через 2 години після вживання усередину, діуретична дія закінчується через 6-9 годин. У ряді випадків урегит буває корисним при розвитку толерантності до фуросеміду.

Торасемід (Трифас) є першим представником нового покоління петлевих діуретиків, який за спектром фармакологічних ефектів принципово відрізняється від таких петлевих діуретиків першого покоління, як фуросемід та етакринова кислота. Це потужний петлевий діуретик із класу сульфанілпіридинів зі сприятливими ефектами на серцево-судинний прогноз. На відміну від петлевих діуретиків першого покоління, він має антиальдостеронові ефекти: блокує альдостеронові рецептори в нирках і серці, гальмує секрецію альдостерону наднирниками.

Принципові відмінності торасеміду від інших петлевих діуретиків:

- стабільна біодоступність (80-100 %), що пояснюється його більшою ліпофільністю;
- тривалість дії (плавний діуретичний ефект протягом 10-12 годин);
- більша діуретична ефективність;
- значна стійкість дії при тривалому прийманні, низька частота розвитку толерантності;
- відсутність «феномену рикошета» – на тлі приймання фуросеміду та етакринової кислоти швидке підвищення екскреції іонів натрію змінюється їх затримкою (після закінчення діуретичної дії);
- менша калійуретична дія, антиальдостеронова дія препарату дає можливість гальмувати розвиток фіброзування міокарда;
- ефективність торасеміда при стійкому зниженні ШКФ помітно не знижується;

- біодоступність не залежить від приймання їжі;
- відсутність ототоксичності;
- переважно печінковий шлях виведення.

Терапію торасемідом розпочинають з 10 мг. Якщо ефект недостатній, то залежно від тяжкості захворювання, дозу можна підвищити до 20 мг.

Натрійуретична дія залежить від дози діуретика, яка досягла місця його дії у нирковому каналці. Існує порогова доза, яка необхідна для того, щоб доставити до місця дії у нефроні ту кількість препарату, яка викличе діуретичний ефект. Крива доза–ефект для петлевих діуретиків має сигмоїдальний характер. У зв'язку з цим необхідно титрувати дозу, щоб визначити кількість препарату, відповідну тій точці на кривій, де незначне збільшення дози дає значне збільшення діурезу, і використовувати мінімальну дозу, яка дає максимальний ефект. Її не слід перевищувати, тому що подальше збільшення кількості діуретика не посилює його дії.

Побічна дія діуретиків. Тривала терапія діуретиками часто супроводжується появою небажаних наслідків, деякі з яких безпосередньо *витікають* з механізму дії цих препаратів. До них відноситься гіпокаліємія, яку частіше викликають діуретики тіазидної групи, а також гіпонатріємія, яку можуть викликати всі діуретики. Гіпонатріємія частіше виникає при сполученні діуретиків з верошпіроном, серцевими глікозидами і метилксантинами. Серцеві глікозиди можуть сприяти затримці натрію у внутрішньоклітинному секторі. Подібну дію має й верошпірон, хоча основною причиною гіпонатріємії при його застосуванні є утрата натрію з сечею. Метилксантини підвищують чутливість нирок до антидіуретичного гормону (АДГ), при цьому гіпонатріємія виникає через розведення плазми крові реабсорбованою водою. АДГ приймає участь у розвитку гіпонатріємії при використанні тіазидних діуретиків. Поряд з

підсиленням натрійурезу, який викликають ці препарати, вони підсилюють доставку рідини до збиральних трубок, де відбувається АДГ-залежний транспорт води. Фуросемід, який також збільшує доставку натрія до збиральних трубок, не приводить до виникнення цього ефекту, так як він блокує дію АДГ, пригнічуючи створення в нирковому інтерстиції осмотичного градієнту, необхідного для дії гормону.

Одночасне застосування фуросеміду та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може призвести до гострого набряку ниркового інтерстиція з розвитком гострої ниркової недостатності (ГНН). Це ускладнення виникає внаслідок порушення ниркового кровотоку, зв'язаного з пригніченням (подавленням) синтезу простагландинів НПЗП.

В останні роки стало відомо, що контр-інсулярний ефект тiazидів розвивається лише при гіпокаліємії тому попередження та усунення гіпокаліємії дозволяє уникнути цього ускладнення.

Всі петлеві діуретики виявляють ототоксичну дію. Вона є найсуттєвішою при використанні етакринової кислоти, у зв'язку з чим її застосування обмежують. Етакринову кислоту доцільно призначати хворим, які не переносять інших діуретиків через алергію.

Застосування салуретиків тривалий час у високих дозах може загрожувати розвитком толерантності, виникненням гіпокаліємії і тому вимагає додаткового призначення препаратів калію на тлі багатого на калій дієти або калійзберігаючих діуретиків (альдактон, верошпірон), запобігаючи, таким чином, втраті калію.

Для збільшення ефективності терапії діуретиками з метою підтримки в сечі постійної концентрації препарату застосовують постійне інфузійне введення тієї ж дози препарату. Швидкість введення – 20 мг/год. На тлі гіпоальбумінемії і відсутності ефекту від максимальних доз петлевих діуретиків, значного збільшення діурезу можливо досягти введенням суміші альбуміну і фуросеміду у співвідношенні: 25 мг

альбуміну на 120-150 мг фуросеміду. Такий спосіб введення дозволяє не тільки збільшити ефективність діуретика, але й знизити дозу препарату і запобігти токсичній дії.

При недостатній ефективності петлевих діуретиків їх комбінують з діуретиками, діючими на дистальні ділянки нефрону, що дає синергічний ефект. Доцільність комбінації петлевих і тiazидних діуретиків загальноновизнана. В сполученні з фуросемідом тiazиди спроможні збільшувати діурез навіть при відсутності відповіді на максимальні дози фуросеміду.

Додавання тiazидних діуретиків до петлевих дозволяє:

- подолати резистентність до них;
- збільшити тривалість терапевтичного ефекту;
- усунути компенсаторну затримку натрію в інтервалах між введенням фуросеміду в зв'язку з великим періодом напіввиведення тiazидних діуретиків;
- знизити дозу препаратів і ризик ускладнень.

Гідрохлотиазид (гіпотіазид) застосовується в дозі 25-50 мг/добу.

Ацетазоламід (діакарб) - єдиний із діуретиків, що підвищує рН і підкислює сечу, а також зберігає більш високу концентрацію натрію в первинній сечі. Внаслідок цього збільшується субстрат для дії петлевих і тiazидних діуретиків. Але він може сприяти розвитку або підсиленню ацидозу. Його застосовують як додатковий засіб при тривалому прийманні сильних діуретиків для відновлення рН і чутливості до петлевих діуретиків. Доза препарату - 250 мг двічі-тричі на добу впродовж 3-4 днів з подальшою перервою в лікуванні.

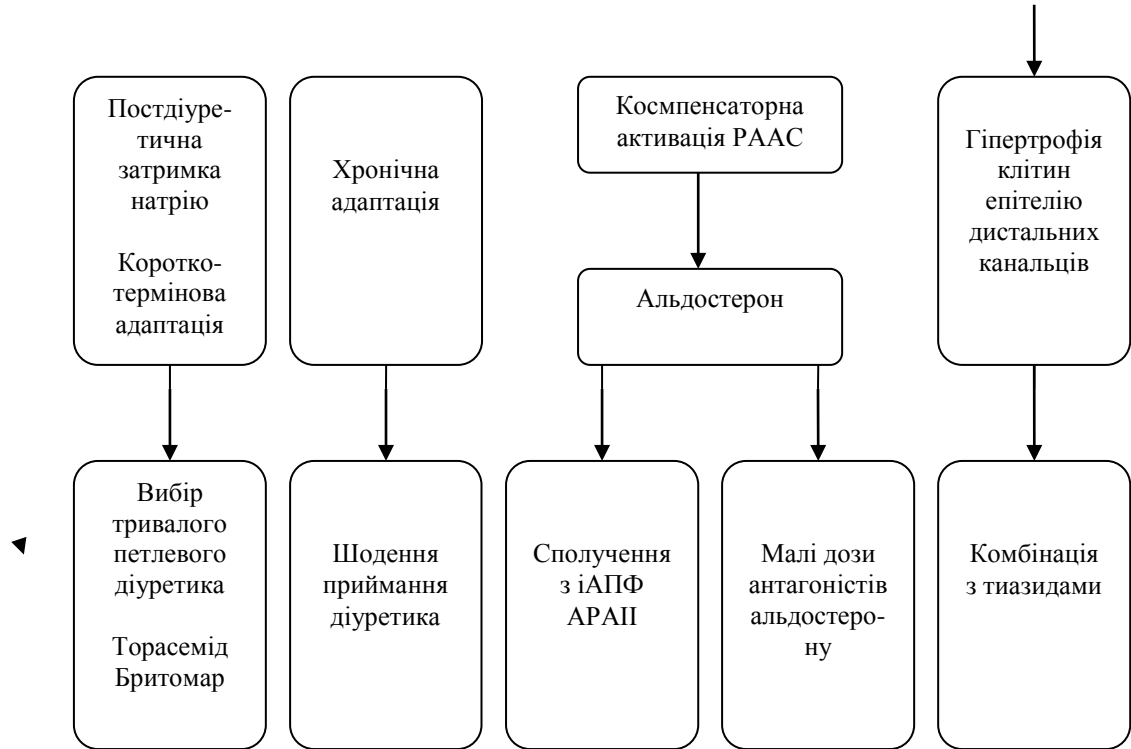
Гіповолемічний НС – одна з найтрудніших для підбору дози петлевих діуретиків ситуація.

Фактори, які обумовлюють рефрактерність набрякового синдрому до діуретиків:

- велике уживання рідини і солі, неконтролюєме призначення антацидів або розчинів і препаратів, які утримують натрій;
- зменшення об'єму циркулюючої крові внаслідок тривалого обмеженого уживання кухарської солі, тривалого застосування діуретичних препаратів, екстрауренальні втрати рідини, гіпоальбумінемія.
- артеріальна гіпотензія (типова для амілоїдозу нирок і гіповолемічного варіанту НС іншого походження); може збільшуватись при передозуванні антигіпертензивних препаратів, розвитку інфекційних ускладнень з лихоманкою, а також при тромбоемболії гілок легеневої артерії);
- зниження ниркового кровообігу (ХСН, цироз печінки, похилий вік);
- зниження ШКФ, яка може бути обумовлена активністю ниркового ураження або бути пов'язаною зі зниженням маси функціонуючої ниркової паренхіми через ХНН та похилий вік;
- тромбоз ниркових вен;
- адаптація нефрону внаслідок тривалої діуретичної терапії;
- низька прихильність до лікування, використання неадекватних доз, недостатня частота застосування або їх неадекватне комбінування;
- приймання НПЗП.

Підхід до ведення хворого з резистентністю до петлевих діуретиків

Механізми резистентності до діуретиків, її види та шляхи подолання



Особливої уваги заслуговує гіповолемія і гіпоальбумінемія - патогенетично значущі фактори у формуванні і усуненні набряків при НС – обов'язкова умова адекватного лікування. З метою корекції гіпоальбумінемії і підвищення колоїдно-осмотичного тиску плазми, найраціональнішим є використання альбуміну. Однак висока вартість і транзиторний ефект обмежує можливість його практичного застосування. Слід пам'ятати, що при помірній гіпоальбумінемії без виражених волемічних порушень лікарський ефект чинить комплекс заходів: дієта, режим, патогенетична терапія, які сприяють нормалізації білкового обміну і стабілізації рівня альбуміну в крові.

Показання для внутрішньовенного введення білкових препаратів:

- виражена гіпоальбумінемія, яка не піддається корекції;

- виражена гіпоальбумінемія із загрозою розвитку гіповолемічного шоку;
- преренальна азотемія;
- набряковий синдром, рефрактерний до комбінованого діуретичного лікування.

Парентеральне введення альбуміну приводе до зростання онкотичного тиску плазми, переміщенню рідини із інтерстиціального простору в судинне русло. В результаті зменшення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях збільшується натрійурез, крім того, підвищується екскреція з сечею калія, кальція, азоту і фосфатів. Внаслідок обмеженого часу перебування альбуміну в кров'яному руслі ці явища транзиторні. Він переміщується в тканини і виділяється з сечею. Введення альбуміну сполучають з внутрішньовенним введенням фуросеміду.

З метою усунення набряків, окрім білкових препаратів (альбумін, свіжозаморожена плазма, високомолекулярні декстрини), при рефрактерних набряках можливе застосування осмотичноактивних речовин - 15-20 % розчину манніту (манітол), а також сорбілакту, створеного на основі гіперосмолярного (20 %) розчину шестиатомного спирту – сорбітолу, який має дезагрегаційну і гемодилуційну дію. В склад останнього входить збалансований комплекс електролітів.

Відновленню дії фуросеміду може сприяти одночасне приймання непрямих антикоагулянтів (феніліну), конкуруючих з фуросемідом за зв'язуюче місце на молекулі альбуміна.

У критичних ситуаціях застосовується внутрішньовенна крапельна інфузія допаміну з «ренальною» швидкістю 0,5-2,0 мг/кг/хв тривалістю близько доби. В цій дозі препарат впливає на допамінові рецептори ізольовано, збільшує ренальну фракцію кровотоку, КФ і дещо зменшує проксимальну реабсорбцію.

Хворим, повністю резистентним до усіх вищезазначених методів лікування, для тимчасового *полегшення* стану в зв'язку з анасаркою можливо провести ультрафільтрацію. Процедуру виконують шляхом перфузії гепаринізованої крові із магістрального або периферійного венозного доступу через діалізатор з великою *поверхністю* діалізуючої мембрани в периферійну вену. Швидкість ультрафільтрації при цьому складає 8-11 мл/хв.

Тимчасового зменшення набряків можна досягнути, викликаючи проносний ефект призначенням усередину сорбіту (30 г), фортрансу, дуфолаку.

У випадках масивних порожнинних набряків доводиться вдаватися до пункції плевральної, черевної порожнини.

Лікування НК. При гіповолемічній гіпергідратації, яка порушує ниркову перфузію і гломерулярну авторегуляцію, в першу чергу, потрібні інфузії колоїдних розчинів, які одночасно усувають гіповолемію і відновлюють онкотичний тиск плазми крові. Так, при НК, який супроводжується гіповолемічним шоком, об'єм розчинів, які вводять внутрішньовенно, повинен складати не менше 600-800 мл/добу. Використовують переважно свіжозаморожену плазму, альбумін, декстрини у сполученні з ГК. Доза ГК (150-300 мг/добу внутрішньовенно) визначається ступенем зниження АТ. Ефективною є дозована компресія тулуба і кінцівок, постійна артеріовенозна ультрафільтрація або гемофільтрація. При тяжкомку НС з вираженою артеріальною гіпотензією діуретичний ефект високих доз петлевих діуретиків може бути досягнутим тільки після стабілізації гемодинаміки і корекції гіповолемії. Однак при гіповолемічному шоці з систолічною дисфункцією, інфузійна терапія, як правило, не допомагає усунути гіповолемію і судинну недостатність, у зв'язку з чим зростає резистентність до салуретиків на тлі інтерстиціального набряку легень і мозку. Тому при неефективності

консервативного лікування гіповолемічного шоку і ознаках ОНН дегідратацію проводять шляхом постійного веновенозного гемодіалізу або гострого перитоніального діалізу. Інфузія альбуміну є значно менш ефективною.

Хворі з НК мають максимальний ризик венозних тромбозів і емболій. У зв'язку з цим їм може бути показано призначення низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах. Однак безпека цих препаратів саме при НК (обгрунтованість їх призначення хворим з НС не викликає сумніву) потребує подальшого уточнення.

Ефективність лікування НК сьогодні багато в чому визначається своєчасним його розпізнаванням. Ще більшу актуальність має своєчасне виділення груп ризику і проведення в них відповідних заходів, у тому числі оптимізація приймання діуретиків.

Імуносупресивна терапія гломерулонефритів з нефротичним синдромом

Вживаємість хворих на первинний і вторинний ХГН, а також швидкопрогресуючого ГН (ШПГН) за останні 20-30 років збільшилась в 1,5-2 рази, однак можливості лікування ГН і сьогодні обмежені, а безпека такого лікування недостатня.

Вибір оптимальних режимів імуносупресивної терапії ХГН, які протікають з НС, як ідіопатичних, так і в рамках системних захворювань, остається до теперішнього часу складною проблемою.

Глюкокортикоїди (ГК) і цитостатики (ЦС), які традиційно застосовуються протягом останніх 50 років, не завжди достатньо ефективні і мають велику кількість побічних ефектів. Часто захворювання буває стійким до тривалого застосування високих доз ГК і ЦС, що обумовлює несприятливий нирковий прогноз.

Незважаючи на неоднозначність оцінки імунодепресивної терапії та часто незадовільні результати, лікування хворих на ГН, цей вид терапії залишається основним.

Уточнення етіології, нозологічної форми нефриту є важливою умовою успішної терапії.

Етіотропна терапія ХГН сьогодні можлива менше ніж у 10 % хворих. При HBV і HCV-асоційованих ХГН лікування проводиться інтерфероном-альфа, при ВІЧ-нефропатіях – HAART-терапія.

Визначення нозологічної форми ГН можливо тільки при проведенні морфологічного дослідження (нефробіопсія) і дозволяє вибрати стратегію імуносупресії: індукційну – при загостренні нефриту або підтримуючу терапію - поза вираженого загострення.

Лише при наявності протипоказань до активної терапії чи неможливості з будь-яких причин її проведення можливо обмежитися призначенням іАПФ чи симптоматичним лікуванням.

Провідною ланкою дії на клітину ГК є вплив на функціональну активність генетичного апарату. Гормон пасивно проникає в клітину і зв'язується з ГК-рецептором, який знаходиться в цитоплазмі. Активованій гормонорецепторний комплекс переміщується в ядро клітини і зв'язується в ньому з певною ділянкою ДНК. «Пересуваючись» по ДНК, комплекс «гормон-рецептор» індикує роботу одних генів і репресує інші. Цей ефект ГК має назву геномного.

Визначальним в механізмі протизапальної дії ГК є їх здатність індикувати синтез одних (ліпомодулін), і пригнічувати синтез інших (колаген) білків у клітинах.

Активованій комплекс «гормон-рецептор» може зв'язуватися з іншими транскрипційними факторами в цитоплазмі, таким чином пригнічувати різноманітні фактори запалення (цитокини, хемоксини, запальні ферменти, молекули адгезії), що носить назву негеномного ефекту ГК.

Один із важливих механізмів дії ГК проявляється на рівні синтезу і активності цитокінів, стимулюючих процеси диференціювання і дозрівання кісткомозкових попередників еозинофілів і опасистих клітин, а також викликаючих переміщення лейкоцитів в осередок запалення.

Багато ефектів ГК пояснюють стабілізацією лізосомальних мембран ГК. ГК викликають звуження судин, перешкоджаючи підвищенню їх проникності в осередку запалення. Завдяки зниженню проникності капілярного ендотелію покращується мікроциркуляція, зменшується ексудація лейкоцитів і опасистих клітин і вивільнення біологічно активних речовин.

Таким чином, ГК мають потужну протизапальну активність, обумовлену блокуванням усіх молекулярних механізмів запалення на основі регуляції роботи генома клітини, підсилення транскрипції протизапальних і пригнічення транскрипції прозапальних генів.

ГК залишаються одним із основних засобів патогенетичної терапії ХГН. ГК мають протизапальну імуносупресивну дію: стабілізують лізосомальні мембрани, зменшують проникність клітинних мембран, знижують капілярну проникність і локальний кровотік в осередках запалення, зменшують набрякання ендотеліальних клітин, знижують здатність ІК проникати через базальну мембрану, гальмують ріст фібробластів, стримують синтез колагену і мукополісахаридів, звужують судини в осередку запалення і знижують їх проникність (частково завдяки інгібіції синтезу простагландинів), зменшують надходження запальних та імунних клітин в осередок запалення, перешкоджають їх міжклітинним взаємодіям, пригнічують продукцію медіаторів, знижують чутливість запальних імунних клітин до цих медіаторів, активують ендотеліальну синтетазу оксида азоту.

Фармакологічна дія ГК:

- протизапальна;
- протиалергічна;
- імуносупресивна;
- катаболічна – зменшує кількість білка у плазмі, підсилює катаболізм білка в м'язовій тканині, підвищує його синтез у печінці;
- жировий обмін – підвищує утворення вищих жирних кислот і тригліцеридів і перерозподілу жирів,
- вуглеводний обмін – збільшує резорбцію вуглеводів із ШКТ;
- підвищує активність глюкозо-6-фосфатази і фосфоенолпируваткінази, що приводить до глюконеогенезу;
- мінералокортикоїдна дія – затримує натрій, воду і сприяє виведенню калію;
- кальцієвий обмін – знижує всмоктування кальція в кишечнику, підвищує його вимивання із костей і екскрецію нирками.

Показання до призначення ГК є НС - вперше виниклий чи перший рецидив (особливо без гематурії і АГ).

Тактика застосування преднізолону. Преднізолон призначається усередину в дозі 1 мкг/добу (на 1 кг ваги протягом не менше 6-8 тижнів). Потім добова доза повільно знижується протягом того ж терміну до підтримуючої (10-20 мг) з переходом на інтермітуюче призначення (подвійна добова доза через день, що менше пригнічує кору наднирників). Термін підтримуючої терапії звичайно дорівнює двом місяцям. Більш тривалий прийом ГК рекомендується при гломерулопатіях на тлі дифузних захворювань сполучної тканини та СВ.

Перевагу слід віддати метилпреднізолону, як більш ефективному препарату. Метилпреднізолон відрізняється від преднізолону наявністю CH_3 -групи, завдяки чому препарат має дещо більшу тривалість дії та більш виражений протизапальний ефект (на 20 % порівняно з преднізолоном). При цьому мінералокортикоїдна активність препарату мінімальна, що значно знижує ризик набрякового синдрому, вторинної стероїдної гіпертензії, серцевих аритмій, остеопорозу кісток тощо. Метилпреднізолон в меншій мірі має катаболічні ефекти при тривалому застосуванні (атрофія шкіри, м'язів). Особливо важлива його м'яка дія для органів травного тракту та нервової системи, що не характерно для інших ГК. Принципово важливо, що діабетогенна дія метилпреднізолону складає 1/3-1/4 ефекту преднізолону. Окрім того, метилпреднізолон може бути рекомендований пацієнтам, у яких на тлі тривалого лікування розвивається рефрактерність до преднізолону. 5 мг преднізолону відповідають 4 мг метилпреднізолону.

Враховуючи добовий ритм виділення ГК наднирниками, як правило, їх слід приймати у вигляді однієї дози після сніданку. Іноді можливо приймання більшої частини (2/3-3/4 препарату) вранці і меншої - близько полудня. ГК слід приймати усередину через 10-15 хвилин після їжі. Приймання їжі дещо сповільнює швидкість всмоктування ГК, але не знижує його ступінь.

Використання високодозових таблеток (Медрол, 16 мг, 32 мг) знижує ризик виникнення побічних ефектів.

Основним критерієм ефективності є зменшення набряків, добового ступеня протеїнурії, еритроцитурії, рівня холестерину, покращення функції нирок.

При великій активності запалення для швидкого досягнення високої концентрації ГК у плазмі крові показано внутрішньовенне введення надвисоких, ударних доз ГК або пульс-терапія (від англійського pulse –

поштовх, удар). Пульс-терапія з'явилась в клінічній практиці в середині 70-х років минулого сторіччя.

Патофізіологічним обґрунтуванням до застосування ударних доз ГК є їх здатність активно взаємодіяти з системою імунітету і пригнічувати запальні реакції. Одним із найважливіших ефектів пульс-терапії є пригнічення активності нейтрофілів, моноцитів і здатність викликати транзиторну, перерозподільну лімфопенію. Завдяки гальмуючій дії пульс-терапії на В-лімфоцити відбувається стійке зниження продукції імуноглобулінів з подальшим зменшенням утворення аутоантитіл і ЦК. Пульс-терапія гальмує синтез прозапальних інтерлейкинів – 1,-6,-8, пригнічує транскрипцію і посилює деградацію генів, які контролюють синтез інтерлейкинів-2 та інтерлейкинів-2 рецепторів, які займають центральне місце у розвитку імунної відповіді. Крім того, у високих концентраціях ГК спроможні впливати на фізико-хімічні властивості біомембран клітин-мішенів впродовж декількох секунд.

Препаратом вибору, безумовно, є 6-метилпреднізолон, який має мінімальну мінералокортикоїдну активність, потужний протизапальний та імуномодулюючий ефект.

Концентрація метилпреднізолону в крові є пропорційною уведеній дозі препарату. Зв'язок з білками плазми має лінійний характер, 77 % препарату зв'язується з альбуміном. Тривалість дії метилпреднізолону складає 24-72 години. Через 24 години 99 % препарату виводиться і тривалість ефекту забезпечується впливом на функцію лімфоцитів.

Імуносупресивна і протизапальна активність пульс-терапії залежить від дози. Внутрішньовенне введення 1000 мг метилпреднізолону приводить до взаємодії з усіма глюкокортикоїдними рецепторами, їх перенавантаженню і експресії, що підвищує ефективність лікування.

«Класичною» методикою проведення пульс-терапії є внутрішньовенне введення метилпреднізолону (Солу-медрол) щоденно, протягом трьох наступних днів, із розрахунку 15-20 мг на 1 кг ваги хворого на добу (або 1000 мг на 1 кв. м поверхні тіла), що складає в еквіваленті 1200 мг преднізолону усередину. Препарат розчиняють у 100-250 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і вводять протягом 35-45 хвилин. Більш повільне введення суттєво знижує клінічну ефективність. Швидке введення, за 10-15 хвилин, може призвести до тяжких ускладнень (гостра серцева недостатність).

Призначення метилпреднізолону по 250-500 мг 3 дні поспіль застосовують у випадках наявності обмежень, наприклад у хворих з АГ, пацієнтів похилого віку.

Варіанти пульс-терапії метилпреднізолоном

Класична пульс-терапія: по 1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно крапельно 3 дні поспіль.

Міді-пульс терапія: по 500 мг метилпреднізолону внутрішньовенно крапельно 3 дні поспіль.

Міні-пульс терапія: по 250 мг метилпреднізолону внутрішньовенно крапельно 3 дні поспіль.

Найчастішим недоліком застосування ГК у медичній практиці є неадекватність добової дози і коротка тривалість лікування.

Побічна дія та ускладнення лікування ГК. Небажані ефекти можуть бути гострими (ейфорія, депресія, безсоння, психоз, затримка рідини, зниження толерантності до глюкози). Вони зникають після відміни ГК.

Виникнення ятрогенного гіперкортицизму: нерівномірне ожиріння, АГ, міопатія, стрії, гірсутизм, катаракта, затримка росту, остеопороз, асептичні некрози, акне і опортуністичні інфекції, виразкові ураження

шлунково-кишкового тракту. Ці побічні дії можуть зберігатися тривалий час.

Найчастіше побічний вплив ГК позначається у зв'язку з їх впливом на жировий, вуглеводний і мінеральний обміни.

Жировий обмін. Підвищення катаболізму білка в м'язовій тканині і підвищення його синтезу у печінці призведе до екзогенного гіперкортицизму, так званим синдромом Кушинга, який зазвичай супроводжується різким підвищенням апетиту.

Довготривала терапія ГК призводить до гіпер- і дисліпідемії (підвищення рівня тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ).

Вуглеводний обмін. Можуть приводити до глюконеогензу. Крім того, ГК збільшують утворення білків, які зв'язують інсулін у плазмі і подавляють активність В-клітин островків підшлункової залози, що може призвести до розвитку цукрового діабета II типу без гіпоглікемічних станів і кетоацидозу. Стероїдний діабет досить часто розвивається при застосуванні великих доз ГК, у зв'язку з чим необхідно проведення постійного контролю за рівнями глюкози крові.

Мінеральний обмін. Серед ускладнень, які можуть розвинути у зв'язку з тривалою стероїдною терапією, великої уваги потребує дослідження стану фосфорно-кальцієвого обміну. У зв'язку з дією ГК на фосфорно-кальцієвий метаболізм часто виникає остеопороз. Цей стан характеризується прогресуючим зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітекτονіки кісткової тканини, яке призводить до підвищеної крихкості кісток і збільшення ризику їх переломів. Під впливом ГК чиниться сповільнення абсорбції кальцію у кишечнику, зменшення реабсорбції його в нирках, розвиток негативного балансу кальцію в організмі і транзиторної гіпокальціємії, що, в свою чергу, стимулює секрецію паратиреоїдного гормону і підсилює резорбцію кісткової тканини.

Побічна дія пульс-терапії метилпреднізолоном зазвичай обмежується тахікардією і гіперемією обличчя, які спостерігаються у більшості хворих як під час інфузії, так і через декілька годин по тому. Рідше може бути емоціональне збудження (безсоння). Брадикардія і гіпотонія спостерігаються лише в 1-2 % випадків і відмічаються під час інфузії метилпреднізолону або в перші 1,5-2 години після її закінчення. При перших ознаках розвитку гіпотонії і брадикардії – слабкості, запамороченні, нудоти і порушенні зору необхідно терміново починати лікування кардіотоніками.

Серед ускладнень пульс-терапії на першому місці стоїть частий розвиток інтеркурентних інфекцій (бактеріальних і вірусних). Хворі повинні бути інформованими про можливість розвитку інфекцій і приймати заходи щодо запобігання інфікування.

Неефективність терапії у деяких хворих може бути спричинена стероїдорезистентністю у зв'язку з генетично дермінованою можливістю клітинних рецепторів до гормонів. В окремих випадках стероїдорезистентність виникає в процесі лікування. Відновити стероїдочутливість можливо застосуванням гемосорбції, плазмаферезу (2-4 сеанси) через 2-3 дні.

Для попередження розвитку побічних реакцій необхідно дотримуватись таких правил:

- спостереження за динамікою маси тіла;
- контроль АТ;
- визначення рівня глюкози в крові і сечі;
- контроль електролітного складу крові (для профілактики гіпокаліємії, ризик якої виникає при супутньому застосуванні сечогінних препаратів, необхідно вживати препарати калію);

- контроль за станом травного тракту (хворим з диспептичними явищами для попередження утворення виразок призначають антациди);
- контроль за станом кістково-м'язової системи. Особливу настороженість слід проявляти у відношенні найнебезпечнішого ускладнення - асептичного некрозу кісток. При появі будь-якого «нового» болю, особливо у плечовому, тазостегновому і колінному суглобах, необхідно виключити асептичний некроз кісток. При розвитку остеопорозу призначають препарати кальцію і вітаміну D;
- обстеження офтальмолога (вимірювання внутрішньоочного тиску і дослідження за допомогою щілинної лампи для виявлення катаракти);
- профілактика інфекційних ускладнень.

Цитостатики. Іншою патогенетично обґрунтованою групою засобів є цитостатики (ЦС). Вони пригнічують активність хелперів, цитотоксичних і супресорних Т-лімфоцитів, а також β-лімфоцитів, що гальмує продукцію клітинно-опосередкованих медіаторів запалення і синтез антитіл.

Показанням до застосування цитостатиків є перш за все рецидивуючий або персистуючий НС, стероїдна залежність (морфологічно мінімальні зміни).

Одним з найвикористовуваніших цитостатичних препаратів є циклофосфан (ЦФ), який впливає на всі ланки імунної реакції. Препарат призначається в двох режимах: щоденні введення по 200 мг/добу в/м з послідовним переходом на підтримуючу терапію по 200-400 мг у тиждень протягом 1,5-2 років (сумарна доза 6-12 г) або застосування пульс-терапії (20 мг/кг) в/в крапельно 1 раз у 3-4 тижні протягом 1,5-2 років (сумарна доза 6-12 г). Для посилення дії і одночасного зменшення ускладнень частіше застосовується інтермітуюче введення ЦФ у високих дозах. За даними літератури це дозволяє досягти ремісії у 87 % хворих.

Побічні ефекти лікування ЦФ: нудота, блювота, які минають після відміни препарату. ЦФ може призвести до розвитку цитостатичної хвороби з пригніченням тромбоцитопоезу, еритропоезу, лейкопоезу і фаготитарної функції лейкоцитів, а також інших клітин організму (епітелій тонкого кишечника, гонади). При тривалому прийманні метаболіт ЦФ акролеїн викликає токсичне ушкодження стінки сечового міхура. ЦФ має тератогенні ефекти, можливий розвиток злоякісних пухлин.

При проведенні пульс-терапії ЦФ необхідно дотримуватись таких умов:

- для запобігання тяжкої супресії кісткового мозку доза препарату повина відповідати ШКФ, оскільки метаболіти ЦФ виводяться нирками;
- потрібен суворий контроль рівня лейкоцитів на 10-й і 14-й день після пульс-терапії;
- для попередження нудоти і блювоти рекомендують антагоністи 5-НТ₃ рецепторів серотоніну: гранісетрон, ондасетрон, тропісетрон, які ефективні у 80-90 % випадків;
- для попередження токсичної дії метаболітів ЦФ на слизову оболонку сечового міхура необхідна стимуляція частого сечовипускання (підвищене споживання рідини усередину) і прийняття месни, яка зв'язує в сечовому міхурі токсичні метаболіти.

Селективні цитостатики. Інгібітор транскрипції ДНК.

Циклоспорин (Цс) подає собою пептид, отриманий з ґрунтових грибів роду *Tolypocladium inflatum* gams. Його імуносупресивні властивості були вперше описані на початку 1970-х років, після чого Цс був швидко упроваджений в практику для профілактики відторгнення після трансплантації органів.

Цс подає собою проліки, які набувають фармакологічну активність після зв'язку зі специфічним цитоплазматичним рецептором циклофіліном. Комплекс Цс-циклофілін взаємодіє з комплексом фосфатаз – кальційнейрином, який грає ключову роль в імунній відповіді.

Основними клітинами-мішенями для Цс-А є CD₄⁺ Т-клітини. Він зв'язується зі специфічними внутрішньоклітинними рецепторами (циклофілінами) і селективно інгібує експресію генів, які беруть участь у ранніх етапах активації Т-лімфоцитів. Цс-А зменшує нефротичну протеїнурію, гальмуючи продукцію ІЛ-2 та інших факторів, відповідальних за утрату негативного заряду гломерулярного фільтру. Крім того, антипротеїнурична дія Цс-А обумовлена його впливом на внутрішньоклубочкову гемодинаміку і прямою дією на структуру ГБМ з відновленням її негативного заряду.

Цс-А не пригнічує ріст клітин, які активно діляться, що вигідно відрізняє його від Цс загальної дії і робить більш безпечним при часто рецидивуючих бактеріальних інфекціях. Разом з тим, противірусний захист організму при застосуванні Цс-А зменшується.

Показання до застосування Цс-А хворим на ХГ.

Клінічні прояви:

- НС, раніше нелікований, при наявності протипоказань до КС і ЦС;
- НС стероїдозалежний або часто рецидивуючий;
- НС стероїдорезистентний при тяжких ускладненнях терапії КС і ЦС.

Морфологічний варіант:

мінімальні зміни;

- ФСГС;
- МГН;

- мезангіальний ГН.

Кращі результати були одержані при НС з мінімальними змінами.

Терапевтична тактика. Початкова доза 2,5-5 мг/кг/добу у дорослих, поділена на два прийоми (при тяжкому НС і підвищенні креатиніну сироватки початкова доза не перевищує 2,5 мг/кг/добу). Контроль концентрації препарату в крові через 4-6 днів терапії. Після застосування ЦС загальної дії, щоб запобігти кумулятивній токсичності, треба зробити перерву 2 місяці.

Надійним клінічним маркером токсичності препарату є підвищення АТ, тому контролювати АТ треба щоденно.

Протипоказання до призначення Цс-А у хворих на ГН:

- НС незрозумілої етіології;
- неконтролюєма АГ;
- рівень креатиніну більше 200 мкмоль/л;
- виражені судинні та інтерстиціальні зміни у біоптаті

ниркової тканини.

Рекомендації щодо безпечного застосування Цс-А:

- доза препарату не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу;
- бажаний контроль його концентрації в крові (70-170 мг/мл);
- хворим, яким за 50 років, слід дотримуватися більш низьких доз і особливо ретельно слідкувати за креатиніном;
- при підвищенні рівня креатиніну крові більше, ніж на 30 % від попереднього, треба знизити дозу протягом одного місяця. Якщо при цьому рівень креатиніну не знижується, лікування треба припинити і відновити тоді, коли рівень креатиніну знизиться до попереднього + 10 %;

- бажаний вірусологічний контроль при тривалому лікуванні (цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С та інші).

Відміна лікування:

- при відсутності ефекту протягом 6 місяців (повна швидка відміна);
- при нефротоксичності, яка не піддається корекції.

При швидкій відміні препарату можливі рецидиви НС. Для підтримки ремісії можливе тривале застосування Цс-А в низьких дозах і низькому рівні Цс-А в сироватці крові.

Якщо настає ремісія - поступове зниження по 0,5-1 мг/кг/добу/місяць до 2,5 мг/кг/добу протягом 12-18 місяців.

Побічна дія Цс-А. Найрозповсюдженими, але не потребуючими відміни препарату, побічними ефектами Цс-А є гіпертрихоз, гіперплазія ясен, диспепсичні явища, головні болі, парастезії, тремор. Рідше зустрічаються гепатотоксичність, розвиток лімфопроліферативних захворювань.

АГ і нефротоксичність, яка проявляється АГ, гіперкаліємією і підвищенням креатиніну сироватки, часто вимагає корекції дози або відміни препарату.

Токсичність Цс-А. Виділяють дві форми циклоспоринової нефротоксичності. Гостра – зворотна, обумовлена внутрішньонирковою вазоконстрикцією, що призводить до зменшення ШКФ і фільтраційної фракції. Хронічна нефротоксичність проявляється незворотним порушенням функції нирок, пов'язаним з морфологічними змінами (тубулярна атрофія, інтерстиціальний фіброз, гіаліноз і склероз судин).

Механізм нефротоксичності Цс-А. Основний механізм розвитку АГ і підвищення рівня сироваткового креатиніну пов'язують з підвищенням тону аферентної гломерулярної артеріоли, викликаного токсичним впливом на ендотелій із зміною активності ендотеліальних факторів.

Токсичність Цс-А залежить від його концентрації в сироватці крові. Деякі препарати мають спільні шляхи метаболізму з Цс-А і можуть змінити його рівень у сироватці.

Препарати, які підвищують рівень Цс-А. Антагоністи кальцію, ГК, кетаконазоли, доксициклін, макроліди, андрогенні гормони, оральні контрацептиви, флуконазол, β -блокатори, рослинне масло. Дана обставина використовується для підвищення рівня Цс-А в сироватці без підвищення дози препарату. При лікуванні ГН найдоцільнішим є використання антагоністів кальцію тривалої дії, які до того ж мають спільну з Цс-А точку прикладання – аферентну артеріолу. Така комбінація дозволяє запобігти або зменшити ризик розвитку нефротоксичності.

Препарати, які мають нефротоксичну дію, при одночасному використанні з Цс можуть погіршати функцію нирок. Препарати, які потенціюють нефротоксичний ефект: аміноглікозиди, мелфалан, сульфаніламід, ацикловір, цефалоспорини, іАПФ, НПЗП, фуросемід, дигоксин, антиаритмічні засоби. Застосування указаних препаратів потребує суворих показань.

Можливість нефротоксичного впливу Цс-А («циклоспоринова нефропатія»), обумовлена спазмом приносячої артеріоли і апоптозом, в подальшому потребує контролю динаміки у хворого ШКФ, концентрації в крові креатиніну, сечовини, калію.

Моніторинг під час лікування Цс:

- АТ щоденно;
- біохімічні показники (сироватковий креатинін, сечовина, білірубін, АСТ, АЛТ, калій) щотижня до зникнення набряків, далі при необхідності;
- контроль концентрації при зникненні набряків і при призначенні препаратів, які впливають на метаболізм Цс;
- повторна біопсія нирок через 12-18 місяців від початку

лікування.

Мікофенолату мофетил (ММФ) – морфоліноетиловий ефір мікофеналонової кислоти є ферментативним продуктом гриба *Penicilium*, активним метаболітом якого є мікофенолова кислота (МФК). МФК була відкрита в 1960 році і вивчалась спочатку як антибактеріальний, антинеопластичний та антипсоріатичний препарат. Пізніше її почали застосовувати в трансплантології в якості імунодепресанта.

ММФ є новим і більш специфічним імунодепресантом у порівнянні з раніше використовуваними препаратами для лікування захворювань з ураженням гломерулярного апарату нирок. МФК є селективним інгібітором головного фермента у синтезі нуклеотидів, який містить пуринову основу – гуанідин. Проліферація Т- і В-лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію залежить, головним чином, від синтезу цих нуклеотидів. МФК селективно пригнічує продукцію цитотоксичних Т-клітин і антитілоутворення, але не впливає на більшість клітин інших типів, які діляться. Нейтрофіли, наприклад, можуть синтезувати пурини альтернативним шляхом, тому їх проліферацію ММФ порушує в меншій мірі. Це визначає високу селективність дії ММФ і його меншу цитотоксичність.

ММФ інгібує синтез NO і індукує апоптоз в активованих Т-клітинах, що також забезпечує протизапальний ефект. Препарат має антипроліферативну дію на ендотеліальні і мезангіальні клітини, що гальмує процеси склерозування.

Крім того, ММФ відрізняється тим, що практично не має віддаленої токсичності. Він не виявляє токсичної дії на нирки, не призводить до підвищення АТ, рівня ліпідів у крові.

Препарати, які підвищують концентрацію в крові ММФ. Ацикловір (особливо при зниженні функції нирок).

Препарати, які знижують концентрацію в крові ММФ.

Антациди, які утримають гідроокись магнію і алюмінію, холестирамін.

Всі імуносупресанти, які використовують в наш час, можуть чинити реактивірування вірусів:

- HBV-інфекції;
- HCV-інфекції;
- герпесвірусної інфекції.

При стероїдорезистентних і стероїдозалежних ГН препарат ефективний у 94 % випадків. Препарат також ефективний у разі виникнення «циклоспоринової нефропатії».

Призначається по 1-2 г/добу від 2-х до 12-ти місяців.

Микофенолат натрію - кишково-розчинена форма ММФ, завдяки здібності визволяти мікофенолову кислоту в тонкому кишечнику, має меншу частоту і вираженість гастроінтестинальних ускладнень. Засіб продемонстрував терапевтичну еквівалентність ефективності ММФ, рівний профіль загальної безпеки. Потреба в зниженні дози, перервах чи відміні терапії через шлунково-кишкові розлади у хворих, які отримували микофенолат натрію зустрічається рідко, що дозволяє зберегти необхідну дозу препарату.

Побічною дією ММФ є інфекційні та вірусні захворювання різного ступеня тяжкості і лейкопенія. Шлунково-кишкові розлади відмічаються майже в одній третині пацієнтів.

Сприяють елімінації імунних комплексів та антитіл плазмаферез, із якого рекомендується починати лікування, поєднуючи з «ударними дозами» ГК, у хворих на ШПГН і СЧВ у разі стероїдорезистентності.

Пошуки альтернативних способів лікування, у тому числі з використанням препаратів, які селективно пригнічують в-лімфоцити і

знижують секрецію імуноглобулінів, які направлені проти антигенів ниркових клубочків, продовжується до теперішнього часу. Серед селективних препаратів, які застосовуються в останні роки в лікуванні гломерулярних хвороб, великий інтерес представляє ритуксимаб – хімеричне моноклональне антитіло IgG1, яке інгибує CD20-медіровану проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів та викликає комплемент-залежну і антитільно-опосередковану деструкцію В-клітин. Ефективність ритуксимаба активно вивчається при ідіопатичних гломерулонефритах і системних захворюваннях з ураженням нирок в багатьох країнах.

Варіанти лікування основних гістологічних типів ідіопатичного гломерулонефриту з НС

Лікування хвороби мінімальних змін

Доцільність ГК-терапії для досягнення ремісії цієї форми ГН давно доведена. Завдяки лікуванню зменшується тривалість НС і знижується смертність від цього захворювання. Однак близько 65 % нелікованих дорослих з цим видом ГН протягом трьох років мають повну чи часткову ремісію захворювання.

При НС, який виник уперше, лікування рекомендується починати з преднізолону в дозі 1 мг/кг/добу до розвитку повної ремісії (протеїнурія < 0,3 г/добу), але не менше 6-8 тижнів. Протягом 8 тижнів ремісія розвивається у 50 % хворих, протягом 12-16 тижнів – у 60-80 % хворих. При частковій ремісії лікування продовжують ще 6 тижнів з подальшим зниженням дози. Якщо ремісія не настає після 4-6-місячного лікування, то такий хворий розглядається як резистентний до ГК. При протипоказаннях до високих доз ГК (наприклад, цукровий діабет, АГ, психічні розлади, остеопороз) лікування починають з ЦФ (2 мг/кг) чи хлорбутину (0,15 мг/кг), які можуть привести до ремісії протягом 8-12 тижнів.

Лікування рецидивів. Більше ніж у половини усіх пацієнтів, які спочатку відповіли на КС-терапію, у подальшому розвиваються рецидиви

НС. Лікування першого рецидиву НС проводиться за тими ж правилами, що і на початку хвороби: преднізолон у дозі 1 мг/кг до розвитку ремісії. Потім поступово знижують дозу і переходять до прийняття преднізолону через день (0,75 мг/кг/48 год), яке продовжується протягом ще 4 тижнів.

При частих рецидивах (>2 епізодів протягом 2 місяців), стероїдній залежності чи появі побічних ефектів до ГК приєднують ЦС на тлі зниження дози преднізолону. Цитостатики ефективні у стероїд-чутливих – частота повної ремісії досягає 83 % випадків, ще в 8,5 % випадках розвивається часткова ремісія. Застосування цитостатиків обмежено ризиком розвитку тяжких небажаних ускладнень, особливо гонадотоксичності і онкогенності. Тривале лікування ЦС підвищує імовірність розвитку тривалої ремісії, однак підвищує ризик побічних ефектів. Алкілюючі ЦС застосовують протягом 12 тижнів. Після лікування у 2/3 хворих ремісія триває протягом 2 років.

Альтернативою є призначення Цс в дозі 3-5 мг/кг на довгий термін. Цс показаний при частому рецидивуючому або стероїдорезистентному НС, розвитку ускладнень глюкокортикоїдної і цитостатичної терапії. Початкова доза Цс повинна складати 2 мг/кг/добу з поступовим щотижневим збільшенням дози до тих пір, поки буде досягнута ремісія або доза складе 5 мг/кг/добу, або з'являться ознаки токсичності. Через 3 місяці стабільної ремісії дозу дуже повільно і поступово знижують до мінімальної, яка дозволяє підтримувати ремісію. Після досягнення повної ремісії ПУ терапію Цс слід продовжити 1-2 роки, протягом яких дозу рекомендується поступово зменшувати і підтримувати на мінімальному цільовому рівні < 2 мг/кг/добу. У будь-якому випадку через 2 роки лікування Цс-А бажано відмінити через ризик нефротоксичності. Якщо у пацієнта відповідь на терапію Цс відсутня протягом 6 місяців, лікування слід припинити.

Лікування фокального сегментарного гломерулосклерозу

На сьогодні препаратами першої лінії для лікування ФСГС з НС є ГК, які застосовують в дозі 1 мг/кг ваги протягом 8-24 тижнів. При розвитку ремісії дозу знижують до 0,5 мг/кг/добу і лікування продовжується ще 2 місяці, після чого преднізолон поступово (впродовж 2 місяців) відміняють. Час, необхідний для розвитку повної ремісії, складає 4-6 місяців. Хворим, у яких відсутня позитивна реакція на початковий курс, зниження дози преднізолону може проводитись швидше: за 4-6 тижнів.

Аналіз результатів лікування ГК хворих на ФСГС за останні 10 років показав, що частота повних ремісій сягає 60 % у пацієнтів, які отримували ГК більше 6 місяців, та нижче 20 % - у пацієнтів з менш тривалим лікуванням. Хворі, у яких відсутнє зниження протеїнурії нижче нефротичного рівня протягом 16-24 тижнів, визначаються як гормонорезистентні. Причиною останнього є значні тубулоінтерстиціальні зміни та кількість склерозованих клубочків. Після встановлення гормонорезистентності лікування має бути доповнено циклоспорином, а при зниженні ШКФ менше 40мл/хв призначається ММ.

Прогнозувати ефективність лікування пацієнтів на ФСГС з НС дуже важко. Причиною цього може бути морфологічна неоднорідність ФСГС. Довготривале (до 6 місяців) лікування КС збільшує кількість повних ремісій, але супроводжується підвищенням частоти ускладнень. Для багатьох пацієнтів, особливо старших вікових груп, які страждають на ожиріння та інші супутні хворювання, довготривалі або повторні курси КС є неможливими. Найкращий прогноз забезпечує повна ремісія у відповідь на КС-терапію, хоча досягнення часткової ремісії також покращує віддалений прогноз.

Застосування ЦФ разом з ГК в якості початкової терапії не збільшує частоту ремісій у порівнянні з одними тільки ГК, однак далі у хворих, які

одержували ЦФ, спостерігають менше рецидивів. ЦФ може бути ефективним у підтриманні досягнутої ремісії.

Цитостатична терапія дозволяє одержати повну ремісію в 51 % стероїд-чутливого ФСГС і часткових ремісій у 23 % випадках. Для підтримки ремісії необхідно приймати препарат тривалий час. Передчасне зниження дози або відміна в 75 % випадків закінчується рецидивом. Якщо ремісія не настає через 4-6 місяців, подальше лікування ЦС недоцільне.

Терапія Цс застосовується у стероїд-залежних і стероїд-резистентних хворих, а також показана пацієнтам з проявами стероїд-токсичності і при наявності протипоказань до КС. Лікування Цс треба починати з низьких доз (2 мг/кг/добу в два прийоми). Поступово дозу збільшують до 4 мг/кг/добу в залежності від впливу на протеїнурію, однак доза не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу. Досягнення максимального ефекту, як правило, потребує тривалого лікування (>6-12 міс.). Після досягнення повної ремісії ПУ дозу Цс повільно знижують (по 0,5мг/кг/міс.) до мінімально ефективної дози, а потім проводять підтримуючу терапію протягом 1-2 років. Якщо при застосуванні Цс протягом 6 місяців відповіді на терапію не спостерігається (мінімальною відповідю вважається зниження ПУ на 50 %), повинно розглядатися питання про заміну ЦС на інші препарати. У 40-50 % випадках лікування Цс дозволяє підтримувати ремісію ПУ..

Лікування мембранозної нефропатії

Важливо підкреслити, що відразу після установлення діагнозу всі зусилля повинні бути спрямовані на з'ясування етіології захворювання. У 20 % хворих розвиток МН супроводжують злоякісні новоутворення, токсична дія ліків чи інфекція. Лікування цих захворювань або усунення їх причини, звичайно, приводить до стабілізації або покращення стану хворих на МН і дозволяє відмовитись від проведення терапії ГК або імунодепресантами.

Коли рівень протеїнурії нижчий, ніж при НС, і функція нирок збережена, позитивний ефект дає консервативна терапія, і кінцевий результат цього лікування в цілому кращий, ніж при більш тяжкій протеїнурії.

Хворі з низьким рівнем ризику (без НС з нормальною функцією нирок) не потребують імуносупресивної терапії. Ці хворі повинні знаходитись під регулярним наглядом для своєчасного виявлення підвищеного рівня АТ, протеїнурії, креатиніну. При протеїнурії > 1,5-2,0 г/добу показано застосування іАПФ і/або АРА II для зниження протеїнурії і сповільнення прогресування хвороби, при підвищенні рівня холестерину - гіполіпідемічні засоби.

При МН монотерапія стероїдами неефективна, хлорбутин і ЦФ не покращують функцію нирок, знижену в дебюті захворювання, але вірогідно підвищують виживання без ХНН до 10 років. У зв'язку з цим сполучена терапія ГК і ЦФ рекомендується пацієнтам із середнім рівнем ризику і протеїнурією 4-8 г/добу.

Ефективним є щомісячне чергування метилпреднізолону і хлорбутину (схема Понтічеллі). Протягом 3 днів першого місяця лікування вводиться метилпреднізолон (по 1000 мг) внутрішньовенно, наступні 27 днів метилпреднізолон застосовується щоденно перорально в дозі 0,4 мг/кг/добу, тобто 28 мг при вазі 70 кг; другий місяць лікування хворий приймає хлорбутин у дозі 0,2 мг/кг/добу (тобто 14 мг при вазі 70 кг). Цей двомісячний цикл повторюється 3 рази, загальна тривалість лікування складає 6 місяців.

Цс застосовується для лікування МН більше 10 років. Він дає кращий результат при високому рівні ризику. Його рекомендовано застосовувати при персиситууючій нефротичній ПУ і/або погіршенні функції нирок на фоні попередньої терапії. Цс назначають в дозі 3-4 мг/кг/добу (в два прийоми) з поступовим зниженням дози до найменш

ефективної, на строк не менше 6 місяців. Якщо до кінця 6-місячного терміну ПУ не знижується хоча б на 50 %, лікування, Цс слідує припинити і розглянути питання про альтернативні методи лікування. При досягненні повної ремісії ПУ Цс поступово відміняють протягом 3-4місяців. При частковій ремісії терапію Цс в повній дозі продовжують протягом 1-2 років. У подальшому, при відсутності ознак нефротоксичності, що визначається стабільною функцією нирок, можливо продовження терапії протягом невизначеного тривалого часу, особливо якщо часткова ремісія була досягнута з трудом і/або раніше застосовані альтернативні методи лікування були неефективні. В ряді випадків доза Цс може бути поступово знижена протягом 1-3 років і при необхідності знову збільшена при зростанні ПУ.

Пацієнтам, у яких відсутня реакція на лікування, показано застосування засобів, які знижують протеїнурію чи корегують гіперліпідемію.

Лікування вторинних нефропатій з нефротичним синдромом

Лікування амілоїдозу

Основною профілактикою розвитку амілоїдозу нирок типу вторинного АА (АН-АА) вважається ефективна патогенетична терапія передуючих захворювань. Основною і найефективнішою стратегією лікування вторинного амілоїдозу є гальмування синтезу і доставки білків-попередників, яке досягається лікуванням хронічного запалення. Якщо при АА-амілоїдозі причинний фактор зберігається, то прогресування захворювання продовжується.

Утратили свою терапевтичну значущість в лікуванні АН-АА диметисульфоксид та унітіол. Відсутній будь-який позитивний вплив НПВП різних груп на перебіг АН-АА у хворих на ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, псориатичний артрит. Тепер доведено відсутність позитивного впливу імунодепресантів цитотоксичної дії (азотиоприн,

метотрексат, ММФ, Цс, ЦФ), 4-амінохінолінових похідних (делагіл, плаквеніл), препаратів золота і D-пеніциламіну – основних базисних засобів у лікуванні у хворих на РА, АС, ПсА на перебіг АН-АА. Більше того, терапія ЦС повинна негайно припинятися у випадках появи перших ознак АН-АА.

За останні п'ять років переглянуто позиції у відношенні патогенезу і лікування АН-АА. В клінічній практиці стали використовуватися принципіально нові підходи до патогенетичної терапії. Тривале призначення протизапального та імуномодуючого засобу для лікування хронічних артритів лефлюнамиду (арави) у хворих на АН-АА при РА пригнічує проліферацію активованих Т-лімфоцитів і сприяє зменшенню вміста сироваткового АА-амілоїду (SAA).

Протягом останніх років для лікування АН-АА при РА і хворобі Крона використовується антицитокіновий препарат біологічної терапії інфліксимаб. Відомі випадки повної ремісії АН-АА при РА. Протицитокіновий препарат адалимумаб дає позитивні результати у випадках неефективності інших препаратів.

Засобом вибору при лікуванні АА-амілоїдозу при періодичній хворобі є колхіцин, постійний прийом якого запобігає виникненню рецидивів захворювання та розвитку амілоїдоза в більшості хворих. При розвинутому амілоїдозі тривалий прийом колхіцину в дозі 1,8-2 мг/добу приводить до ремісії, яка характеризується зменшенням та ліквідацією протеїнурії у хворих без порушення функції нирок. Інфліксимаб ефективно доповнює терапію колхіцином.

Певний клінічний ефект від тривалого застосування колхіцину досягається у кожного другого хворого на хворобу Крона і неспецифічним виразковим колітом, ускладненими АН-АА.

Лікування AL амілоїдозу. Основною метою лікування є пригнічення проліферації або повна ерадикація клону плазматичних клітин.

Застосування хіміотерапії у випадку успіха в лікуванні первинного амілоїдозу дозволяє збільшити тривалість життя хворих на термін від 10 до 18 місяців. Існує декілька схем лікування.

Циклічне пероральне застосування мельфолану (по 0,15-0.25 мг/кг ваги на добу і преднізолону (1,5-2,0 мг/кг на добу) 4-7 днів кожні 4-6 тижнів протягом року. Курсова доза 600 мг.
Пероральне застосування мельфолану в дозі 4 мг на добу протягом 3 тижнів, потім після двотижневої перерви – 2-4 мг/добу 4 дня в тиждень постійно в комбінації з преднізолоном. Курсова доза 600 мг.
Внутрішньовенне введення високих доз мельфолану (100-200 мг/м ² поверхні тіла протягом 2 днів) з наступною трансплантацією стовбурових клітин.
Внутрішньовенне введення 40 мг дексаметазону протягом 4 днів кожні 3 тижні – 8 циклів.
Внутрішньовенне введення 40 мг дексаметазону в 1-4-й, 9-12-й і 17-20 дні 35 дневного циклу, 3-6 циклів, з наступним застосуванням інтерферону в дозі 3-6 млн одиниць 3 рази на тиждень.
Схема Вінкристин-Доксорубуцин-Дексаметазон (VAD)

Табл. Схеми лікування первинного амілоїдозу

Ефективність терапії є низькою у зв'язку з тим, що в багатьох випадках прогресування захворювання призведе до загибелі хворих до завершення курсу хіміотерапії, а також через розвиток цитопенії, інфекційних ускладнень, фатальних порушень ритму при лікуванні надвисокими дозами дексазона. Застосування високих доз мельфолану з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин дозволяє досягати ремісії більше, ніж у 50 % випадків. Однак застосування цього методу обмежено тяжкістю стану, віком хворих, функціональними порушеннями з

боку серця і нирок. У багатьох випадках можливою є лиш симптоматична підтримуюча терапія.

Ведення хворих на діабетичну нефропатію залежно від стадії ХХН

Стадія МАУ – ХХН I ст. Основними принципами лікування.

1. Оптимальна компенсація вуглеводного обміну ($Hb_{1c} < 7,0\%$).
2. Корекція АТ. Застосування іАПФ/АРАІІ у субпресорних дозах при нормальному АТ й у середньотерапевтичних дозах при АТ $> 130/85$ мм рт. ст. (цільовий АТ).
3. Корекція дисліпідемії (якщо вона є). Цільові рівні загального ХС $< 4,5$ ммоль/л), ЛПНЩ $< 2,5$ ммоль/л.
4. Дієта з помірним обмеженням білка (не більше 1 г на 1 кг маси тіла).

Стадія протеїнурії – ХХН II. Основні принципами лікування.

1. Компенсація вуглеводного обміну ($Hb_{1c} < 7,0\%$). У випадку незадовільної компенсації вуглеводного обміну (хворі на ЦД 2 типу, які одержують пероральні цукорзнижуючі препарати), рекомендується перехід на інсулінотерапію.
2. Корекція АТ. Цільовий рівень АТ є $< 130/80$ мм рт. ст. або $< 125/75$ при наявності протеїнурії > 1 г/добу. Для корекції АТ застосовують немедикаментозні методи:
 - обмеження солі до 6 г на добу;
 - зменшення маси тіла – ІМТ 18,5-24,9 кг/м²;
 - зменшення вживання алкоголю.

3. Препарати першого вибору - іАПФ/АРАІІ (при рівні кретиніну крові понад 300мкмоль/л – з обережністю). При неефективності засосовують комбіновану терапію з іншими антигіпертензивними препаратами.

4. Корекція гіперліпідемії. Починати активну гіполіпідемічну терапію треба після досягнення компенсації вуглеводного обміну, оскільки вірогідно цукорзнижуюча терапія приводить до нормалізації або до зменшення ступеня дисліпідемії. Препарати вибору – статини.

5. Низькобілкова дієта. Зменшення вживання білка з їжею (не більше 0,8 г білка на 1кг маси тіла).

Стадія протеїнурії – ХХН ІІІ-ІV. Основні принципами лікування.

1. Компенсація вуглеводного обміну ($Hb_{1c} < 7,0\%$). У хворих, які перебувають на інсулінотерапії, прогресування ХНН нерідко характеризується розвитком гіпоглікемічних станів, що вимагають зниження дози інсуліну. Хворі, які одержують пероральні цукорзнижуючі препарати, при розвитку тяжкої ХНН (понад 250 мкмоль/л) повинні бути переведені на інсулінотерапію.

2. Корекція АТ. Цільовий рівень АТ є $< 125-130/85$ мм рт. ст. Препаратами першого вибору залишаються іАПФ/АРАІІ (при рівні кретиніну крові понад 300 мкмоль/л – з обережністю). Рекомендується комбінована терапія антигіпертензивними препаратами з різних груп для досягнення цільових рівнів АТ.

3. Корекція гіперліпідемії. Принципи застосування гіполіпідемічних препаратів та цільові рівні показників ліпідного обміну ті самі, що й при ХХН ІІ.ст.

4. Низькобілкова дієта. Коли креатинін сироватки крові перевищує 300 мкмоль/л, потрібно обмеження тваринного білка до 0,6 г/кг маси тіла. Тільки у випадку поєднання ХНН і нефротичного синдрому допускається споживання білка в обсязі 0,8 г/кг маси тіла.

5. Лікування анемії. Патогенетично обґрунтованим лікуванням ниркової анемії є замісна терапія рекомбінантним еритропоетином людини (Рекормон, Епрекс). На тлі лікування еритропоетином підсилюється дефіцит заліза сироватки крові, тому доцільно застосовувати препарати заліза (під контролем рівня феритину та % сатурації трансферину). Цільовий рівень гемоглобіну становить 111-120 г/л.

6. Корекція гіперкаліємії. Рекомендується виключення продуктів, багатих калієм, препарати кальцію.

7. Корекція фосфорно-кальцієвого обміну. Для корекції гіперфосфатемії застосовують обмеження споживання продуктів, багатих на фосфор, прийом фосфат-біндерів, препаратів кальцію, метаболітів вітаміну D.

8. Ентеросорбція.

ХНН V ст. лікується методами НЗТ: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантація нирки.

Нефропротективна терапія

Серед «неімунних» механізмів прогресування НН ведуча роль належить гемодинамічним порушенням (гіперперфузія ниркових клубочків з розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії і гіперфільтрації), високій протеїнурії, комплексу метаболічних порушень.

Сьогодні важливе місце в нефрології займає стратегія нефропротекції, яка направлена на уповільнення прогресування ураження

нирок і уповільнення (чи попередження) темпів розвитку ХНН. Нефропротективна терапія є доповненням імуносупресивної.

Групи препаратів, які мають нефропротективні якості:

- іАПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II),
- гепарин,
- діпірідамол,
- пентоксифілін,
- антигіполіпідемічні препарати.

ІАПФ і АРА II складають основу нефропротективної терапії. Локальна активація РААС грає ключову роль у виникненні, становленні та прогресуванні ушкодження нирок у хворих на ГН з АГ. Відповідно, існують вагомні теоретичні аргументи на користь застосування агентів, які зменшують або блокують ефекти РААС і запобігають прогресуванню ушкодження нирок.

Основні теоретичні механізми впливу блокаторів РААС на темпи прогресування ушкодження нирок:

- зниження АТ;
- зміни внутрішньониркової гемодинаміки;
- блокада фактора росту і запалення;
- зменшення проникності клубочкової мембрани і зниження транспорту білків;
- покращення функції ендотелію.

Дуже важливим ефектом іАПФ і АРА II, який має велике значення в забезпеченні нефропротекції, є їх вплив на стан внутрішньониркової гемодинаміки. Як усі антигіпертензивні препарати, іАПФ і АРА II викликають дилатацію приносячої артеріоли, але, на відміну від інших класів препаратів, сприяють розширенню виносячої артеріоли, що значно зменшує внутрішньоклубочковий тиск (мал. 11). Зниження

гідростатичного тиску в клубочку значно зменшує гіперфільтрацію, а також зменшує протеїнурію.

Збільшення ниркового кровотоку під впливом іАПФ і АРА II попереджає або уповільнює прогресування ХНН. Завдяки такій вибірковій дії, іАПФ і АРА II зменшують протеїнурію, а також помірно посилюють натрійурез через пригнічення альдостерону. Доведено, що їх призначення незалежно від впливу на рівень АТ, виявляє антипротеїнуричну дію, знижує рівень загального холестерину. Нефропротективний ефект у більшій мірі проявляється при нефротичній протеїнурії.

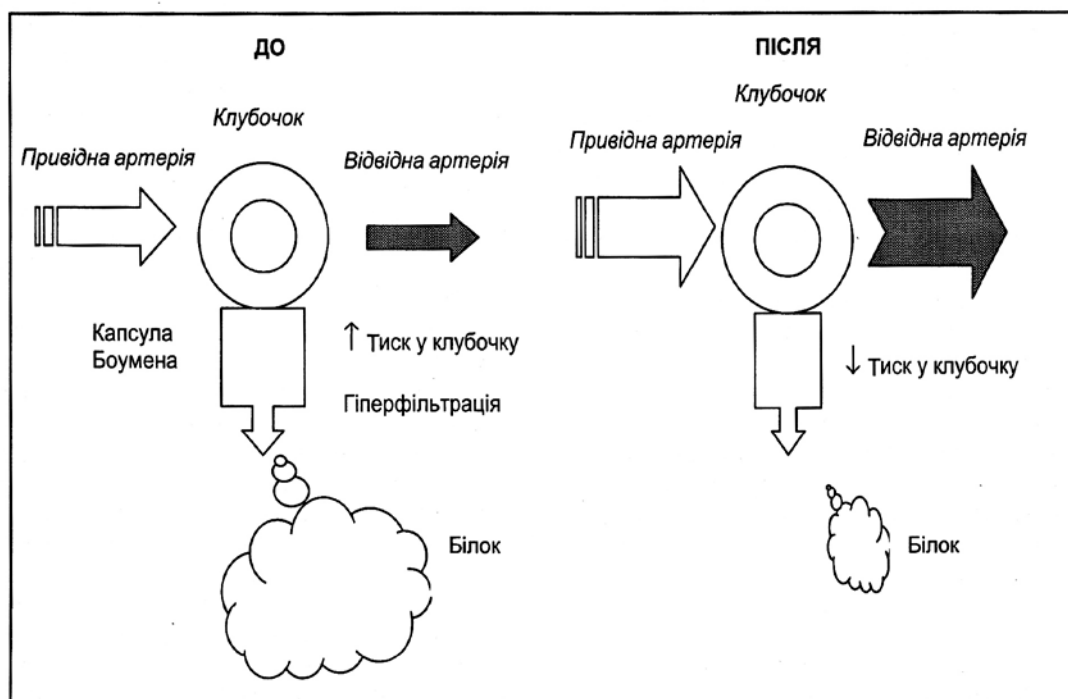


Схема впливу інгібіторів АПФ на внутрішньониркову гемодинаміку.

Мал. 11.

Рекомендації щодо застосування іАПФ і АРА II:

- доцільно застосування на ранніх стадіях захворювання;
- використання бажано навіть при відсутності АГ, цукрового діабету, серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця;
- починати лікування необхідно з низької дози, поступово збільшуючи її до ефективної для підсилення нефропротекторної дії;

- при лікуванні необхідно контролювати функцію нирок (розрахунковий кліренс креатиніну, ШКФ) і рівень калію сироватки двічі на місяць (особливо в перший місяць лікування);
- орієнтиром для підбору дози є зниження протеїнурії вдвічі, незалежно від досягнутого рівня АТ;
- при досягненні необхідного рівня АТ показано подальше збільшення дози з метою більш ефективного зниження екскреції білка з сечею;
- стійке підвищення рівня креатиніну більше, ніж на 30 % протягом 2 місяців після призначення іАПФ або АРА II, – безперечне показання до відміни цих засобів;
- у пацієнтів з кліренсом креатиніну 10-30 мл/мин доза іАПФ або АРА II, які виводяться нирками, потребує корекції;
- у пацієнтів із зниженням ШКФ доцільно використовувати іАПФ або АРА II з подвійним шляхом виділення (з сечею та жовчю через кишечник);
- пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки 0,55ммоль/л і вище не треба призначати іАПФ або АРА II;
- сукупне вживання іАПФ або АРА II і низькобілкової дієти потенціює їх антипротеїнуричний ефект і гальмує зниження ШКФ;
- постійне прийняття цих препаратів при умові їх задовільної переносимості дозволяє продовжити додіалізний період життя хворих на 3-5 років.

У той же час досвід застосування іАПФ показує, що при тривалому прийманні цих препаратів у частки хворих відмічається так званий ефект *вислизнуття*, тобто ослаблення антигіпертензивної і нефропротективної активності препаратів. Найімовірнішим поясненням цього феномену є існування альтернативного, незалежного від ангіотензинперетворюючого ферменту шляху утворення агіотензину II. Цей шлях забезпечується активністю другого ферменту – хімази, яка перетворює ангіотензин I в ангіотензин II, минуючи АПФ. Активність хімази є дуже високою в серці

(80 %), стінці судин (70 %) і нирках (50 %). Це значить, що в нирках тільки половина синтезованого агіотензину II утворюється за рахунок активності АПФ, а друга половина – за рахунок активності хімази. Установлено, що у випадку тривалої високосолевої дієти активність хімази збільшується до 90%. Отже при зловживанні хлористим натрієм і АПФ можуть зовсім втратити свою ефективність, оскільки агіотензин II майже повністю синтезується за рахунок фермента хімази.

АРА II безпосередньо блокують зв'язування ангіотензину II зі своїми рецепторами, в результаті чого дія агіотензину II нейтралізується поза залежності від шляху його утворення.

Гепарин. Гепарин застосовується з метою профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів з високим ризиком їх розвитку (НС, терапія сечогінними засобами, преднізолоном).

Нефракціонований гепарин (НФГ) - антикоагулянт універсальної дії, антагоніст тромбопластину, активатор проантитромбіну. Він знижує активність тромбіну, збільшує фібриноліз. Головне в механізмі дії гепарину – придушення процесів внутрішньосудинної (внутрішньогломерулярної) коагуляції, які є складовим компонентом імунного зхвалення в клубочках нирки. Гепарин чинить діуретичну і натрійуретичну дію, механізм яких пов'язаний з угамуванням продукції альдостерону. Цей же феномен почасти обумовлює антигіпертензивний ефект препарату. Гіпотензивна дія гепарину також пов'язана з регуляцією судинного тону, а саме стимуляцією визволення оксиду азота (NO) і зниженням продукції ендотеліна ендотеліальними клітинами. Крім того, препарат чинить гіпопротеїнуричну дію через здатність стимулювати синтез негативно зарядженого гепарансульфату, який відновлює загублений гломерулярною базальною мембраною негативний заряд, що зменшує її проникність для молекул білка. Гепарину властиві також антикомплементарний, протизапальний, анальгезуючий, ліполітичний ефекти.

Гепарин призначається підшкірно у припушкову ділянку по 20000-25000 од/добу за 2 введення. Доза гепарину вважається адекватною у разі збільшення часу згортання крові у 2-3 рази порівняно з вихідним, тромбінового часу – в 2 рази або збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу в 2-2,5 рази. Курс лікування складає 2-4 тижні.

Однак використання гепарину обмежує висока частота побічних ефектів, найсерйознішим з яких є кровоточивість.

Сьогодні можливе застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ), які успішно конкурують з НФГ.

НМГ являються фрагментами НФГ, які дістаються при контролюємій ферментативній або хімічній деполімерізації гепарину. В результаті утворюються ланцюги з молекулярною масою в середньому 4-5 тисяч дальтон. Подібно НФГ НМГ проявляють свою антитромботичну дію, інактивують тромбін через утворення комплексу з антитромбіном (АТ). Зменшення розмірів молекули в результаті деполімерізації змінює антикоагуляційні властивості препаратів: дія НФГ направлена проти тромбіну (Па-фактор) і активованого Х-фактора згортання (Ха), дія НМГ обумовлена переважно інгібіцією фактора Ха.

Антикоагуляційний ефект НМГ більш передбачуваний у порівнянні з НФГ, що відображає їх кращу біодоступність, більший час напіввиведення і незалежний від дози кліренс. В свою чергу, ці особливості фармакокінетики НМГ обумовлені більш низькою здатністю останніх зв'язуватися з білками плазми, ендотелієм і макрофагами. Період напіввиведення НМГ у 2-4 рази більший, ніж у звичайного гепарину, і складає 2-4 години після внутрішньовенного введення і 3-6 годин – після підшкірного введення. Це пояснюється більшою тривалістю інгібіторного ефекту НМГ до Ха-фактору в порівнянні з таким до тромбіну. Більш передбачувана антикоагуляційна дія НМГ не потребує спеціального лабораторного контролю в процесі лікування, за

виключенням використання їх у хворих на ХНН, оскільки, на відміну від звичайного гепарину, виведення їх із організму відбувається нирками, а також дозволяє вводити препарати двічі або навіть одноразово протягом доби.

Важливою перевагою НМГ являється порівняно малий ризик розвитку геморагічних ускладнень, що обумовлено їх меншою здатністю зв'язуватись з тромбоцитами, а отже інгібувати їх функцію і відсутністю впливу на судинну проникність. Група НМГ сьогодні включає 10 препаратів, які відрізняються за способом отримання, фізико-хімічним і фармакологічним властивостям, а також співвідношенням активності анти-Ха/анти-Па. Чим воно нижче, тим ближче препарат до НФГ. Більша величина відношення свідчить про переважну дію препарату на інгібіцію утворення тромбіну над його інактивіцією. Найпоширенішими препаратами цієї групи є еноксапарин, надропарин, далтепарин, у яких співвідношення анти-Ха/анти-Па складає 3,8:1,0; 3,6:1,0; 2,7:1,0 відповідно.

Вважаючи на деякі клініко-лабораторні особливості тромбозів у хворих на НС, НМГ певно можна розглядати як засіб вибору лікування гострих венозних тромбозів, які ускладнюють НС. Це пов'язано з декількома причинами. По-перше, з необхідністю тривалої антикоагулянтної терапії. По-друге, НФГ мало впливають на активовані фактори Ха і Па уже пов'язані з тромбоцитами і фібриногеном у складі тромбів, що потребує збільшення дози препарату і, отже, підвищує ризик ускладнень, в першу чергу геморагічних. По-третє, на терапевтичну активність НФГ суттєво впливає вміст в плазмі АТ. Низька його концентрація, властива НС, призведе до зменшення антитромботичного ефекту препарату. У зв'язку з цим застосування НМГ, дія яких направлена не стільки на інактивізацію, скільки на запобігання утворення тромбіну, забезпечує можливість амбулаторного лікування з більш тривалим

антитромботичним ефектом, подається уважати за краще в лікуванні тромбозів у хворих на НС.

Подається виправдуваним тривале – не менш 1,5-2 місяців – використання НМГ не тільки для лікування, але і для профілактики тромботичних ускладнень у хворих на НС. Показанням до профілактичного призначення НМГ є протеїнурія, яка перевищує 10 г/добу, альбумін крові менший 20 г/л, гіперфібриногенемія, тромбози в анамнезі, мембранозна нефропатія, наявність антитіл до фосфоліпідів.

Таким чином, НМГ можуть застосовуватися як з лікувальною, так і з профілактичною цілями у пацієнтів з НС відмінного генезу. Оскільки стан функції нирок являється основоположним фактором у визначенні дози НМГ, особливо у хворих з цукровим діабетом, пацієнтів похилого віку, які мають високий ризик геморагічних ускладнень, до початку терапії слід оцінити ШКФ і контролювати її в процесі лікування.

Хоча НМГ у цілому більш ефективні, безпечні і зручніші, ніж НФГ, останнім слід віддати перевагу у тяжких нестабільних хворих, які потребують проведення невідкладних втручань, а також мають підвищений ризик кровотеч. Перевага НФГ у таких пацієнтів зв'язані з коротким періодом піввиведення і наявністю антагоніста (протамінсульфат), що дозволяє швидко закінчити лікування у випадку розвитку небажаних ускладнень.

Дипіридамо́л (кура́нтил) характеризується поліморфізмом фармакологічних ефектів: антиагрегантним, антиадгезивним, ангіопротективним, кардіопротективним, вазодилатуючим та імуномодуючим. Діпіридамо́л збільшує антиагрегантну здатність простацикліну - природного антиагреганта і вазодилататора і гальмує активність фосфодіестерази в тромбоцитах, внаслідок чого накопичується цАМФ в ендотеліальних клітинах і тромбоцитах, а також зменшує концентрацію фактора фон Вілебранда в сироватці крові. Важливою особливістю антиагрегантної дії дипіридамо́лу є правлений

антитромбоцитарний ефект через нормалізацію співвідношення простацикліну і тромбаксану та зниження кальцію в тромбоцитах. Діпіридамол діє на ендотелій судин через підвищення оксиду азота, який сприяє підвищенню кровотоку та ангіопротекції. Препарат інгібує фермент, який бере участь в руйнуванні аденозину, внаслідок чого підвищується концентрація аденозину в тромбоцитах і в ендотелії з розвитком вазодилатуючого та антиагрегантного ефектів. Досить слабо впливає на гематурію і протеїнурію. При тривалому прийманні гальмує зниження функції нирок. Використовується в добовій дозі 225-400 мг за три прийоми. Через можливий головний біль починати лікування треба з невеликої дози з поступовим збільшенням до оптимальної. Курс лікування дипіридамолом складає від декількох тижнів до декількох місяців. В окремих осіб відзначається короткочасне почервоніння обличчя. При поєднанні з гепаринами відбувається потенціювання антикоагулянтних властивостей дипіридамолу.

Пентоксифілін (трентал, агапурин) ефективно діє на всі компоненти мікроциркуляції, нормалізує функцію ендотелію. Він знижує в'язкість крові: гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підсилює фібриноліз, знижує концентрацію фібриногену, пригнічує проліферацію екстрацелюлярного матриксу. При цьому нормалізує ліпідний обмін, підвищує ЛПВЩ у плазмі крові. Доведений його протизапальний, імуномодельючий ефект. Призначається в дозах 800-1200 мг/добу протягом 1-2 місяців.

Гіполіпедемічна терапія. Порушення ліпідного обміну є важливим чинником прогресування ГН. Хворим на ХГН з НС і гіперхолестеринемією рекомендується обмеження тваринних жирів, дієта, збагачена поліненасиченими жирними кислотами. Препаратами вибору для лікування нефротичної гіперліпідемії вважають статини, які не тільки знижують рівень ліпідів у крові, і тим самим запобігають розвитку атеросклерозу, але й зменшують накопичення ліпідів у нирках,

пригнічують проліферацію мезангіальних клітин і розвиток гломерулосклерозу.

Окрім основної гіполіпідемічної дії у цих препаратів виявлено ряд інших властивостей: вони виявляють судинорозширювальну, антиішемічну, антитромбогенну, протизапальну та імуносупресивну дію.

Застосування статинів (ловастатин, симвастатин, правастатин) у звичайних дозах сприяє зменшенню екстремії білка з сечею, стабілізації ШКФ, збільшенню вмісту альбуміну сироватки.

Використання гіпотензивних препаратів з антиатерогенною дією (антагоністи кальцію, периферійні альфа-блокатори, іАПФ) позитивно впливає на порушення ліпідного обміну у хворих з НС.

АГ є важливим чинником формування ХНН. Своєчасне і адекватне лікування системної АГ сповільнює прогресування ХГН, сприяє продовженню тривалості життя хворих, запобігає ураженню органів-мішеней.

Усі класи антигіпертензивних препаратів, знижуючи АТ, зменшують ступінь ураження нирок. Однак застосування іАПФ більшою мірою зменшує макро- та мікроальбумінурію, уповільнює прогресування ниркової дисфункції та покращує виживання хворих на ГН у стадії АГ. За останні роки аналогічні дані отримано для АРА II. Наявність таких переконливих доказів дозволила визначити іАПФ та АРА II, як препарати вибору для хворих на ГН з АГ.

Особливо слід підкреслити, що при призначенні антигіпертензивної терапії і зниженні АТ протягом перших 2-3 місяців може спостерігатися транзиторне зниження гломерулярної фільтрації і незначне підвищення рівня креатиніну. У таких випадках необхідно ретельно моніторувати ці показники, не відмінюючи лікування. У більшості хворих через деякий час функціональний стан нирок покращується. У пацієнтів з прогресуючим

погіршенням функції нирок на фоні антигіпертензивної терапії, особливо при застосуванні ІАПФ і АРА II, слід підозрювати стеноз ниркової артерії.

При виникненні НН перевагу слід віддавати препаратам, які виводяться не нирками, або для яких екскреція з нирками мінімальна. Дозу усіх ліків необхідно зменшити. Препарати, які блокують активність РААС, слід призначати під контролем рівня калію у сироватці. При рівні креатиніну понад 220 мкмоль/л тіазидові діуретики будуть неефективними, а калійзберігаючі діуретики – протипоказані.

Суворий контроль АТ дозволяє не тільки загальмувати темп зниження функції нирок, але і зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, які зустрічаються у хворих на ХНН значно частіше, ніж у загальній популяції.

Сьогодні вважається, що дигідропіридинові антагоністи кальцію ефективно знижуючи АТ, можуть викликати збільшення протеїнурії через їх властивості знижувати тонус привідної артеріоли. Внаслідок цього клубочки стають беззахисними перед гемодинамічним ударом в умовах високого системного АТ. Таким чином, при призначенні дигідропіридинових антагоністів кальцію для того, щоб запобігти негативній дії системного АТ на клубочки, необхідно досягнути зниження систолічного АТ приблизно до 110 мм рт.ст., що надто важко, а можливо, і небажано у хворих з НН.

Негідропіридинові антагоністи кальцію – дилтиазем і верапаміл, на відміну від дигідропіридинових, мають нефропротективні властивості, які проявляються в здатності зменшувати тонус еферентної артерії, знижувати внутрішньоклубочкову гіпертензію, протеїнурію. До позитивних ефектів негідропіридинових антагоністів кальцію відносять також пригнічення проліферації мезангія і запобігання фіброзу клубочків і інтерстиція. Негідропіридинові антагоністи кальцію знижують проникність ГБМ, особливо стосовно крупних молекул.

В останні роки з'явилися нові антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, які мають більш виражену позитивну дію на внутрішньониркову гемодинаміку, ніж препарати першого і другого покоління. Це лерканідипін, манідипін, нівадипін. На відміну від інших дигідропіридинових похідних, дані препарати знижують АТ, не проявляючи негативний вплив на внутрішньоклубочковий тиск. Вони знижують в однаковій мірі тонус еферентної та аферентної артеріол, що заважає підвищенню гідростатичного тиску в капілярах клубочків.

Тестовий контроль з нефрології

Виберіть у кожному випадку одну правильну відповідь.

1. Яка група лікарських препаратів є високоефективною при хворобі мінімальних змін:

- A. Глюкокортикоїдні гормони.
- B. Цитостатики антиметаболічної дії.
- C. Алкілюючі цитостатики.
- D. 4-амінохінолінові препарати.
- E. Нестероїдні протизапальні препарати.

2. Які з перелічених груп діуретиків мають ототоксичну дію:

- A. Петльові діуретики.
- B. Тіазидові діуретики.
- C. Інгібітори карбоангідрази.
- D. Калійзберігаючі діуретики.
- E. Осмотичні діуретики.

3. В патогенезі нефротичного синдрому головним є:

- A. Ураження каналців ендogenousними токсинами.
- B. Запалення інтерстицію нирки, яке викликано інфекційними агентами.
- C. Ураження клубочків імунними комплексами та антитілами до базальної мембрани.
- D. Все з наведеного.

Е. Жодне з наведеного.

4. Які фактори призводять до розвитку набряків при нефротичному синдромі:

А. Гіперальдостеронізм.

В. Гіпо- та диспротеїнемія.

С. Зниження продукції білка в печінці.

Д. Все з наведеного.

Е. Жодне з наведеного.

5. Головна причина диспротеїнемії при нефротичному синдромі - це:

А. Селективна протеїнурія.

В. Підвищення катаболізму білка.

С. Порушення всмоктування білків у кишечнику.

Д. Гіперліпідемія.

Е. Гіпоонкія.

6. Який білок переважає в сечі при нефротичному синдромі:

А. Альбумін.

В. А₁-глобулін.

С. А₂-глобулін.

Д. В-глобулін.

Е. γ-глобулін.

7. Вкажіть можливі ускладнення нефротичного синдрому незалежно від його генезу:

А. Тромбоз ниркових вен.

В. Порушення метаболізму ліпідів.

С. Гіповолемічний шок.

Д. Інтеркурентні інфекції.

Е. Все перелічене.

8. Яке із перелікованих захворювань є найімовірнішою причиною НС:

А. Гломерулонефрит.

В. Тромбоз ниркових вен.

- C. Вовчаковий нефрит.
- D. Діабетична нефропатія.
- E. Полікістоз нирок.

9. Яка злоякісна пухлина найчастіше ускладнюється амілоїдозом:

- A. Рак шлунку.
- B. Рак матки.
- C. Рак нирки.
- D. Рак товстого кишечника
- E. Нехджкинські лімфоми.

10. Які з перелікованих ознак не є характерними для хвороби мінімальних змін:

- A. Селективна протеїнурія.
- B. Переважний розвиток у дітей.
- C. Артеріальна гіпертензія.
- D. Раптовий початок.
- E. Сприятливий прогноз.

11. Який із пропонованих критеріїв є найважливішим для діагностики нефротичного синдрому:

- A. набряки.
- B. Сироватковий альбумін нижче 30г/л.
- C. Добова протеїнурія більше 3,5г.
- D. Гіперхолестерінемія.
- E. Гіперкоагуляція.

12. Яке з перелікованих стверджень не характерно для мембранозного ГН:

- A. В момент виявлення захворювання більшість пацієнтів старіше 40 років.
- B. Переважають чоловіки.
- C. Захворювання починається поволі, непомітно.
- D. Рівень комплемента нормальний.

- Е. Часто зустрічається макрогематурія.
13. До побічних ефектів цитостатиків відносяться наступні стани, крім:
- А. Лейкопенія.
 - В. Агранулоцитоз.
 - С. Інфекційні ускладнення.
 - Д. Оліго-азоспермія.
 - Е. Цукровий діабет.
14. Хронічний гломерулонефрит може маніфестувати:
- А. Гостро-нефритичним синдромом.
 - В. Нефротичним синдромом.
 - С. Гостро нефритичним синдромом з протеїнурією нефротичного рівня.
 - Д. Персистуючою безсимптомною протеїнурією з або без гематурії.
 - Е. Усіма перелікованими синдромами.
15. Який засіб доцільно застосовувати для лікування діабетичної нефропатії:
- А. Глюкокортикоїди.
 - В. Інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента.
 - С. Цитостатики.
 - Д. Високобілкова дієта.
 - Е. Курантіл.
16. Яке ствердження щодо діабетичної нефропатії є неправильним:
- А. Розвивається тільки у хворих на ЦД I типу.
 - В. Розвивається у хворих на ЦД I і II типу.
 - С. Протікає з АГ.
 - Д. Характеризується зростаючою протеїнурією.
 - Е. Характеризується нефротичним синдромом.
17. Як ствердження щодо нефротичного кризу є неправильним:
- А. Розвивається при нефротичному синдромі з критично низким рівнем альбуміну крові.

- V. Характеризується появою бешихоподібної еритеми.
- C. Супроводжується перитоноподібними симптомами.
- D. Супроводжується лихоманкою.
- E. Супроводжується різким підвищенням АТ.

18. Яке ускладнення є типовим для нефротичного синдрому:

- A. Ішемічний інсульт.
- B. Гіповолемічний шок.
- C. Флеботромбоз.
- D. Лівошлуночкова недостатність
- E. Пневмонія.

19. Яке ускладнення можна очікувати у хворого з нефритичним синдромом:

- A. набряк легенів.
- B. набряк головного мозку.
- C. Розвиток хронічної ниркової недостатності.
- D. Вірно A,B.
- E. Вірно A,B,C.

20. Що є найчастішим кінцем амілоїдозу:

- A. Злоякісна гіпертензія.
- B. Хронічна ниркова недостатність.
- C. Серцева недостатність.
- D. Геморагічний інсульт.
- E. Інфаркт міокарду.

21. Яке ствердження щодо ІgА-нефриту є не правильним:

- A. У більшості хворих відмічається НС.
- B. Найчастішим клінічним проявом є безсимптомна гематурія.
- C. Частіше хворіють хлопчики і чоловіки.
- D. Існує тісний зв'язок з респіраторною інфекцією.
- E. Патогномонічні депозити ІgА в мезангії клубочків.

22. Вкажіть, який симптом не має відношення до НС:

- A. Протеїнурія більше 3,5 г/добу.
- B. АГ.
- C. Гіперхолестеринемія.
- D. Гіпоальбумінемія.
- E. набряки.

23. В яких вікових групах найчастіше зустрічається хвороба мінімальних змін:

- A. До 10 років.
- B. Від 10 до 20 років.
- C. Від 20 до 30 років.
- D. Від 30 до 40 років.
- E. Після 40 років.

24. Мембранозна нефропатія відрізняється від хвороби мінімальних змін по всім наступним, крім однієї, ознакам:

- A. Частіше сполучається з АГ.
- B. Гірше піддається лікуванню КС.
- C. Частіше уражає пацієнтів старших вікових груп.
- D. Уже на ранніх стадіях проявляється НС.
- E. Характеризується поступовим, але прогресуючим погіршенням

функції нирок.

25. Під селективною протеїнурією розуміють виявлення в сечі білків:

- A. Відносна молекулярна маса більше 85000.
- B. Міоглобін.
- C. Переважно глобулінів.
- D. Переважно альбумінів.
- E. Всіх білків плазми крові.

26. Які фактори призводять до розвитку набряків при нефритичному синдромі:

A. Зниження чутливості до натрійуретичних факторів і підвищення активності до альдостерону.

- В. Гіпо- та диспротеїнемія.
- С. Підвищення активності антидиуретичного гормону.
- Д. Все з наведеного.
- Е. Жодне з наведеного.

27. Вкажіть, який симптом не має відношення до нефритичного синдрому:

- А. Протеїнурія 1-2 г/добу.
- В. АГ.
- С. Гематурія.
- Д. Гіпоальбумінемія.
- Е. набряки.

28. Яке із перелікованих захворювань найчастіше ускладнюється вторинним амілоїдозом:

- А. СЧВ.
- В. Акілозуючий сподилоартрит.
- С. Псориатичний артрит.
- Д. Вузликовий поліартеріїт.
- Е. Ревматоїдний артрит.

29. Назвіть лабораторний показник, який свідчить про важкість перебігу НС.

- А. Селективна протеїнурія.
- В. Неселективна протеїнурія.
- С. Активні лейкоцити в сечі.
- Д. Гематурія.
- Е. Гіалінові циліндри.

30. Які фактори призводять до розвитку набряків при нефротичному синдромі:

- А. Гіперальдостеронізм.
- В. Гіпо- та диспротеїнемія.
- С. Зниження продукції білка в печінці.

D. Все з наведеного.

E. Жодне з наведеного.

Еталони відповідей до тестових завдань з нефрології

№ тестового завдання	Вірна відповідь	№ тестового завдання	Вірна відповідь	№ тестового завдання	Вірна відповідь	№ тестового завдання	Вірна відповідь
1	A	9	C	17	E	25	D
2	A	10	C	18	B	26	E
3		11	B	19	D	27	D
4	D	12	E	20	B	28	E
5	A	13	E	21	A	29	B
6	A	14	E	22	B	30	D
7	E	15	B	23	A		
8	A	16	A	24	E		

Клінічні задачі з нефрології

Виберіть у кожному випадку одну правильну відповідь.

1. У хворого М., 22 років, визначається анасарка з накопиченням рідини у плевральній та черевній порожнинах, зменшення сечі за добу до 100 мл, протеїнурія - 8 г/добу. Який імовірний синдром розвинувся у цього хворого:

- A. Нефритичний.
- B. Нефротичний.
- C. набряковий.
- D. Серцева недостатність.
- E. Гостра ниркова недостатність.

2. У хворого Н., 64 років, який впродовж багатьох років страждає на ХОЗЛ з бронхоектазами, з'явилися набряки, висока протеїнурія, помірне збільшення печінки і селезінки. Який з наведених методів є найінформативнішим для верифікації діагнозу ниркового ураження:

- A. УЗД нирок.
- B. Екскреторна урографія.

- C. Сцинтиграфія.
- D. Нефробиопсія.
- E. Ниркова ангіографія.

3. У 54-річної хворої на ревматоїдний артрит з'явилися набряки, висока протеїнурія, зниження АТ до 90/60 мм рт. ст. Який вірогідний тип ураження нирок має місце у цієї хворої:

- A. Гломерулонефрит.
- B. Пієлонефрит.
- C. Вторинний амілоїдоз нирок.
- D. Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит.
- E. Подагрична нефропатія.

4. У 23-річного хворого, який страждає на остеомієліт кісток таза, з'явилися набряки, асцит, гідроторакс. При обстеженні виявлені нефротичний синдром, гепатоспленомегалія; в крові тромбоцитоз - 868 000, значно підвищений рівень фібриногену. Назвіть найімовірніший діагноз:

- A. Хронічний гломерулонефрит.
- B. Декомпенсований цироз печінки.
- C. Гепаторенальний синдром.
- D. Вторинний амілоїдоз з ураженням нирок.
- E. Хронічна мієлоїдна лейкемія.

5. 50-річна жінка скаржеться на сильну біль у хребті, значну слабкість. Лабораторні дослідження: гемоглобін-65г/л, протеїнурія-3,0 г/добу, альбумін сироватки крові-43 г/л. Найімовірніший діаноз:

- A. Хронічний ГН в стадії уремії.
- B. Мієломна хвороба.
- C. Вторинний амілоїдоз з ураженням нирок.
- D. Хронічний пієлонефрит.
- E. Полікістоз нирок.

6. 28-річна жінка, яка хворіє на системний червоний вовчак з ураженням нирок (нефротичний синдром), приймає протягом 3 тижнів 60 мг

преднізолону на добу. Яке із наведених змін є найможливішим ускладненням призначеної терапії:

- A. Гіперглікемія.
- B. Ерітема на щоках.
- C. Синдром Рейно.
- D. Тромбоцитопенія.
- E. Зниження вмісту альбуміну в крові.

7. Хвора Б., 20 років, з 12-тижневою вагітністю скаржиться на нудоту, блювоту, головний біль. Захворіла через тиждень після вірусної інфекції. При огляді: набряки на гомілках. У сечі: протеїнурія-3,3г/л, мікрогематурія, еритроцитарні циліндри. Що з перерахованого є найобґрунтованішим діагнозом:

- A. Ранній токсикоз вагітних.
- B. Гестаційний пієлонефрит.
- C. Гострий гломерулонефрит.
- D. Амілоїдоз нирок..
- E. Хронічний гломерулонефрит, загострення.

8. У хворої Т., 45 років, яка впродовж 8 років лікується з приводу фіброзно-кавернозного туберкульозу легень, два місяця тому з'явилися набряки нижніх кінцівок, діарея. В аналізі сечі протеїнурія-3,5 г/л, лейкоцитурія 10-12, мікрогематурія, гіалинові циліндри 3-4 у полі зору. Який найвірогідніший діагноз:

- A. Амілоїдоз нирок.
- B. Хронічний гломерулонефрит.
- C. Гострий гломерулонефрит.
- D. Туберкульоз нирок.
- E. Гострий пієлонефрит.

9. У хворого Х., 32 років є ознаки хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом. Які зміни лабораторних показників можна очікувати в даному випадку:

- A. Дизелектролітемія.
- B. Гіперхолестеринемія.
- C. Бактеріурія.
- D. Гіпокоагуляція.
- E. Гіперпротеїнемія.

10. Хвора Г., 22 років, скаржиться на підвищення температури тіла до 38⁰С, біль у суглобах, набряки на обличчі, ногах, папульозні висипання на щоках. Лабораторні дослідження: Нв-96г/л, ШОЕ-55мм/год; протеїнурія–3,5г/л, мікрогематурія. Що може підтвердити діагноз:

- A. Збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів.
- B. Антитіла до дволанцюгової ДНК.
- C. Зменшення вмісту IgM.
- D. Зменшення кількості В-лімфоцитів.
- E. Збільшення ШОЕ.

11. Хвора З., 67 років, скаржиться на біль в кістках, зниження апетиту, схуднення. При обстеженні: нормохромна анемія, ШОЕ-55 мм/год, загальний протеїн-130 г/л, протеїнурія-3 г/л. Яка найімовірніша причина такого стану:

- A. Хронічний гломерулонефрит.
- B. Хронічний пієлонефрит.
- C. Рак нирки.
- D. Мієломна нефропатія.
- E. Туберкульоз нирки.

12. 26-річний пацієнт скаржиться на масивні набряки, зменшення кількості сечі. Хворіє протягом тижня після переохолодження. Добова кількість сечі дорівнює 400 мл, ШОЕ-35 мм/год., протеїнурія-4,3 г/л, мікрогематурія. Які зміни лабораторних показників можна очікувати:

- A. Гіпоальбумінемія.

- В. Підвищення вмісту холестерину крові.
- С. Зниження загального протеїну.
- Д. Еритроцитарні циліндри в сечі.
- Е. Усе перелічене.

13. У 75-річного хворого, який скаржиться на схуднення, загальну слабкість, при обстеженні діагностовано рак товстого кишечника. В аналізі крові - значна гіпохромна анемія, в сечі - протеїнурія-4,5 г/добу, мікрогематурія. Яка найімовірніша причина розвитку патології нирок:

- А. Хронічний пієлонефрит.
- В. Паранеопластична нефропатія.
- С. Сечо-кам'яна хвороба.
- Д. Туберкульоз нирок.
- Е. Міломна нефропатія.

14. У хворого М., 26 років, з анасаркою, діагностовано хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом, який верифіковано біопсією нирок. Ураження якої структури нирок є первинним у даному випадку:

- А. Клубочка.
- В. Канальця.
- С. Ниркових артерій.
- Д. Інтерстиціальної тканини.
- Е. Чашочок і миски.

15. Хвора Н., 69 років, скаржиться на осалгії, зниження апетиту, субфебрильну температуру тіла. При лабораторному обстеженні: нормохромна анемія, ШОЕ-65 мм/год, протеїнурія-3,0 г/л, загальний білок-105 г/л. Основною причиною протеїнурії "переповнення" є:

- А. Підвищення проникності базальної мембрани клубочків.
- В. Нездатність канальців нирки реабсорбувати білок.
- С. Підвищення вмісту в плазмі крові низькомолекулярного білка.
- Д. Збільшення розмірів "пор" ендотелія капілярів клубочків.
- Е. Втрата негативного заряду базальної мембрани.

16. Пацієнт 16 років скаржиться на масивні набряки, зменшення кількості сечі. Хворіє протягом двох тижнів. Добова кількість сечі 400,0. В аналізі крові – ШОЕ-25 мм/год., в аналізі сечі–білок-4,0 г/л, еритроцити–10-15, лейкоцити – 2-3, циліндри еритроцитарні - 1-2 в полі зору. Укажіть, які зміни можна отримати при дослідженні сечі:

- A. Макрогематурія.
- B. Лейкоцитурія.
- C. Низька протеїнурія.
- D. Піурія.
- E. Протеїнурія нефротичного рівня.

17. Хворий 17-ти років, скаржиться на розповсюджені набряки, які з'явилися 3 тижні тому. Півроку тому лікувався в інфекційному відділенні з приводу інфекційного гепатиту В. Об'єктивно: шкірний покрив блідий, обличчя одутле, на гомілках набряки, печінка не збільшена. Добовий діурез-0,6 л. Аналіз сечі: питома вага-1020, білок-4,4 г/л, вилужені E - 8-10 у полі зору; загальний білок крові-52 г/л, альбумін–25 г/л. Яким є найімовірніший механізм розвитку набряків:

- A. Гіпопротеїнемія, пов'язана з порушенням синтезу альбуміну.
- B. Гіпопротеїнемія, пов'язана з утратою білка.
- C. Гіперальдостеронізм.
- D. Все з наведеного.
- E. Жодне з наведеного.

18. 27-річна жінка, яка хворіє на діабет I типу впродовж 18 років, має ознаки діабетичної нефропатії з нефротичним синдромом. За останній рік цукор крові став нижчим, що потребує меншої дози інсуліну. Креатинін крові-400 мкмоль/л, ШКФ-20мл/хв. Назвіть причину зниження потреби в інсуліні у хворій:

- A. Зниження інактивації інсуліну печінкою.
- B. Збільшення проникності для глюкози.
- C. Зниження активності інсулінази.

D. Вірно А, В.

E. Все перераховане.

19. Хворий М., 65 років, скаржиться на біль в кістках, субфебрильну температуру тіла, схуднення. В загальному аналізі крові: значна нормохромна анемія, ШОЕ-60 мм/год; в загальному аналізі сечі: протеїнурія - 3,9 г/л. Які зміни протеїнограми крові можна очікувати у даному випадку:

A. Наявність додаткової фракції (M-фракції).

B. Гіпоальбумінемію.

C. Гіпер-альфа-2-глобулінемію.

D. Гіпер-гама-глобулінемію.

E. Гіпопротеїнемію.

20. Хвора А., 72 років, скаржиться на відразу до м'яса, утрату ваги на 14 кг за півроку, задишку. При огляді: шкірний покрив блідий, набряки на гомілках, зліва над ключицею пальпується збільшений, малорухомий, щільний лімфовузел. Загальний аналіз крові: E- $2,5^{12}$ /л, Hb-78 г/л, Л- $3,8 \cdot 10^9$ /л, зсув лейкоцитарної формули вліво, T- $460 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ-55 мм/год.; в аналізі сечі: протеїнурія – 5,0 г/л, мікрогематурія. Про який стан нирок необхідно думати:

A. Мієломна нефропатія.

B. Паранеопластична нефропатія.

C. Хронічний гломерулонефрит.

D. Первинний амілоїдоз.

E. Рак нирки.

Еталони відповідей до клінічних задач з нефрології

№ тестового завдання	Вірна відповідь
1	A
2	D
3	C
4	D
5	B

№ тестового завдання	Вірна відповідь
6	A
7	E
8	A
9	B
10	B

№ тестового завдання	Вірна відповідь
11	D
12	E
13	B
14	A
15	C

№ тестового завдання	Вірна відповідь
16	E
17	D
18	E
19	A
20	B

Предметний покажчик

Гострий гломерулонефит

Вовчаковий гломерулонефрит

Вторинний амілоїдоз

Діабетична нефропатія

Мієломна нефропатія

Множинна мієлома

Нефритичний синдром

Нефротичний синдром

Паранеопластична нефропатія

Первинний амілоїдоз

Хронічні гломерулонефрити

Використована література

Аткинс Роберт С. Диабетическая почка: действуй сейчас или заплатишь потом / Аткинс Роберт С., Циммет Пауль // Нефрология и диализ. - 2009. – Т.11, № 4. – С. 272-275.

Багров Я.Ю. Генерализованные отеки. Патогенез и лечение / Я.Ю. Багров, Н.Б Манусова // Нефрология и диализ - 2011. – Т. 13, № 4. - С. 388-395.

Бакалюк О.Й. Нефрологія для сімейного лікаря. /О.Й. Бакалюк – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. - 440 с.

Батюшин М.М. Паранеопластический синдром / М.М. Батюшин, В.П.Терентьев, Е.З. Газанов. – Ростов- на – Дону: Рост ГМУ, 2003. – С.45.

Батюшин М.М. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу. / М.М. Батюшин - Элиста: «Джангар», 2007. - 168 с.

Березовский А.Е. Современные подходы к лечению диабетической нефропатии / А.Е. Березовский // Врач. практика. – 2006. - №5. – С.86-90.

Бокарев И.Н. Мочевой синдром. Учебное пособие. / И.Н. Бокарев, Т.В. Козлова, В.Ю. Шило – М.: Мед. информ. агенство, 2009. 149 с.

Вознесенская Т.С. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений (почки), фокально-сегментарном гломерулосклерозе и фокальном мезангиопролиферативном гломерулонефрите / Т.С. Вознесенская, Т.В. Сергеева // Терапевтический арх. – 2002. – Т.74, №6. – С. 31-33.

Волкова Н.И. Спорные вопросы диабетической нефропатии (ЧастьII) /Н.И. Волкова, М.И. Антоненко // Клиническая нефрология. - 2011 - №3. – С. 75-78.

Горчакова С.В. Современные представления о патогенезе миеломной нефропатии / С.В. Горчакова, И.Г. Рехтина // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 4. – С. 20-24.

Грене Г.-Й. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: определение, классификация, патофизиология, генетические формы / Г.-Й. Грене, Е. Кисс // Нефрология. - 2007. – Т. 11, № 2. - С. 88-93.

Грене Г.-Й. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: болезнь минимальных изменений, ФСГК, мембранозный гломерулонефрит / Г.-Й. Грене, Е. Кисс // Нефрология. - 2007. – Т. 11, № 4. - С. 88-94.

Дедов И.И. Сахарный диабет хроническая болезнь почек / И.И. Дедов, М.В. Шестакова - М.: Мед. информ. агенство. 2009. 484 с.

Дудар І.А. Дисліпідемія при гломерулонефриті (нефротичний синдром) та значення для прогресування захворювань нирок / І.А. Дудар // Врач. практика. - 2000. - № 2. - С. 13-20.

Дудар І.О. Досвід лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом без морфологічної верифікації / І.О. Дудар, М.О. Величко, В.І. Хіміч, Л.М. Вінникова // Укр. ж. нефрології та діалізу. - 2005. - №3(6). – С. 46-51.

Думан В.Л. Терапевтический эффект циклофосамида у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / В.Л. Думан // Тер. архив. - 2002. - № 6. - С. 39-41.

Дядик А.И. Ig-нефропатия: обзор литературы и собственные данные, сообщение I / А.И. Дядик, И.В. Василенко, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2009. - №1(21). – С. 67-73.

Дядик А.И. Ig-нефропатия: обзор литературы и собственные данные. Сообщение II / А.И. Дядик, И.В. Василенко, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2009. - №2 (22). – С. 52-57.

Дядик А.И. Острый постинфекционный гломерулонефрит / А.И. Дядик, А.Э. Багрий // Новости медицины и фармации. - 2010. - №2 (307). – С. 14-15.

Дядик А.И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике / А.И. Дядик, А.Э. Багрий // Новости медицины и фармации. - 2010. - №6 (312). – С. 16-17.

Дядик А.И. Диабетическая нефропатия. Сообщение 1 / А.И. Дядик, А.Э. Багрий, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2010. - №3 (31). – С. 61-67.

Дядик А.И. Диабетическая нефропатия. Сообщение 11/ А.И. Дядик, А.Э. Багрий, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №1 (29). – С. 51-58.

Дядик А.И. Волчаночный гломерулонефрит Сообщение 1 / А.И. Дядик, А.Э. Багрий, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №3 (31). – С. 61-67.

Дядик А.И. Волчаночный гломерулонефрит Сообщение 11/ А.И. Дядик, А.Э. Багрий, Е.А. Дядик [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №4 (32). – С. 74-80.

Елисеева Л.Н. Нефротический синдром в дебюте злокачественных новообразований / Л.Н. Елисеева, В.П. Куринная, С.П. Оранская, Е.В. Болотова // Нефрология. – 2005. – Т.9, №2. – С. 121-122.

Ермоленко В.М. Ингибция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропротекция / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова, А.Ю. Николаев // Нефрология. – 2011. – Т.15, №2. – С. 30-42.

Захарова Е.В. Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз и лечение / Е.В. Захарова // Леч. врач. – 2004. - №3. – С. 60-64.

Захарова Е.В. Поражение почек при лимфопролиферативных заболеваниях / Е.В. Захарова, О.В. Столяревич, О.В. Виноградова [та ін.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, №2. – С. 68-93.

Захарова Е.В. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита / Е.В. Захарова, Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12, №2. – С. 126-141.

Захарова Е.В. Применение ритуксимаба при идиопатическом гломерулонефрите и системных заболеваниях с поражением почек / Е.В. Захарова // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12, №3. – С. 174-178.

Игнатенко Г.А. Діагностичне значення протеїнурії в терапевтичній практиці / Г.А. Игнатенко, В.Ю. Ніколенко, І. В. Муххін // Лаб. діагностика. – 2002. - №2. – С. 15-19.

Игнатова М.С. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / М.С. Игнатова, О.В. Шатохина – М.: МИА. – 2009. – 287 с.

Ким И.Г. Опыт применения микофеналата натрия при трансплантации почки / И.Г. Ким, Е.С. Столяревич, Р.Н. Ведерникова [та ін.] // Нефрология и диализ // 2010. – Т. 12, №2. – С. 106-110.

Клінічна нефрологія (навчальний посібник) / За ред. Пиріга Л. А. - К.: Здоров'я, 2004. - 526 с.

Клиническая гематология / Под ред. проф. Романовой А.Ф. – К.: Медицина, 2006. – 454 с.

Козловская Л.В. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях / Л.В. Козловская, С.К. Туганбекова, Т.З Сейсембеков. [и др.] // Нефрология и диализ. - 2002. - № 2. - С. 76-81.

Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина / Л.В. Козловская // Клин. нефрология. - 2010. - №3. – С. 56-61.

Козловская Л.В. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога / Л.В. Козловская // Клин. нефрология. - 2011. - №1. – С. 15-22.

Краснова Т.Н. Особенности течения и лечения нефротического синдрома у больных гломерулонефритов. Москва- 2003, 40 с.

Крис А.О'Каллагхан. Наглядная нефрология / Крис А.О'Каллагхан. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 127 с.

Ліскунова Л.О. Лікування набряків у пацієнтів з нефротичним синдромом / Л.О. Ліскунова, М. Кулизький //Український ж. нефрології та діалізу. – 2007. - №4. (?)– С. 67-72.

Ліскунова Л.О. Клінічна та морфологічна характеристика пацієнтів з первинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом / Л.О. Ліскунова // Український ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №1(29). – С. 41-46.

Ліскунова Л.О. Лікування пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС: досвід одного центру / Л.О. Ліскунова // Український ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №2(30) . – С. 36-43.

Ліскунова Л.О. Лікування набряків у пацієнтів з нефротичним синдромом // Український ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №2(30). – С. 36-43.

Лобода О.М. Прогресування діабетичної хвороби нирок: клінічні та імунологічні аспекти // О.М. Лобода, Ш.О. Дудар, В.В. Дріяньська [та ін.] // Український ж. нефрології та діалізу. – 2009. - №4(24). – С. 8-17.

Нефрология. Неотложные состояния. Учебный посібник / под ред. Н.А. Мухина // М.: ЕКСМО, 2010. – 283 с.

Мухин И.В. Нефротический синдром в практике врача-интерниста / И.В. Мухин, Г.А. Игнатенко // Врач. практика. - 2004. - № 2. - С. 21-27.

Мухин І.В. Діагностичне значення протеїнурії / І.В. Мухин // Український ж. нефрології та діалізу. – 2009. - №1(21). – С. 63-67.

Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции Сообщение 1 / И.В. Мухин, О.В. Морозенко // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. - 3(15). – С. 45-49.

Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции Сообщение 2 / И.В. Мухин, М.В. Грушина, О.В. Морозенко // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2008. - 2(18). – С. 28-33.

Мухин Н.А. Возможности лечения стероидорезистентного хронического гломерулонефрита нефротического типа / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Е.М. Шилов и др. // Врач. – 2005. - №6. – С. 23-26.

Мухин Н.А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов, Л.В. Козловская // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. - 383с.

Мухин Н.А. Отечный синдром: современное понимание проблемы / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Врач. – 2008. - №6. – С. 7-12.

Мухин Н.А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П.Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. - 2009. - №1. – С. 5-9.

Настаушева Т.Л. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии / Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникрва, А.П. Швырев [та ін.] // Нефрология. – 2011. - Т.15, №2 – С. 70-76.

Наушабаева А.Е. Фокально-сегментарный гломерулосклероз / А.Е. Наушабаева, А.Б. Канатбаева, С.А. Диканбаева // Нефрология и диализ. - 2008. – Т.10, № 1. – С. 15-20.

Непомнящий В.М. Клінічна патологія в нефрології: мембранопроліферативний гломерулонефрит / В.М. Непомнящий // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2004. - №2. – С. 45-50.

Непомнящий В.М. Амілоїдоз нирок: патогенез та морфологічна характеристика / В.М. Непомнящий // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2004. - №2. – С. 61-67.

Непомнящий В.Н. Патоморфологія люпус-нефрита / В.Н. Непомнящий // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2007. - № 3(15). – С. 49-59.

Непомнящий В.М. Патоморфологія анти-ГБМ-гломерулонефрита / В.М. Непомнящий // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2009. - № 1(21). – С. 47-55.

Нефрология / Под. ред. Е.М. Шилова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
- 688 с.

Нефрология/ Под. Ред. Ю.И. Гринштейна, М. М Петровой. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 174 с.

Нефротический синдром / под ред. С.И. Рябова. – С-Пбург: «Гиппократ», 1992. – 344 с.

Николаев А.Ю. Место блокаторов РААС в нефропротекторной стратегии при хронической болезни почек / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко // Нефрология и диализ // 20010. – Т.12, №1. – С. 8-12.

Николаев А.Ю. Проблемы иммунодепрессивной терапии гломерулонефритов / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко, Е.В. Захарова // Нефрология и диализ // 2008. – Т.10, №1. – С. 24-29.

Основи нефрології / За ред. М.О. Колесника. – Київ, 2010 - 380 с.

Овчаренко С.И. Превичный идиопатический AL-амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение / С.И. Овчаренко, Е.А. Сон, Е.А. Окишева // Consilium Medicum. – 2007. –Т.9. - №11.

Петросян Э.К. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома /Э.К. Петросян // Нефрология и диализ // 2006. – Т.8, №2. – С. 112-121.

Рамеев. В. В. Лечение амилоидоза / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, И.А. Саркисова // Врач. - 2007. - №6. – С. 38-41.

Ребров Б.А. Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии / Б.А. Ребров, Е.А. Бондарева // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2009. - №4 (24). – С. 41-47.

Ребров Б.А. Современные подходы к лечению миеломной нефропатии / Б.А. Ребров, О.А. Строило, О.А. Реброва [та інші] // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2010. - №1 (25). – С. 27-33.

Ребров Б.А. Поражение почек при сахарном диабете / Б.А. Ребров // Новости медицины и фармации. – 2011. - №8(362). – с.13-14.

Романов В.П. Паранеопластическая мембранозная нефропатия / В.П. Романов, С.А. Клопоцкий // Клин. мед. – 2006. - №6. – С. 59-61.

Руководство по нефрологии / Под. ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренса. - М.: Медицина, 2000. – 485 с.

Руководство по нефрологии / Под. ред. проф. А.И. Дядыка и проф. Е.А. Дядык. – К.: Четверта хвиля», 2011. – 598 с.

Саркисова И.А. Особенности течения АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом / И.А. Саркисова, В.В. Рамеев, В.А. Варшавский [та інші] // Тер. архив. - 2006. – Т.78, № 5. - С. 31-36.

Семидоцкая Ж.Д. Диабетическая нефропатия: патогенез, клиника, прогноз / Ж.Д. Семидоцкая, Л.А. Перерва // Межд. мед ж. - 2004. – Т.10, №2. – С. 99-102.

Семидоцкая Ж.Д. Проблемы прогрессирования диабетической нефропатии / Ж.Д. Семидоцкая // Врач. практика. -2006. - №2. – С. 36-42.

Синяченко О.В. Современное лечение АА-амилоидоза почек / О.В. Синяченко, Т.Б. Бевзенко // Укр. ж. нефрології та діалізу. – 2011. - №3 (31) – С. 47-53.

Сіренко Ю.М. Нові можливості визначення мікроальбумінурії в клінічній практиці / Ю.М. Сіренко //Артериальная гипертензия. - 2010. - №3(11). – С. 55-58.

Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции, классификация/ А.В.Смирнов В.А. Добронравов Г.Г. Каюков А.М. Есаян // Нефрология. – 2007. – Т11, №4. – С. 7-17.

Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 9-19.

Снісар Л.М. Аналіз безпосередніх результатів лікування хворих на мезангіопроліферативний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / Л.М. Снісар // Укр. мед. ж. – 2008.- №3. – С. 9-14.

Совместные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации по ведению волчаночного нефрита у взрослых и детей // Нефрология. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 206-220.

Суворова Г.Ю. Отёчный синдром / Г.Ю. Суворова, А.И. Мартынов // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. - 210 с.

Суханов А.В. Мембранопролиферативный гломерулонефрит 2-го типа (болезнь плотных подоцитов) с быстро прогрессирующим течением / А.В., Суханов, А.Л. Румянцев, А.Н. Цыгин // Нефрология и диализ. - 2003. – Т.5, №4. - С. 399-400.

Флюге Г. Иммуномодулирующая терапия при IgA-нефропатии – обоснование и факты / Г. Флюге, Ф. Эйтнер // Нефрология . – 2009. – Т 13, №1. – С. 21-29.

Шамхалова М.Ш. Поражение почек при сахарном диабете II типа / М.Ш. Шамхалова, И.И. Клефтортова, Н.П. Трубицина [та інші] // Тер. арх. - 2006. – Т.78, №10. – С. 27-33.

Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: возможности ранней диагностики, профилактика и лечение / М.В. Шестакова // Врач. – 2009. - №7. – С. 26-29.

Шилов Е.М. Лечение нефротического синдрома у больных фокально-сегментарным гломерулосклерозом / Е.М. Шилов, Т. Краснова // Врач. – 2008. - №6. – С. 24-27.

Шишкин А.Н. Прогностические критерии и выживаемость у больных вторичным амилоидозом почек / А.Н. Шишкин, Д.Е. Янченко, В.В. Козлов // Нефрология. – 2000. - №4. – С. 15.

Шульга Ю.Д. Нефротический синдром / Ю.Д. Шульга, О.С. Бильченко // Киев; «Здоров'я», 1985. – 110 с.

Рекомендуєма література

