



**Проф. А.Г. Опарін, доц. Ю.І. Двояшкіна,
доц. Л.О. Хоменко, доц. Ю.К. Сікало**

Харківська медична академія післядипломної освіти
Кафедра терапії, ревматології та клінічної фармакології

Гломерулонефрит. Проблеми. Діагностика. Лікування

Гломерулонефрит — одна з найбільш частих причин розвитку хронічної ниркової недостатності. Сучасна еволюція цієї патології полягає у збільшенні латентних та хронічних форм захворювання з більш раннім зниженням ниркових функцій. Також в останні роки відмічається збільшення випадків гломерулонефритів, особливо вірусних, що пов'язано з пандемією коронавірусної інфекції, при якій одним з ускладнень є ураження нирок. Водночас з цим лікарі практичної охорони здоров'я недостатньо обізнані щодо питань діагностики та лікування даної патології.

Приймаючи це до уваги, метою цієї роботи стало представлення та обговорення найбільш актуальних питань, які пов'язані із захворюванням, й, в першу чергу, представлення класифікацій, стандартів діагностики та лікування, а також висвітлення фармакологічних препаратів, що використовуються для лікування гломерулонефритів.

Коротка анатомія нирок

Нирка — парний орган бобоподібної форми. Нирки розташовані в черевній порожнині, в поперековому відділі, по обидва боки хребта. Кожна нирка досягає довжини 10–12 см, ширини 5–6 см, товщина — 4 см. Маса однієї нирки становить 120–200 г.

На розрізі нирок видно, що вони складаються з мозку і коркових речовин різної щільності і кольору; мозкова речовина щільніше кіркового, декілька синювато-червоного кольору, коркова — жовтувато-червоного; ці відмінності залежать від неоднакового наповнення кров'ю. **Мозкова речовина** займає центральну частину органу, коркова — його периферію. Мозкова речовина утворена конусоподібними нирковими **пірамідами**, кількість яких досягає 10–15. **Коркова речовина** має товщину 5 — 7 см, вона як би межує з опуклою підставою пірамід і дає між ними відростки, спрямовані до центру нирки — ниркові **стовпчики**. Верхівки пірамід, зливаючись в 2–3, утворюють нирковий **сосочок**, що виступає в ниркову пазуху (7–8). Кожен сосочок покритий ворон-

коподібною **невеликою нирковою чашкою**. Кілька дрібних ниркових чашок з'єднані у **велику ниркову чашку**; великі ниркові чашечки приєднуються до **ниркових мисок**.

Функціонально найважливішою частиною ниркової тканини є епітеліальні **трубки — сечові ниркові каналці**, які починаються в корковій речовині, де, перекинувшись різними способами, утворюють **звивисті ниркові каналці**. Виходячи за межі коркової речовини в головний мозок, ці каналці йдуть відносно прямо, утворюючи **прямі ниркові каналці**. Останні з'єднуються один з одним групами і впадають в сосочкові ходи, або **збиральні каналці**, які відкриваються на верхівці сосочків.

Кровоносні судини особливо тісно пов'язані з системою ниркових каналців. Кровообігачання нирки забезпечують гілки ниркової артерії, які, розділяючись на дрібні гілки, утворюють капілярну мережу клубочків.

Коли ми говоримо про **гломерулонефрит**, ми маємо на увазі ураження клубочків в першу чергу.

Гломерулонефрит: загальні уявлення

Гломерулонефрит — гетерогенна група генетично обумовлених імуніопосередкованих захворювань, переважно клубочкового апарату нирок, із залученням в патологічний процес всіх ниркових систем, різної клініко-морфологічної картиною, перебігом і наслідками.

Клінічна класифікація гломерулонефритів

Таблиця 1

Гломерулонефрит	Синдром	Фаза	АГ	ХХН
Гострий	Сечовий, нефритичний, нефротичний	Активна, ремісія	1–3 ступень	I–V стадії
Хронічний		Активна, ремісія, загострення		
Швидко прогресуючий			1–3 ступень	I–V стадії

Приклад діагнозу:

- ХХН II ст., мембранозний гломерулонефрит, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія 3 ст., анемія легкого ступеня тяжкості.
- Гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія 2 ст.

Основні критерії хронічної хвороби нирок (ХХН) (встановлюються незалежно від первинного діагнозу):

- Наявність клінічних ознак ураження (пошкодження) нирок більше 3 місяців **або**
- Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) більш ніж на 60 мл / хв незалежно від причини.

Пошкодження нирок характеризується як «патологічний процес або наявність ознак ураження нирок за даними аналізів крові, сечі або методів візуалізації».

Ураження нирок, що триває менше 3 місяців, розцінюється як гострий процес.

Характеристика стадії ХХН

Таблиця 2

Стадія	ШКФ, мл/хв	Креатинін, мкмоль/хв	Рекомендації
I	Більше або до 90	менше 120	Діагностика та лікування основного захворювання, ускладнень; оцінка швидкості його прогресування; застосування нефропротекторів
II	90–60	120–180	
III	60–30	180–350, початкова НН	
IV	30–15	350–530, виражена НН	Діагностика та лікування ускладнень; підготовка до нирково-замісної терапії (НЗТ)
V	менше 15	Більше 530, термінальна НН	НЗТ: гемодіаліз, трансплантація нирки

До 30 років ШКФ становить в середньому 125 мл/хв, потім починає зменшуватися на 1 мл/хв щороку.

Для визначення розрахункової ШКФ використовуються формули, рекомендовані нефрологічними асоціаціями:

1. Формула Cockcroft — Gault:

рШКФ = $(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 810 \times \text{креатинін крові (ммоль / л)}$ або

рШКФ = $(140 \text{ вік, років}) \times \text{маса тіла (кг)} \times (1,23 \text{ для чоловіків або } 1,05 \text{ для жінок}) / \text{креатинін крові (ммоль/л)}$

2. Формула дослідження MDRD:

рШКФ = $186 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок})$, де **рШКФ** — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв/1,73м²); SCr — креатинін сироватки (мг/дл); MDRD є модифікацією дієти при захворюваннях нирок.

Для перетворення креатиніну сироватки з ммоль/л в мг/дл значення в ммоль/л слід помножити на 0,0113.

Розрахунок за формулою Cockcroft — Gault підходить для очікуваного ШКФ 60 мл/хв і більше, формула MDRD більш прийнятна для низьких значень **рШКФ**.

Для педіатричних пацієнтів частіше використовується формула Schwartz: кліренс креатиніну (мл/хв) = $0,0484 \times \text{ріст (см)} / \text{креатинін крові (мкмоль / л)}$;

для дітей до 3 років — коефіцієнт дорівнює 0,0313, для хлопчиків старше 13 років — коефіцієнт дорівнює 0,0616.

Етіологія і патогенез гломерулонефриту

- Основним етіологічним фактором гострого гломерулонефриту (ГН) є стрептокок (захворювання, пов'язані зі стрептококовою інфекцією);
- Також можуть бути віруси та інші інфекційні агенти;
- м/б ГН **неінфекційного походження** — токсична дія (алкоголь), ендогенні антигени (системні захворювання сполучної тканини, онкопатологія), лікарські препарати, укуси тварин і комах, введення вакцин, сироваток.

Ураження нирок виникає внаслідок формування гострого або хронічного імунного запалення внаслідок неадекватної реакції імунної системи людини на вирішальний фактор.

- Тому до моменту зустрічі пацієнта і лікаря етіологічний фактор вже відсутній, зберігається його роль; тому це не має вирішального значення при веденні та лікуванні гломерулонефриту (ГН);

- Включення гуморальних і клітинних ланок аутопідтримки імунного запалення пояснює, чому ГН є неконтрольованим процесом;

- Найчастіше гломерулонефрит викликаний розвитком **імунних комплексів**. Антигени в імунних комплексах можуть бути екзогенними (антигени стрептококів, стафілококів та інших бактерій; антигени вірусу гепатиту В та інших вірусів; чужорідний білок при сироватній хворобі та ін.) або ендогенними;

- Серед екзогенних антигенів найбільше значення мають антигени стрептокока, так як постстрептококовий гломерулонефрит є найчастішим варіантом гострого гломерулонефриту. Антигенами стрептокока є його токсини (стрептолізин, стрептокіназа, гіалуронідаза);

- Антигени, які заносяться в нирку або циркулюють в крові, а потім відкладаються в нирці, викликають утворення відповідних антитіл. Занесений до нирки антиген взаємодіє зі спеціальним циркулюючим антитілом в крові, в результаті чого утворюється місцевий імунний комплекс. Крім того, відбувається відкладення в нирці імунних комплексів, що утворюються в кровотоці;

- Відкладення імунних комплексів викликає активацію системи комплементу в клубочках нирок;

- Комплемент бере участь у захисті організму від бактерій, вірусів, пухлинних клітин, проте при ряді захворювань, включаючи гломерулонефрит, комплемент є гуморальним медіатором запалення;

- Активація комплементу призводить до наступних важливих патогенетичних ефектів:

1. пошкодження базальної мембрани капілярів клубочків;

2. дегрануляція базофілів і тучних клітин з виділенням медіаторів алергії і запалення (гістаміну, лейкотрієнів та ін.);

3. стимуляція вироблення тромбоцитами тромбоксану і серотоніну.

Таким чином, активація системи комплементу, з одного боку, безпосередньо пошкоджує базальні мембрани капілярів клітин клубочків, з іншого — сприяє включенню клітинних факторів патогенезу гострого гломерулонефриту.

• У патогенезі гострого гломерулонефриту величезну роль відіграють клітини (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, мезангіальні, ендотеліальні клітини, тромбоцити, Т-лімфоцити) і цитокіни — певні біологічно активні речовини, що виділяються клітинами імунної системи і забезпечують міжклітинні взаємодії;

• Активація тромбоцитів сприяє розвитку запального процесу в нирках, підвищує проникність капілярів клубочків, викликає збільшення агрегації тромбоцитів і утворення мікротромбів в капілярній системі клубочків.

Клініка гломерулонефритів

Клінічними проявами ГН є формування **сечового, нефритичного або нефротичного синдромів**.

Сечовий (проявляється тільки в відхиленнях сечового осаду):

- Протеїнурія від 0,3 до 3 г/добу;
- Еритроцитурія (мікрогематурія, більше 5 еритроцитів в п/зр);
- Лейкоцитурія (більше 5 лейкоцитів в п/зр);
- Циліндрурія (воскові, гранульовані циліндри в нормі відсутні).

Нефритичний:

- Протеїнурія до 3 г/добу;
- Еритроцитурія (мікрогематурія, гематурія);
- Циліндрурія;
- +
- Артеріальна гіпертензія;
- Порушення функції нирок (наприклад, підвищення рівня креатиніну).

Гострий нефритичний (може виникнути в будь-який період перебігу хронічного гломерулонефриту (ХГН)):

- Олігурія;
- Збільшення протеїнурії, гематурії;
- Прояв або підвищення ступеня артеріальної гіпертензії (АГ);
- Може призвести до важких проявів у вигляді ниркової еклампсії, гострої серцевої недостатності (ГСН), гострої ниркової недостатності (ГНН).

Нефротичний:

- Протеїнурія (більше 3,5 г/л);
- Гіпопротеїнемія (менше 60 г/л) з гіпоальбумінемією (менше 25 г/л);
- Гіперхолестеринемія (до 50 ммоль/л);
- Ліпідурія (до 1 г/добу);
- набряки.
- Перебіг, незалежно від морфологічної форми ХГН, може ускладнюватися **нефротичним кризом**:

болем в животі, гіпертермією, лейкоцитозом, олігурією, гіперкоагуляцією, можливим флеботромбозом, бешихоподібною еритемою, гіповолемією, гіповолемічним шоком, ДВЗ-синдромом, ГНН.

Гострий гломерулонефрит

• У більшості випадків скарги на ГН і клініку відсутні, особливість — субклінічний перебіг в 60% випадків;

• м/б гематурія, набряк або пастозність обличчя, олігурія, головний біль, гіпертонія, артралгія;

• клінічні прояви м/б майже однакові як в ГН, так і в ХГН;

• тривалість перебігу ГН обмежена 3 місяцями, збереження клінічних показників на більш тривалий період дозволяє припустити, що був перехід або вже був ХГН при першому контакті з хворим.

При найменшій підозрі на наявність ГН необхідно провести додаткові дослідження:

- аналіз сечі;
- аналіз сечі за Нечипоренком;
- загальний аналіз крові;
- біохімічні дослідження (креатинін, сечовина, холестерин, білки, ALT, AST);
- дослідження добової втрати білка в сечі.

Потрібні:

- консультація офтальмолога для дослідження очного дна;
- ЕКГ;
- при наявності артеріальної гіпертензії — холтеровський моніторинг артеріального тиску;
- УЗД нирок і сечовивідних шляхів (з доплерографією), органів черевної порожнини;
- біопсія показана у випадках планування програмного лікування, при несприятливому перебігу хвороби.

Для диференціальної діагностики потрібно враховувати:

- ГН виникає після впливу вирішального (етіологічного) фактора через 2-4 тижні;
- Щільність сечі ще зберігається, відсутня гіпостенурія (1008-1005), ізостенурія (1010-1012);
- Відсутність анемії;
- Відсутність змін в судинах очного дна;
- Відсутність гіпопротеїнемії;
- набряки з'являються разом з гіпертонією (а не після неї, як при ХГН).

Швидко прогресуючий гломерулонефрит відрізняє:

- Різкий початок;
- наявність інтоксикаційного синдрому;
- зменшення обсягу сечі;
- Ранній нефротичний синдром;
- висока АГ;
- З огляду на швидкоплинність утворення НН, при підозрі на ШПГН хворого слід направити в нефрологічний стаціонар.

При визначенні ГН необхідно пам'ятати:

- Що гематурія можлива при МКХ, раку, інфаркті, туберкульозі нирок, системних захворюваннях сполучної тканини і васкуліті;

• Нефротичний синдром, крім ГН, формується при первинному і вторинному амілоїдозі, туберкульозі, ревматичних захворюваннях суглобів, остеомієліті, псоріазі, запальних захворюваннях кишківника, онкологічних захворюваннях, мієломі, діабетичній нефропатії.

Таким чином, виявити гематурію, нефротичний синдром неважко, складно встановити походження.

Хронічний гломерулонефрит

У медичному світі розвинених країн прийнята морфологічна класифікація ХГН, тобто форми ХГН відрізняються на основі гістологічного дослідження клубочкових структур. У практиці нашої країни біопсія нирок проводиться в невеликій кількості випадків, тому необхідно розуміти особливості двох класифікацій (морфологічної та клінічної).

Морфологічна класифікація ХГН:

1. Незапальна гломерулопатія:
 - Захворювання з мінімальними змінами (ЗМЗ)
 - Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС)
 - Фібропластичний гломерулонефрит (ФПГН)
 - Мембранозний гломерулонефрит (МГН)
2. Запальна проліферативна гломерулопатія:
 - Мезангіопроліферативний (МПГН)
 - Мезангіомембранозний (ММГН)
 - Мезангіокапілярний (МКГН).
3. Швидко прогресуючий гломерулонефрит.

Гістологічно:

При ЗМЗ — при звичайній мікроскопії ніяких змін в клубочках і базальній мембрані судин. Електронна мікроскопія виявляє злиття відростків подоцитів.

При ФСГС — вогнищево уражені окремі клубочки, при яких утворюється сегментарний склероз окремих ділянок капілярних петель.

ФПГН — характеризується дифузним склерозом всіх структур нефрона, кінцевим результатом розвитку ГН.

МГН — дифузне потовщення базальної мембрани капілярів, просвіти капілярів широко відкриті.

Принциповою відмінністю запальних гломерулопатій є наявність прогресуючої проліферації у всіх клубочків. Запальна гломерулопатія відрізняється найбільш вираженим варіантом процесу проліферації, локалізацією матричного осадження і ЦІК.

При МПГН спостерігається найбільша проліферація мезангіальних імунотоксичних клітин і збільшення мезангіального позаклітинного матриксу між капілярами клубочка.

При ММГН найбільш виражена проліферація подоцитів, скупчення матриксу під базальною мембраною судин, що пояснює його найбільше ураження.

МКГН характеризується переважним розростанням клітин, що вистилають судини клубочка, субендотеліальним осадженням матриксу, розщепленням і подвоєнням контуру базальної мембрани клубочка, її зміщенням. Через пори в капілярах компоненти крові проникають і відкладаються в мезанглії.

ШПГН характеризується надмірним відкладенням імуноглобулінів в мезанглії, збільшенням мезанглії, дифузним ураженням ЦІК базальної мембрани клубочків, підтриманням імунного конфлікту за участю на ній імуніцитів. Відкладення фібрину призводять до спайок клубочкових елементів, некрозу, адгезії продуктів деградації. Наявність «результатів» аутоімунного конфлікту у вигляді проліферативних півмісяців виявляється у більшості клубочків.

Якщо проводиться морфологічна верифікація форми ХГН, то при постановці діагнозу обов'язково вказується конкретний гістологічний варіант.

Приклад діагнозу: Хронічна хвороба нирок II ступеня: фокально-сегментарний гломерулосклероз/гіаліноз (дата нефробіопсії), нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія II ступеня, анемія.

Визначення морфологічної форми важливо не тільки для лікування, але і для прогнозу.

Наприклад, тільки при ЗМЗ спостерігається спонтанна ремісія, рідко розвивається смертельна ХХН. Перебіг **ФСГС** і **ФПГН** характеризується розвитком ХХН V ст. через 5–10 років.

Перебіг проліферативного **МПГН**, **ММГН**, **МКГН** неодмінно супроводжується нефротичним і нефритичним синдромами, артеріальною гіпертензією, в результаті — ХХН V ст. Відрізняються рецидивами, персистенцією нефротичного синдрому, спонтанна ремісія відсутня. Як правило, ХХН V ст. розвивається раніше при МКГН, що говорить про кандидата на трансплантацію нирки. Нарешті, ШПГН характеризується формуванням ниркової недостатності (ХХН III ст.) через 1–3 місяці від початку захворювання.

Лікування гломерулонефриту

• Лікування гломерулонефриту є складною проблемою, так як складно зрозуміти, ГН це або маніфестація ХГН, який виявляється вперше, а вичікувальна тактика при ГН не знімається, тому що при цьому захворюванні в половині випадків формується спонтанна ремісія.

• Після проведення доступної диференціальної діагностики між ГН і ХГН починаємо **патогенетичне медикаментозне лікування.**

Основні методи терапії ГН і ХГН:

- Стаціонарне лікування протягом 4 тижнів (при необхідності суворий ліжковий режим);
- Дієта №7.

Рекомендації по харчуванню: виключити продукти, які дратують паренхіму нирок — гостру цибулю, гіркий перець, часник, смажене; щоб знизити споживання холестерину — тугоплавких жирів. Необхідно обмежити кількість кухонної солі, споживаної в активний період ГН, до 2 г/добу, в період ремісії — до 5 г/добу. Рекомендують вживання безсольового хліба.

Необхідно контролювати вміст білка при кожному прийомі їжі, без ознак ХХН — на рівні 1,0–0,9 г/кг/добу. Для підрахунку прийнято вважати, що 5 г білка міститься в 25 г м'яса, риби, сиру, бобових; в 35 г сиру; 1 яйці; 50 г борошна; 75 г каші, шоколаду.

Прийом рідини слід обмежити до 2,5 л / добу. При бажанні мінеральна вода з мінералізацією менше 1 г /л. Споживання рідини слід обмежити при порушенні видільної функції нирок, набряковому синдромі, артеріальній гіпертензії.

У разі олігурії — вживання рідини в обсязі, рівному кількості сечі плюс 500 мл. Добова дефекація повинна досягатися за рахунок збільшення споживання овочів і фруктів, кисломолочних продуктів (кефіру, ряжанки), лактулози.

Схеми лікування гломерулонефриту

Таблиця 3

Препарат	Гострий ГН		Хронічний ГН	
	Сечовий/ Нефритичний синдром	Нефротичний синдром	Сечовий/ Нефритичний синдром	Нефротичний синдром
Антиагрегант	+	+	+	+
Антикоагулянт	+	+	+	+
Мембраностабілізатор	+	–	+	–
ГКС	–	+	+	+
Цитостатик	–	–/+	+	+
Комбінація ГКС + ЦС	–	–	+/-	+
Пульс-терапія	–	–	–	+
- ГКС або ЦС	–	–	–	+
- ГКС + ЦС	–	–	–	+
Нефропротективна терапія	+	+	+	+
Плазмаферез	+/-	+	+	+
ВЛОК	+	+	+	+

1. **Антибактеріальна терапія** — спірна думка, частіше призначається при наявності ГН з сечовим синдромом, якщо і призначено, то а/б без нефротоксичної дії і з подвійним шляхом виведення: бета-лактами (амінопеніциліни), цефалоспорины, карбапенеми, фторхінолони, макроліди.

2. **Застосування антиагрегантів** — знижують агрегацію тромбоцитів в місці імунного конфлікту, надають вазоактивну дію

- Дипиридамо́л всередину від 75 до 200 мг/доб, від 3 до 10 мг/ кг/добу;

- Пентоксифілін всередину від 100 до 200 мг 3/добу, внутрішньовенно всередину — 200 мг/добу, від 3 до 8 мг/кг/ добу

- Клопидогрель 75 мг 1 р/добу.

Призначають:

- При ГН протягом 4 тижнів, при ХГН — до 6–8 місяців;

- У поєднанні з антикоагулянтом (запобігає підвищеній коагуляції, тромбоутворення в капілярах клубочків)

Антикоагулянт:

- Призначають при артеріальному тиску не більше 160/90 мм рт. ст.

- Рекомендують нефракціоновані гепарини або низькомолекулярні гепарини (далтепарин, бімепарин)

- Гепарин — підшкірно по 2500–5000 МО 4 рази на добу або в/м по 10000 МО 2 рази на добу по 100–300 МО / кг / добу під контролем часу згортання крові по

Лі-Уайту або АЧТЧ (показники повинні збільшуватися в 2 рази щодо початкового) і рівня тромбоцитів

- При скасуванні доза гепарину знижується на 5000 МО щодня

- За 5 днів до закінчення ін'єкцій НФГ або НМГ призначають **непрямий антикоагулянт варфарин** під контролем ПТТ (50–60%).

- При ГН антикоагулянтна терапія призначається на 3 тижні, ХГН — до 6–8 тижнів.

3. Мембраностабілізуюча терапія:

- Призначають гідроксихлорохін (делагіл) по 200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, потім по 200 мг/добу

- При ГН тривалість становить від 1 місяця, при ХГН — від 6 місяців (дана тактика рекомендується при наявності тільки сечового / нефротичного синдрому)

Всі представлені препарати сприяють зниженню наслідків патологічного ефекту імунної відповіді при ГН — пошкодження оболонки, ендотелію капілярів і запалення імунітету — гіперкоагуляції, погіршення реологічних властивостей крові в клубочку, вогнищ некрозу і склерозу, що призводять до втрати функції нирок.

4. **Включення в схему лікування глюкокортикостероїдів і / або цитостатиків** (вирішує основну початкову проблему імунної клітинної і гуморальної відповіді і подальшого прогресування імунного запалення в ГН):

- **При ГН препаратом вибору** є преднізолон або метилпреднізолон (призначається за вичікувальною тактикою до 1 місяця, тому що можлива спонтанна ремісія);

- Якщо протягом 1 місяця базової патогенетичної терапії ефекту немає — зберігається попередній рівень добової протеїнурії (1 г/добу і більше) і/або гематурії, або відзначається нефротичний синдром, то **починають преднізолон** в дозі 1 мг/кг/добу;

- Подальше зниження дози проводиться при зниженні рівня добової протеїнурії (є маркером ураженого клубочка) до повної відміни;

- Відповідь на глюкокортикостероїди (ГКС) зазвичай формується через 3–4 дні; після явного зниження рівня протеїнурії починається зниження дози (наприклад, 10 мг через 7 днів до 40 мг /добу, потім від 5 мг до 30 мг /добу, потім від 2,5 мг до 10 мг/добу, потім 1, 25 мг/добу до повної відміни.

- Аналогічна тактика застосування **метилпреднізолону**, який має меншу кількість побічних ефектів і менше дозування (4 мг = 5 мг преднізолону, кількість таблеток однакова).

- **При ХГН** показання до прийому імуносупресивних препаратів не клінічні, а морфологічні, тому проблема старту і тактики однакова;

- **Якщо біопсія не була проведена, показання для ГКС при ХГН:** при нефротичному синдромі, якщо його тривалість не більше 2 років; сечовий синдром з добовою протеїнурією 1 г/добу і більше; відсутність ефекту від базової патогенетичної терапії.

- **ГКС при ХГН не показані:** при нефротичному синдромі більше 2 років; артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, виразковій хворобі, ожирінні, ІХС,

ХХН III–V ст, оскільки препарат активізує процес фіброзу.

- **Якщо вирішено призначити:** преднізолон застосовують всередину в дозі 1 мг/кг/добу протягом 3–4 тижнів, потім по ситуації до 2–3 місяців; за одну дозу — 30 мг, рано вранці (6–7 годин), потім в 9–10 год, 12–13 год, тобто краще вранці; краще використовувати метилпреднізолон (менше побічних реакцій);

- Контроль ефективності — це динаміка рівня добової протеїнурії; результат помітний вже через тиждень;

- Після зниження протеїнурії — зменшення дози під тижневим контролем протеїнурії; знижувати дозу через 3–4 тижні на 5 мг кожні 5 днів до 40 мг; потім по 2,5 мг кожні 2–3 дні;

- Тривалість терапії можлива до 6–8 місяців і більше (це пов'язано з тим, що при тривалих курсах преднізолону/ метилпреднізолону виживання підвищується в 1,5–2 рази, ніж при курсах протягом 2–3 місяців);

- З 2–3 разового прийому кортикостероїдів слід якомога швидше перейти на одноразовий; доза кортикостероїдів до 30 мг/добу зазвичай не дає побічних ефектів;

- Підтримуюча доза кортикостероїдів становить 10–15 мг/добу; необхідно знизити до мінімально можливого, потім перейти на альтернативний режим — через день доза в 2 рази перевищує добову дозу (дозволяє придушити імунне запалення і мінімально впливає на гіпофіз-наднирникову систему; за добу, вільну від прийому ГКС, функція нейтрофілів і лімфоцитів встигає відновитися, але функція моноцитів, які є основним компонентом ураження при хронічному імунному запаленні, залишається пригніченою); аналогічна тактика прийому метилпреднізолону (4 мг = 5 мг преднізолону)

В цілому пропонується чотири тактики застосування преднізолону / метилпреднізолону:

- Якщо під впливом курсу препарату є результат — усувається протеїнурія / гематурія, нефротоксичний синдром, то поступово ГКС скасовують;

- Якщо після курсу ефект отриманий, але недостатній, то підбирається підтримуюча доза;

- Якщо необхідно зменшити дозу кортикостероїдів, то 50% його дози поєднують з 50% дози цитостатиків;

- Якщо ефекту немає або є протипоказання, то ГКС замінюють цитостатиком, наприклад, преднізолон в дозі 1 мг/кг/добу або метилпреднізолон протягом 4 тижнів; потім 0,5 мг/кг/добу плюс циклофосфамід 2 мг / кг або хлорбутин 0,2 мг / кг протягом 8 тижнів. Через 12 тижнів від початку терапії дозу преднізолону зменшують на 5 мг на місяць, потім призначають через день; далі з можливою ануляцією; доза цитостатиків також знижується на 50%.

При запальних проліферативних гломерулопатіях (МПГН, ММГН, МКГН, БПГН) — додатково показана пульсотерапія преднізолоном / метилпреднізолоном 500–1000 мг / добу, 10–15 мг / кг, 1–3 рази на місяць, до 3 місяців (за показаннями).

- Пульс-терапія організовується в кімнаті інтенсивного спостереження, яка обладнана дефібрилятором, тому що можливі порушення ритму, асистолія; гіпотонія, колапс;

- Внутрішньовенно вільно можна вводити до 3 мг/кг преднізолону, інша кількість розраховується для крапельного введення (мг/хв) протягом наступних 60–90 хвилин;

- Перед пульс-терапією рекомендується 2–3 сеанси плазмаферезу (з метою усунення ЦІК, підвищення чутливості до лікарських препаратів);

- **Також** плазмаферез показаний в програмі терапії ХГН при активному перебігу і при нефротичному синдромі, проліферативному ХГН, 5–10 сеансів, але не показаний при наявності важкої анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії, геморагічного синдрому, артеріальної гіпотензії, гіпоальбумінемії.

Цитостатики показано включати до програми лікування ХГН при:

- Наявності протипоказань до ГКС або його неефективності;

- Нефротичному синдромі більше 2 років;

- АГ;

- Стероїднозалежному ХГН.

Правила призначення:

- Найчастіше поєднують з кортикостероїдами (наприклад, при зниженні його повної дози, при скасуванні підтримуючої дози);

- Обов'язково включати в програму лікування запальних проліферативних ГН;

- Не показаний при ХХН IV–V ст., оскільки порушує функцію нирок;

- Вибір цитостатиків випадковий: азатіоприн 2–3 мг/кг/добу, циклофосфамід 2–3 мг/кг/добу, хлорамбуцил 0, 1–0, 2 мг/кг /добу, метотрексат 2,5–25 мг /тиждень;

- Курс застосування повної дози становить 6–12 тижнів, підтримуючої — до 12 місяців;

- При відсутності відповіді на кортикостероїди і цитостатики при ранньому рецидиві призначають циклоспорин 3–5 мг/кг/добу протягом 2–8 місяців;

- Моніторинг ефективності терапії ХГН полягає в динаміці рівня добової протеїнурії і лейкоцитів крові (показником ефективності пригнічення імунотипної реакції є відносне зниження рівня лейкоцитів — якщо рівень лейкоцитів не знизився, то доза цитостатиків неефективна, але при зниженні менше $3-2,5 \times 10^9 / л$ її слід скасувати);

- Результат лікування цитостатиком помітний через 2–3 тижні, більш виражений ефект спостерігається через 5 тижнів. Тому в подальшому 1 раз в 2 тижні стежать за рівнем лейкоцитів, а також за тромбоцитопенією (не менше $100 \times 10^3 / л$), анемією (не менше 80 г/л).

- За показаннями, з урахуванням рівня лейкоцитів не менше $5 \times 10^9 / л$, проводиться пульс-терапія цитостатиком (рівень лейкоцитів знижується через 7–10 днів, потім збільшується на третьому тижні);

- Пульс-терапія може поєднуватися: на 1 день місяця пульс метилпреднізолону і циклофосфаміду, на

2 і 3 день тільки пульс метилпреднізолону (наприклад, при БПГН).

Дані біопсії нирок багато проявили б, адже кожна морфологічна форма має особливості програмної терапії. Так, на ранній стадії перебігу ХГН раціонально застосування ГКС (пригнічує клітинні імунні реакції в клубочках) і цитостатиків (пригнічує антитіла і клітинні реакції). На стадії склерозу раціональніше використовувати цитостатик, що перешкоджає накопиченню позаклітинного матриксу і прогресуванню склерозу, ніж ГКС, що знижує імунне запалення, але не впливає на розвиток склерозу.

В даний час і ГКС, і цитостатики використовуються в основному емпірично, а ефективність терапії оцінюється ретроспективно.

5. Діуретики (використовують всі групи) — для усунення набрякового синдрому

Загальне правило дозування полягає в контролі водного балансу.

- При наявності периферичних набряків діуретик вводять внутрішньовенно до їх усунення, позитивний водний баланс може становити 1-2 літри;

- Потім приймають всередину, наприклад, торасемід від 2,5 до 10 мг вранці і вночі, до усунення внутрішніх набряків;

- Перевагу мають петльові діуретики, такі як фуросемід (короткої дії); торасемід (тривалої дії);

- Фуросемід вводять внутрішньовенно від 0,5–1 до 205 мг/кг, до 3 р/добу, до 1–20 мг/кг/добу;

- Торасемід призначають від 20 до 200 мг/добу внутрішньовенно і всередину, особливість його застосування при ХХН — 2-х кратна доза, причому одна з них на ніч;

- Препарат канальцевої дії гідрохлортiazид застосовують при 25–50 мг/добу всередину в 1–2 прийоми;

- Альдостерон-антагоніст спіронолактон 200–400 мг/добу всередину в 2–4 прийоми;

- Еплеренон по 25–50 мг/добу;

- У випадках відсутності ефекту, збереження ступеня гіперволемії, небезпечної для життя, показано ультрафільтрація.

Критерії ефективної терапії ГН:

- Зниження рівня протеїнуриї в 2 рази від початкового;

- Зниження рівня гематурії в 2 рази від початкового;

- Досягнення ремісії — при нормалізації аналізів сечі і клінічних проявів;

- м/б — відсутній ефект від терапії (наприклад, сечовий синдром зберігається); прогресування процесу: розвиток нефротичного синдрому, зловиясної гіпертензії.

Патогенетичні схеми програмної терапії

ГН з нефротичним синдромом — антиагрегант, антикоагулянт, ГКС та/або цитостатик

ХГН з нефротичним синдромом — 4-х компонентна схема: ГКС, цитостатик, антиагрегант, антикоагулянт, можливо в поєднанні з пульс-терапією

ГН з сечовим/нефритичним синдромом — антиагрегант, антикоагулянт, мембраностабілізатор

ХГН з сечовим/нефритичним синдромом + ГКС та/або цитостатиком

ШПГН — це обов'язкове поєднання кортикостероїдів і цитостатиків з їх пульс-терапією, плазмаферезом, потім гемодіалізом з урахуванням всіх ризиків і побічних ефектів, адже лікування не повинно бути більш важким, ніж захворювання.

Нефропротекторна терапія необхідна у всіх випадках ГН:

- Показана на всіх стадіях розвитку ХЗН, особливо на ранніх стадіях, оскільки спостерігається реальне поліпшення прогнозу і тривалості життя нефрологічних хворих.

- Вона полягає у використанні інгібітора АПФ та/або блокатора рецепторів ангіотензину II (BRAT II) та корекції гіпертонії, усунення дисліпідемії (стати-ни, фібрати), корекції анемії (еритропоетин).

Препарати для корекції артеріального тиску

Таблиця 4

Препарат	Доза, мг/добу	Кратність прийому на добу
Інгібітори АПФ:		
Еналаприл	2,5-40	1-2
Лізиноприл	5-40	1
Раміприл	1,25-20	1
БРАТ II:		
Валсартан	80-320	1
Кандесартан	4-32	1
Лозартан	25-100	1
Ольмесартан	10-40	1
Епросартан	600	1
Діуретики:		
Тіазидні	6,25-25	1
Тіазидоподібні:	1,5	1
індапамід ретард	2,5-40	1
Петльові: торасемід		
Бета-блокатори:		
3 ефектом оксиду азоту:		
Небіволол	2,5-10	1
3 альфа-бета-ефектом:		
Карведилол	6,25-50	1
Блокатори кальцієвих каналів:		
Дигідропіридинолі:		
амлодіпін;	5-10	1
леркандипін	10-20	1
недигідропіридинолі:		
верапаміл ретард	180-360	1-2
ділтіазем ретард	120-360	2
Альфа-блокатор:		
доксазозин	1-16	1

Комбінація ІАПФ + БРА для САД > 150 мм рт.

Таблиця 5

Інгібітори АПФ	БРА II
Периндоприл (5-10 мг/добу)	Лозартан (50-100 мг/добу)
Лізиноприл (10-40 мг/добу)	Кандесартан (8-32 мг/добу)
Еналаприл (20-40 мг/добу)	Валсартан (160-320 мг/добу)
Імідаприлу гідрохлорид (10-20 мг/добу)	
Квінаприл (20-40 мг/добу)	Ірбесартан (150-300 мг/добу)
Раміприл (5-10 мг/добу)	Ольмесартан (20-40 мг/добу)
Квадроприл (6 мг/добу)	Епросартан (600-800 мг/добу)
Фозиноприл (10-80 мг/добу)	
Трандолаприл (2-4 мг/добу)	Телмісартан (80-160 мг/добу)
Моексиприл (7,5-30 мг/добу)	

Препарати для корекції дисліпідемії

Таблиця 6

Препарат	Доза	Кратність прийому в день
Статини:		
Аторвастатин	10-40 мг/добу	1
Симвастатин	10-40 мг/добу	1
Розувастатин	10-20 мг/добу	1
Фібрати:		
фенофібрат	145 мг	1

Препарати для корекції анемії

Таблиця 7

Препарат	Доза	Кратність прийому
Еритропоетин:		
Еритропоетин-альфа	20-40 Ме/кг	2-3 р/добу
Еритропоетин-бета		
Препарати заліза	100 мг	1-2 р/добу
Фолієва кислота	5 мг	1-2 р/добу

Процедури плазмаферезу показані перед початком терапії кортикостероїдами або цитостатиками, пульс-терапії.

Профілактика.

З метою запобігання розвитку ГН рекомендується вживання наступних заходів:

- 1) уникнення респіраторних та інших інфекцій, їх своєчасне лікування;
- 2) уникнення алергічних станів;
- 3) загартовування організму;
- 4) дотримання здорового способу життя;
- 5) хворим протипоказані щеплення та вакцинації;
- 6) своєчасне виявлення захворювання та його адекватне лікування;
- 7) звільнення хворих від значних фізичних і розумових навантажень, від роботи в нічні години; протипоказана робота, пов'язана з переохолодженням і підняттям важких предметів, тривале перебування у вертикальному положенні.

Прогноз

Таким чином, проблема гломерулонефриту залишається дуже актуальною на порядку денному в клініці внутрішніх захворювань, але застосування сучасних методів діагностики та лікування даного захворювання дозволяє значно запобігти прогресуванню даного патологічного процесу, розвитку його ускладнень, подовжити клінічну ремісію і підвищити якість життя пацієнтів.

Список використаної літератури:

1. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 13. — Київ, 2021. — 1288 с.
2. Катеренчук І.П. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 3: Нефрологія. — Медкнига, 2019. — 168 с.
3. Клиническая фармакология в семейной медицине: монография / А.А.Опарин, А.Г.Опарин, А.Н.Корж, Ю.И.Двояшкина, Н.В.Лаврова; под ред. А.А.Опарина. — Харьков: Факт, 2016. — 352 с. ISBN 978-966-637-781-7.
4. Клиническая фармакология в терапии: монография / А.А.Опарин, А.Г.Опарин, Ю.И.Двояшкина, Л.А.Хоменко; под ред. А.А.Опарина. Харьков: Факт, 2021. — 380 с. ISBN 978-966-637-944-6
5. Кришталь М.В. Патофізіологія нирок. — Фенікс, 2020. — 144 с.
6. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / [О. І. Волошин, Т. О. Глазук, В. Л. Васюк та ін.]; за ред. О. І. Волошина. — Вид. 2-е, допов. і перероб.. — Чернівці : Місто, 2018. — 223 с.
7. Нефрологія: Національний підручник / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран (та ін.); за ред. академіка НАМН України, д.м.н., проф. кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Пирога Л.А., д.м.н., проф., зав. кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Д.Д. Іванова. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 292 с.
8. Нефрологія "під мікроскопом". Ренопротекція та побічні ефекти ренопротекторних препаратів // Український медичний часопис. — 2019. — № 3/Т.1. — С. 60-61
9. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін; довідник-посібник / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І.Пирогова; / за ред. Ю.М. Мостового. — 26-е вид., змінене. — Київ: Центр ДЗК, 2019. — 791 с.
10. Функціональний нирковий резерв / за ред. Янишина Я.С. — Фенікс, 2015. — 182 с.
11. «Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини» <http://www.internalmed-journal.in.ua>

Гломерулонефрит. Проблематика. Діагностика. Лікування

Проф. А.Г. Опарін, доц. Ю.І. Двояшкіна, доц. Л.А. Хоменко, доц. Ю.К. Сікало

Харківська медична академія післядипломної освіти

У роботі дано характеристику поняття гломерулонефритів. Розглянуто питання етіопатогенезу, класифікації, клініки та діагностики даного захворювання з урахуванням останніх рекомендацій. Особливу увагу приділено принципам лікування гломерулонефритів залежно від клінічного синдрому та питанням профілактики.

Ключові слова: гломерулонефрит, хронічна хвороба нирок, протеїнурія, глюкокортикостероїди.

Glomerulonephritis. Problem. Diagnostics. Treatment

Prof. A.G. Oparin, Assoc.prof. Yu.I. Dvoyashkina, Assoc.prof. L.A. Khomenko,

Assoc.prof. Yu.K. Sikalo

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The paper characterizes the concept of glomerulonephritis. The issues of etiopathogenesis, classification, clinic and diagnosis of this disease are considered, taking into account the latest recommendations. Particular attention is paid to the principles of treatment of glomerulonephritis depending on the clinical syndrome, as well as prevention issues.

Keywords: glomerulonephritis, chronic kidney disease, proteinuria, glucocorticosteroids.

Контактна інформація: Опарін Анатолій Георгійович —
доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України,
кафедра загальної практики — сімейної медицини ХМАПО,

м. Харків, вул. Дарвіна, 10, р. т. (057) 711-75-00, (057) 706-46-17, e-mail: teraprevm@med.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2022 р.