

Кардиоренальные синдромы (КРС)

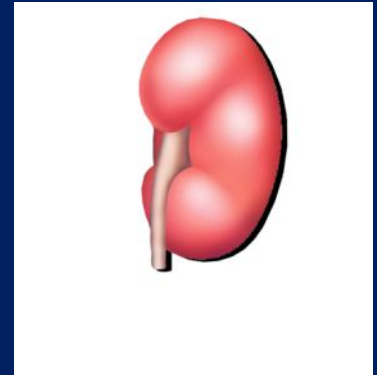
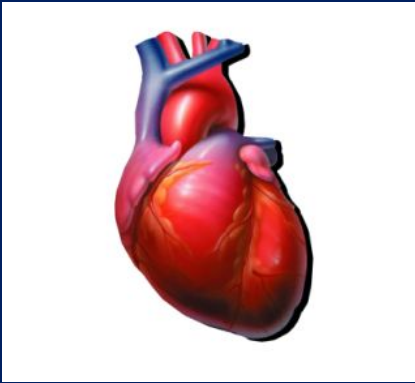
КРС: история проблемы

- 1836 г. R. Bright указывает на связь АГ и ГЛЖ с поражением почек при нефритах
- Е.М. Тареев подтверждает роль почек в генезе АГ и сердечных отеков
«Гипертоническая болезнь» 1948 г.
«Нефриты», 1958 г.
- 1951 г. Термин «Кардиоренальный синдром»
Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med.* 1951;48(8):149-53.
- 2008 - Согласительная конференция ADQI по кардиоренальным синдромам
ADQI Consensus Group. *Eur Heart J* 2010;31:703-711
Ronco R. et al. Cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 2010;165:360

КРС: актуальность проблемы


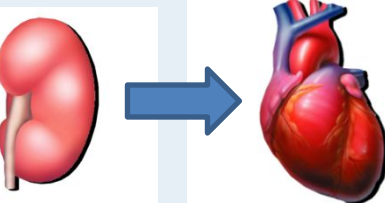
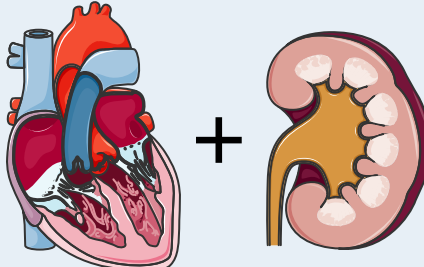
- **Высокая распространенность сочетанной патологии**
 - Пациенты с почечной патологией относятся к группе очень высокого риска СС осложнений. Вероятность СС осложнений ХБП 1-3 ст в 25-100 раз выше, чем риск терминальной ХПН
 - Эпидемия ХБП (распространенность 10-20%). Основные причины: СД и АГ
 - Сочетание любых двух факторов СС риска увеличивает риск развития ХБП в 3.7 раза (NHANES III)
- **Высокий риск летальных исходов**
 - Биологический градиент. Риск СС смерти возрастает обратно пропорционально снижению функции почек: при СКФ <30 мл/мин он в 5,5 раза выше, чем при СКФ ≥90 мл/мин (NIPPON DATA90)
 - Смертность среди диализных больных в 10-30 раз выше, чем в популяции и связана с СС патологией; 75% имеют ГЛЖ, у 40% - ИБС, у 40% - СН

Кардиоренальные синдромы: определение



Патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого

Классификация кардиоренальных синдромов

	Острые	Хронические
	Тип 1 Острый кардиоренальный	Тип 2 Хронический кардиоренальный
	Тип 3 Острый ренокардиальный	Тип 4 Хронический ренокардиальный
Первичное событие → 		Тип 5 Вторичный кардиоренальный

Тип 1. Острый кардиоренальный синдром

Острое ухудшение сердечной деятельности, ведущее к почечному повреждению и/или дисфункции

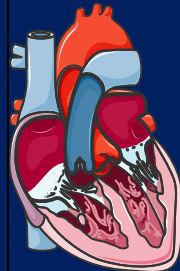
Первичное событие

- Острая СН
- ОКС
- Кардиогенный шок
- Коронарография
- Синдром низкого СВ, ассоциированный с кардиохирургическими вмешательствами

ESC, AHA/ACC



Гемодинамическое повреждение



Экзогенные факторы

Гуморальное повреждение



Вторичное событие

Острое почечное повреждение

Гормональные факторы

Иммунное повреждение



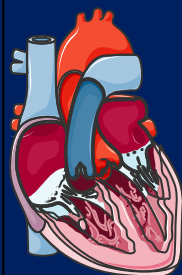
RIFLE-AKIN

Тип 2. Хронический кардиоренальный синдром. Хронические нарушения сердечной деятельности, ведущие к почечному повреждению и/или дисфункции

Первичное событие

- Ремоделирование или дисфункция ЛЖ
- Диастолическая дисфункция
- ХСН
- Кардиомиопатия

ESC, АНА/АСС



Низкий сердечный выброс

Низкий СВ

Субклиническое воспаление

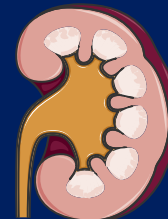
Эндотелиальная дисфункция

Прогрессирование атеросклероза

Хроническая гипоперфузия

Повышение сосудистого сопротивления в почках

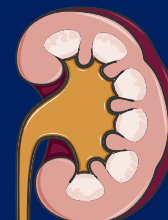
Повышение венозного давления



Вторичное событие

ХБП

Хроническая гипоперфузия
Некроз-апоптоз



Склероз-фиброз



KDOQI,
ВНОК/НОНР

Тип 3. Острый ренокардиальный синдром.

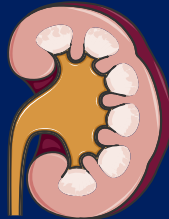
Острое ухудшение почечной функции, ведущее к сердечному повреждению и/или дисфункции

Первичное событие

Вторичное событие

Перегрузка объемом

Острое почечное повреждение

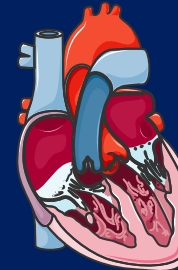


Снижение СКФ

Активация САС

Активация РААС

Вазоконстрикция



- ОСН
- ОКС
- Аритмии
- Кардиогенный шок

Нарушения электролитного состава, КЩС, гемостаза

RIFLE-AKIN

ESC, АНА/ACC

Гуморальные сигналы

Тип 4. Хронический ренокардиальный синдром. Хроническое нарушение функции почек, ведущее к сердечному повреждению, заболеванию и/или дисфункции

Первичное событие

Вторичное событие

Приобретенные факторы риска

Первичная нефропатия

Анемия

Уремия

Нарушения обмена Ca/P

Нарушения питания, ИМТ

Гипернатриемия, перегрузка объемом

Хроническое воспаление

Анемия и нарушения питания

Нарушения обмена Ca/P

Гипернатриемия, перегрузка объемом

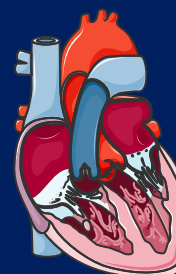
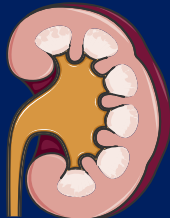
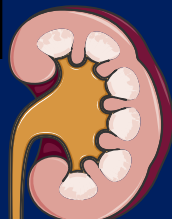
Воспаление окружающих тканей

- ХСН:
 - Ремоделирование и дисфункция ЛЖ
 - Диастолическая дисфункция
- ОСН
- ОКС

ESC, АНА/ACC

ХБП

KDOQI,
ВНОК/НОНР



Тип 5. Вторичный кардиоренальный синдром.

Одновременное повреждение и/или дисфункция сердца и почек на фоне системного заболевания

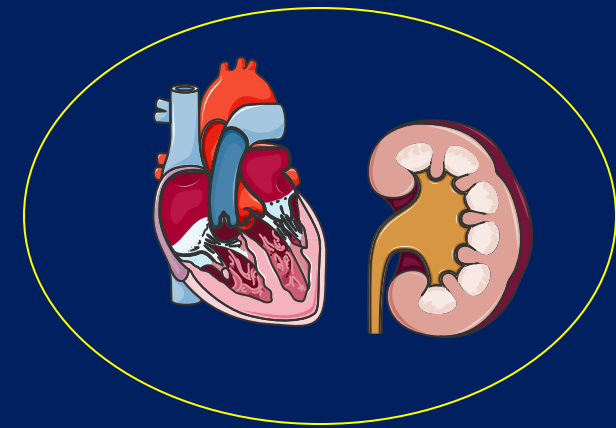
Первичное событие

Вторичное событие

Нейрогормональная активация

Системная патология:

Гемодинамические изменения



Усиление метаболизма

Экзогенная интоксикация

Иммунологический ответ

ОСН
ОКС
ОПП
ХСН
ХБП

Критерии диагностики конкретного заболевания

ESC, ANA/ACC, RIFLE/AKIN, KDOQI, ВНОК/НОНР

Биомаркеры для раннего выявления ОПП

- BNP и NT-proBNP – признанные независимые предикторы сердечно-сосудистых событий и общей смертности у тяжелых больных, при ОКС и ХСН
- NT-proBNP - высокая корреляция с уровнем СКФ ($r = -0.55$), однако при ОСН эта связь становится менее сильной ($r = -0.33$)¹
- Цистатин С превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции и коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью в ЗПТ и госпитальной летальностью при операциях на сердце²
- NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) - содержание его в плазме и в моче уже через 2 часа после операции на сердце достоверно предсказывало развитие ОПП (AuROC 0.91 для плазме и 0.998 для мочи). Диагностировать ОПП по повышению креатинина (>50%) было возможно лишь через 1-3 дня³.

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Eur Heart J 2010; 31, 703–711.

2. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J et al. Clin Chim Acta 2006;374:116–121.

3. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Lancet 2005;365:1231–1238.

Биомаркеры для раннего выявления ОПП

- KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) - высоко оценивается в качестве раннего маркера ОПП (AuROC 0.83) у пациентов после операции на сердце. Определение в моче возможно с помощью системы ELISA или Luminex xMAP технологии, разрабатываются диагностические тест-полоски ¹
- Одновременное исследование трех биомаркеров (matrix metalloproteinase-9, *N*-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) и KIM-1) в моче у больных после операции на сердце повышает чувствительность метода: AuROC 0.75 (сразу после операции) и 0.78 (через 3 часа)²
- Необходимо подтвердить возможность ранней диагностики ОПП с помощью новых биомаркеров в крупных проспективных исследованиях

1. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T et al. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290:F517–F529.

2. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Kidney Int 2008;73:863–869

Роль почечных биомаркеров

- Возможность использования биомаркеров для раннего выявления и классификации КРС?
- Возможность использования биомаркеров для риск-стратификации больных в отношении обратного развития КРС?
- Возможность использования биомаркеров в качестве терапевтических целей?
- Возможность использования динамики биомаркеров как критерия эффективности терапии?
- Возможность эффективного совместного применения биомаркеров и визуализирующих методик для диагностики и лечения КРС?

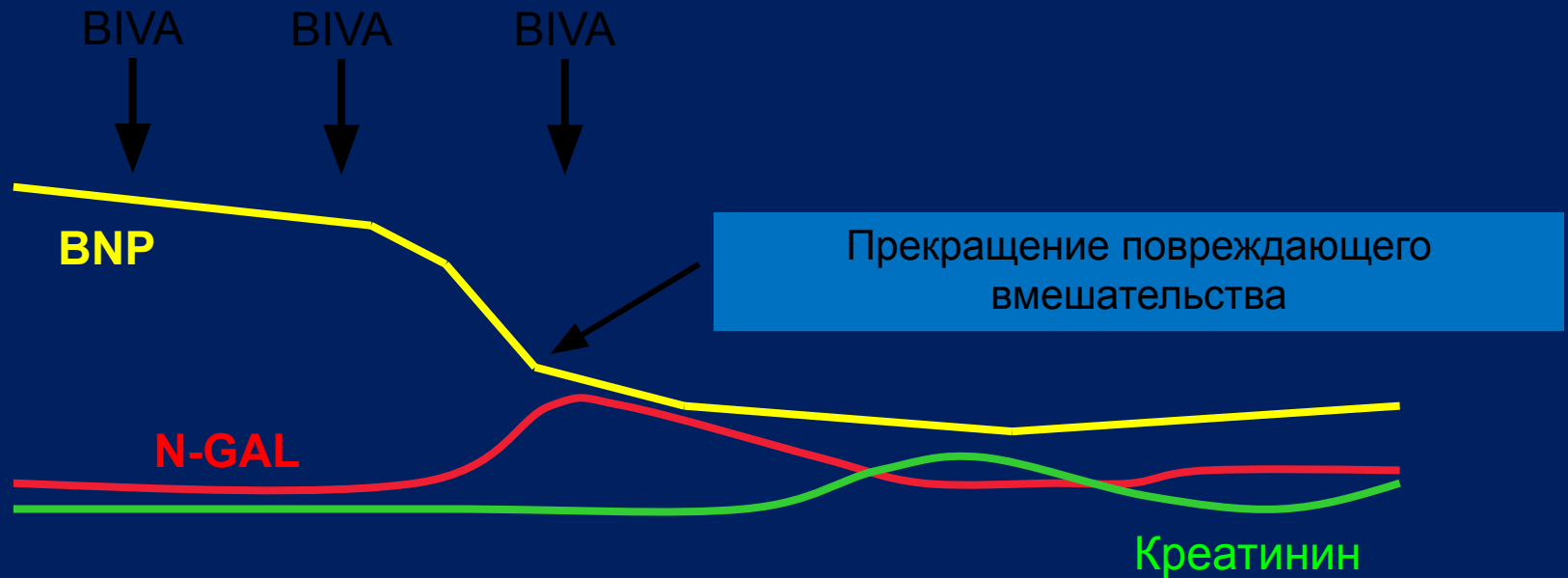
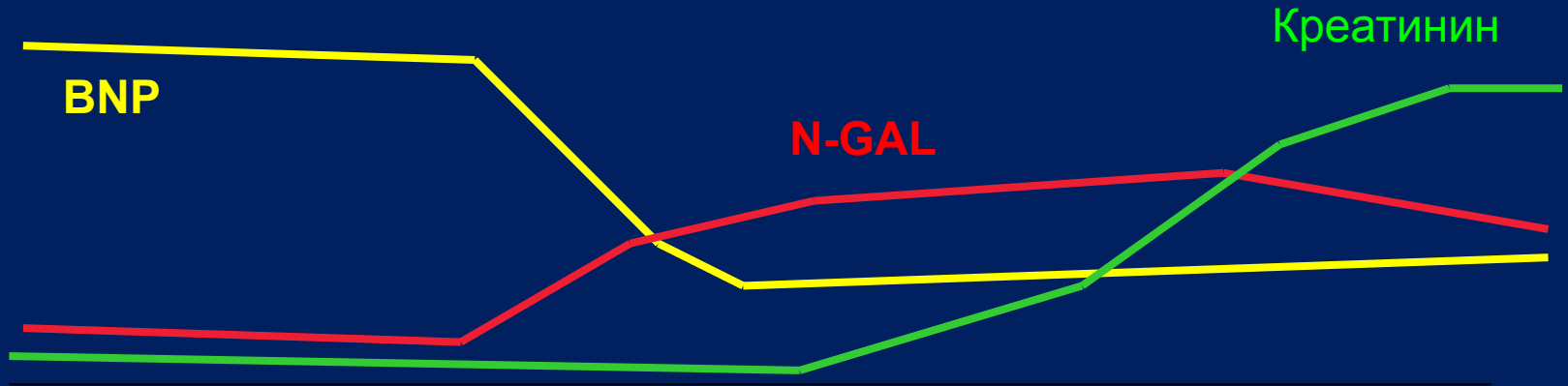
Инструментальные и визуализирующие методы при КРС

- Высокий риск ОПП при использовании иод-содержащих контрастных веществ при КРС
- Поражение коронарных артерий при КРС следует исключать с помощью неинвазивных методов (стресс-ЭХО-КГ или SPECT/PET)
- Биоимпедансный векторный анализ вместе с определением биомаркеров
- Фазоконтрастная МРТ для оценки почечного кровотока
- Многофотонная микроскопия почек для оценки патофизиологии повреждения почек
- Поиск новых специфических методов исследования, которые смогут выявить маркеры для диагностики и оценки тяжести различных типов КРС

Биоимпедансный векторный анализ в диагностике и лечении КРС

- Определение степени гидратации пациента
- Определение стратегии инфузионной терапии для поддержания адекватной гидратации с целью предотвращения последующего ухудшения функции сердца и почек
- Возможно использование в сочетании с определением биомаркеров повреждения почек для своевременного выявления КРС

Биомаркеры и биоимпедансный векторный анализ в диагностике и лечении КРС



Модель взаимодействия «сердце – почки»

Вторичные КРС

Кардиоренальные синдромы

Ренокардиальные синдромы

Первичное повреждение

Первичное повреждение

Визуализация
Биомаркеры

Профилактика

Визуализация
Биомаркеры

Профилактика

ОДСН-ХСН

ОПП-ХБП

Лечение

Визуализация
Биомаркеры

Профилактика

Лечение

Визуализация
Биомаркеры

Профилактика

ОПП - ХБП

Нарушение
нормальной работы
органа

ОДСН - ХСН

Нарушение
нормальной работы
органа

Лечение

Визуализация
Биомаркеры

Лечение

Нарушение функции почек

Лечение

Лечение

Визуализация
Биомаркеры

Лечение

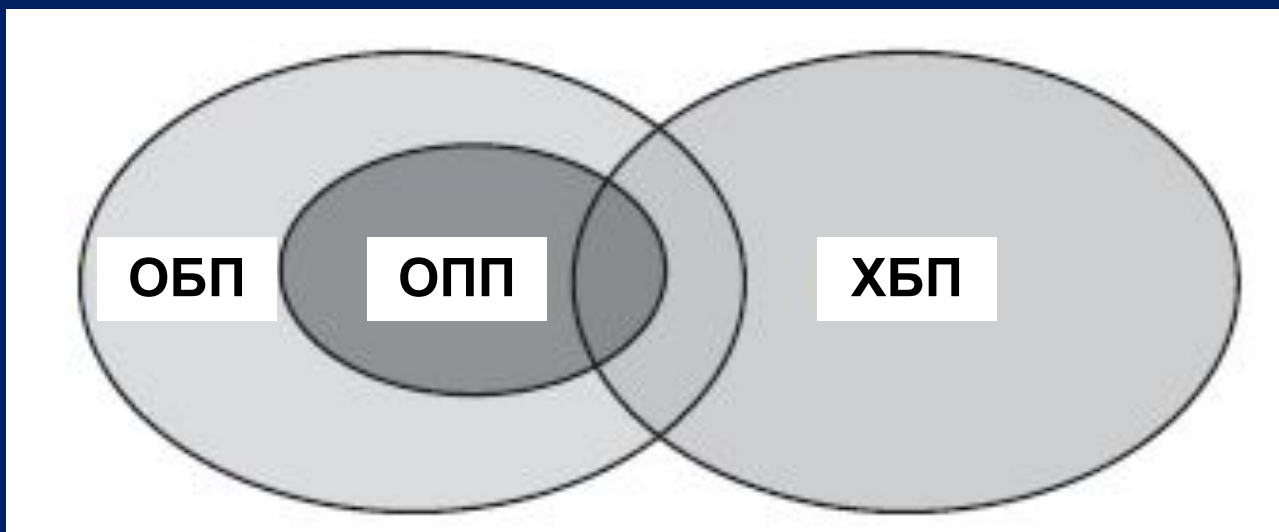
Нарушение функции сердца

Лечение

ЗАБОЛЕВАННЯ ПОЧЕК

Современное представление о нозологии в нефрологии

- ОБП – острая болезнь почек (<3 месяцев)
- ОПП – острое почечное повреждение
- ХБП – хроническая болезнь почек
- Болезнь почек неизвестной давности



Диагноз

- Выявление ведущего синдрома/синдромов
- Дифференциальный диагноз
- Установление диагноза
 - Форма поражения почек
 - Первичный или вторичный характер поражения
- Оценка активности нефропатии
- Уточнение функционального состояния почек

Хроническая болезнь почек

Неинфекционные пандемии

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост распространенности

- Сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, СН)
- Сахарного диабета 2-го типа
- Ожирения

Хронической почечной недостаточности (ТПН)

Распространенность почечной патологии

- Распространенность ТПН растет в большинстве стран и варьирует от > 2000 случаев на млн. населения в Японии до < 100 в некоторых странах Африки
- Распространенность ТПН в основном зависит от возможности проведения ЗПТ и выживаемости пациентов, что в свою очередь обусловлено экономическими возможностями государства
- Следует ожидать дальнейшего увеличения количества пациентов с ТПН, учитывая рост

Распространенность почечной патологии

- По данным различных популяционных регистров и исследований (NHFNES III, Okinawa Study, PREVEND, Swiss SAPALDIA study и др.) распространенность менее тяжелой почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10 - 13%, достигая в группах высокого риска 20%
- Только 4 – 45% пациентов знают о наличии у них заболевания почек

The message for World Kidney Day 2009: Hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented/Nephrol Dial Transplant (2009)

Хроническая болезнь почек

(ХБП)

- 1827 – Ричард Брайт впервые выделил новую нозологическую форму – гломерулонефрит – болезнь Брайта
- С 60-ых годов XX в. – внедрение в практику ЗПТ и методов иммуносупрессивной терапии
- 90-ые годы – рост количества больных с ТПН, появление данных о широкой распространенности недиализных форм почечной патологии среди населения, тесной связи ее с сердечно-сосудистыми событиями, «нефропротективная» стратегия
 - Традиционно нефрологические заболевания – иммунообусловленные ГН, наследственные – встречаются < 0,01% в популяции
- 2002 г – введение в клиническую практику «наднозологического» понятия – хроническая

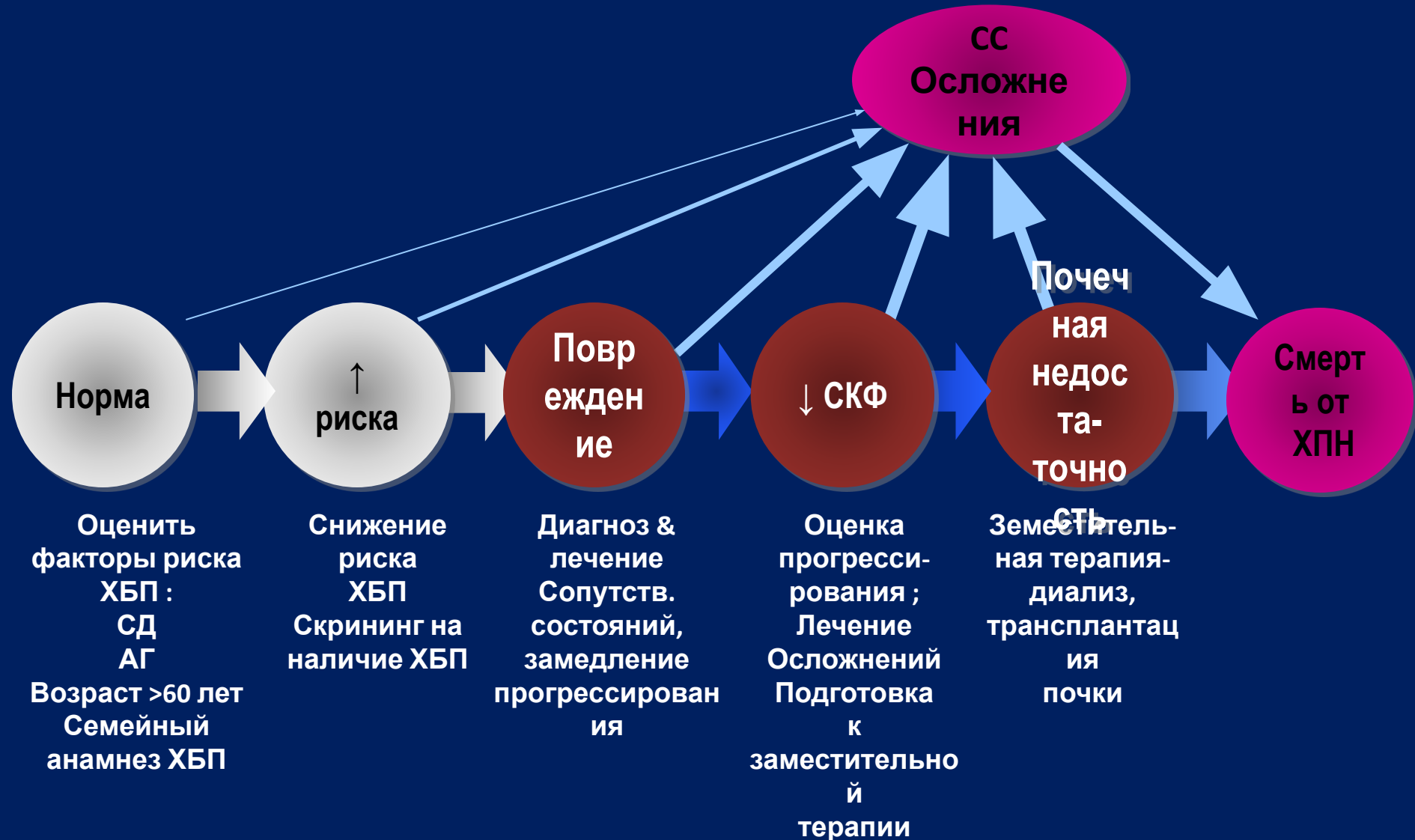
Хроническая болезнь почек (ХБП) (НКФ, 2002)

Заболевание почек рекомендуется считать хроническим, если его признаки прослеживаются в течение 3 и более месяцев.

Критерии ХБП

- патологические изменения в анализах мочи и/или крови**
- структурные изменения, выявленные при визуализирующих исследованиях (УЗИ, рентгенография, КТ, изотопное исследование почек)**
- изменения, выявленные при гистологическом исследовании почечной ткани**

Концептуальная модель ХБП



Факторы риска развития ХБП и соответствующие мероприятия

Факторы риска	Мероприятия
Семейный анамнез с/с заболеваний	Скрининг
Сахарный диабет	Диета, коррекция гипергликемии
Артериальная гипертензия	Гипотензивная терапия
Менопауза	Заместительная терапия эстрогенами?
Низкая физическая активность	Физические нагрузки
Психо-социальный стресс	Устранение причины
Активация PAC	ИАПФ, АРА II
Курение	Бросить курить
Тромбогенные факторы	Антикоагулянты, антиагреганты
↑холестерина, ЛПНП, триглицеридов	Гиполипидемическая диета и терапия

Классификация стадий прогрессирования ХБП (KDIGO, 2009)

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин	План действий
0	Факторы риска	≥ 90	Скрининг, снижение риска
I	Поражение почек с нормальной или \uparrow СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение, направленные на замедление прогрессирования и снижение риска ССЗ
II	Мягкое \downarrow СКФ	60-89	Мониторинг для оценки скорости прогрессирования, профилактика
IIIa	Умеренное \downarrow СКФ	45-59	Выявление и лечение осложнений
IIIb	Существенное \downarrow СКФ	44-30	Выявление и лечение осложнений
IV	Тяжелое \downarrow СКФ	15-29	Подготовка к заместительной терапии
V	Терминальная ХПН	< 15	Заместительная терапия

Классификация стадий прогрессирования ХБП (KDIGO, 2010)

- Каждую стадию ХБП следует индексировать в зависимости от выраженности

Индексация по степени Показатель, метод оценки	Норма или незначительно повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Значительно повышен* (A3)
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ г)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3-30	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50

Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность)				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Диагностика ХБП

- Маркеры почечного повреждения (один или больше)
 - Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)]
 - Изменения мочевого осадка
 - Канальцевая дисфункция
 - Гистологические изменения
 - Структурные изменения при визуализирующих методах исследования
 - Трансплантация почки в анамнезе
 - Снижение СКФ
 - СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (категории СКФ 3а-5)

Обследование пациентов с риском развития ХБП

- Для всех пациентов
 - ✓ Измерение АД
 - ✓ Расчет СКФ
 - ✓ Определение соотношения альбумин/креатинин или протеин/креатинин в первой утренней или произвольной порции мочи
 - ✓ Исследование мочевого осадка
- Для отдельных пациентов в зависимости от факторов риска
 - ✓ УЗИ (МКБ, аденома, поликистоз)
 - ✓ Электролиты сыворотки
 - ✓ Удельный вес и осмолярность мочи
 - ✓ pH мочи

Обследование пациентов с ХБП

- Расчет СКФ
- Определение соотношения альбумин/креатинин или протеин/креатинин в первой утренней или произвольной порции мочи
- Исследование мочевого осадка
- Визуализирующие исследования (УЗИ почек)
- Электролиты сыворотки

Оценка скорости прогрессирования хронического заболевания почек у

ВЗРОСЛЫХ

СКФ следует оценивать по креатинину сыворотки, по меньшей мере, ежегодно у пациентов с ХБП и чаще у пациентов с:

- уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²
- быстрым снижением СКФ в прошлом (> 4 мл/мин за год)
- факторами риска ускоренного прогрессирования
- продолжающейся терапией, направленной на замедление прогрессирования
- предрасположенности к факторам риска острого снижения СКФ.

Факторы риска острого снижения СКФ

- Дефицит объема
- Некоторые антибиотики (например, аминогликозиды и амфотерицин В)
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП - NSAID), включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), рентген-контрастные вещества
- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина
- Циклоспорин и такролимус
- Обструкция и инфекция мочевых путей

Частота обследований в год в зависимости от степени риска прогрессирования ХБП (снижения СКФ и выраженности альбуминурии)

Прогрессирование ХБП определяется как снижение уровня СКФ на категорию или больше (≥ 90 [С1] \rightarrow 60–89 [С2] \rightarrow 45–59 [С3а] \rightarrow 30–44 [С3б] \rightarrow 15–29 [С4] \rightarrow <15 [С5] мл/мин/1,73 м²). Не вызывающее сомнений снижение рСКФ определяется как снижение категории СКФ в сочетании со снижением рСКФ не менее, чем на 25% от предыдущего значения.

				Альбуминурия*		
				А1	А2	А3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥ 90	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60-89	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

National Kidney Foundation

(NKF) Annual Report 2005

- У 20 миллионов американцев (1 из 9) имеется ХБП, еще 20 миллионов относятся к группе повышенного риска ХЗП
- Раннее выявление позволяет предотвратить или замедлить развитие ТПН
- СКФ лучше всего позволяет оценить функцию почек
- АГ может быть причиной и следствием ХБП
- Персистирующая ПУ означает ХБП
- Группа высокого риска: СД, АГ, семейный анамнез, афро-американцы, индейцы, испано-американцы, пожилой возраст
- 3 простых теста позволяют диагностировать ХБП: АД, анализ мочи, сывороточный креатинин + СКФ

National Kidney Foundation (NKF) Annual Report 2005

- Уточните «историю болезни» своей семьи: ХБП, СД, АГ, ИБС, «плохие анализы мочи»
- Обследуйтесь у врача для исключения этих болезней и проверьте СКФ
- Следуйте советам врача по лечению АГ и СД
- Контролируйте свой вес
- Ограничьте количество соли
- Бросайте курить
- Старайтесь не принимать анальгетики
- Ограничьте прием алкоголя

Kidney Early Evaluation Program

KEEP – программа раннего выявления заболеваний почек

Бесплатная скрининговая программа для лиц высокого риска развития ХБП, предоставляющая им возможность бесплатного обследования и образовательные программы. Предназначена для предотвращения и/или замедления развития ХБП и ее осложнений

Гломерулонефриты

Экзогенные факторы

- **инфекция** (стрептококки, стафилококки, МБТ, трепонемы, гепатит В и С, вирус Эпштейна-Барра, герпеса, кори, краснухи, цитомегаловирус, ВИЧ, малярия, риккетсиозы, геморрагическая лихорадка, лептоспироз)
- **сыворотки и вакцины**
- **лекарства** (антибиотики, анальгетики, сульфаниламиды, ИАПФ, препараты золота, пеницилламин, циклоспорин А)
- **наркотики** (героин, кокаин)
- **пищевые аллергены, пыльца, укусы насекомых**
- **токсические вещества** (растворители, тяжелые металлы, бензол, гемолитические яды, алкоголь)
- **ионизирующая радиация**
- **переохлаждение**

Эндогенные факторы

- **ДНК** (СКВ)
- **тиреоглобулин**
- **инсулин**
- **опухолевые антигены** (паранеопластический синдром при карциномах легких, ЖКТ, молочных желез, яичников, лимфопролиферативных заболеваниях)
- **α 1-антитрипсин**
- **антиген щеточной каемки канальцев**
- **сопутствующие заболевания** (РА, системные васкулиты, ИЭ, миеломная болезнь, ЦП, гестоз беременных, АФС)

Активность нефрита

- Нефротический синдром
- Острый нефритический синдром
- ↑ протеинурии
- ↑ гематурии
- ↑ ↑ АД
- > СОЭ
- ↓↓ снижение СКФ за короткий период
- ДВС

Клиническая классификация ГН

- острый (постстрептококковый)
- подострый
(быстро прогрессирующий)
- хронический латентный
 - гематурический
 - нефротический
 - гипертонический
 - смешанный

Морфологическая классификация ГН

Пролиферативные формы

- Диффузный пролиферативный ГН
- Экстракапиллярный ГН
- Мезангиопролиферативный ГН (МПГН)
- Мембранопротиферативный (мезангиокапиллярный) ГН (МПГН)

Непролиферативные формы

- Гломерулонефрит с минимальными изменениями (МИ)
- Мембранозный ГН (МГН)
- Фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз (ФСГГ/С)
- Фибропластический ГН

Острый гломерулонефрит

- Начало через 10-20 дней после инфекции (чаще β -гемолитический стрептококк гр. А)
- Остронефритический синдром
 - отеки, олигурия, \uparrow АД, ГУ, ПУ
 - \pm ОЛЖН, эклампсия, нарушение функции почек,
 - \uparrow АСЛО
- При циклическом, бурном течении выздоровление через 2-3 недели; вялотекущий ОГН чаще переходит в ХГН
- Морфология: диффузный пролиферативный ГН

Клинический случай 1



Б-ой Д., 30 лет

1996

2002

15.09

25.09

Фенобарбитал-----

Карбамазепин-----

Травма

Эпилепсия

Сыпь

Отеки



ОБ - 44,6 г/л

А - 12 г/л

Хол - 9,7 ммоль/л

Креат - 100 мкмоль/л

СПБ 6,6 г

RW +++++

Р-ция иммобилизации

бледных трепонем +



5 8:33 PM



5 8:34 PM

Клинический случай 1

- Генез нефротического синдрома

Лекарственный?

На фоне вторичного сифилиса?

- Лечение

Прекращение приема карбамазепина и фенобарбитала?

Лечение сифилиса?

Б-ой Д., 30 лет

1996

2002

15.09

25.09

Фенобарбитал-----

Карбамазепин-----

Пенициллин 4.5 млн ЕД-----

Травма

Эпилепсия

Сыпь

Отеки



ОБ	-44,6	68	г/л
А	-12	36	г/л
Хол	-9,7	4	ммоль/л
Креат	-100	98	мкмоль/л
СПБ	6,6	0	г
RW	++++		

Р-ция иммобилизации
бледных трепонем +

Клинический случай 1

- **Диагностическое заключение**

Острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом и сохранной функцией почек, развившийся на фоне вторичного сифилиса.

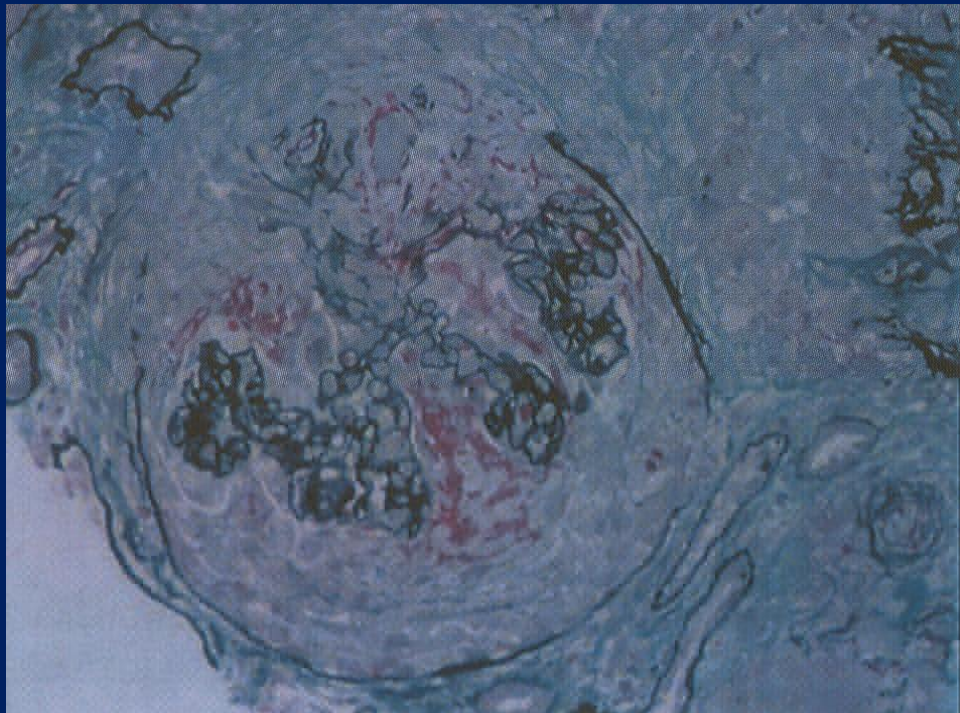
- **Морфология**

Вероятнее всего мембранозная нефропатия с отложением Ig G, Ig M и *Treponema pallidum* на базальной мембране

- **Катамнез**

При обследовании больного через 6 мес признаков поражения почек не выявлено

Быстропрогрессирующие ГН



ГН с полулуниями: выраженная, в форме полулуний, пролиферация клеток, которая разрывает капсулу клубочка

- ОНС, НС, ↑↑ АД
- Быстрое развитие почечной недостаточности (удвоение креатинина каждые 3 месяца)
- Без лечения летальный исход через 1-2 года
- Морфология: нефрит с «полулуниями»
- Встречается при заболеваниях соединительной ткани (СКВ), системных васкулитах, инфекциях, криоглобулинемии (гепатит С), лекарственном нефрите

ХГН латентного течения

- Самая частая форма нефрита (44%)
- Изолированный мочево́й синдром
- Иногда ↑ АД
- 10-летняя выживаемость 88%

- Морфология:
мезангиопролиферативный и
мембранозный ГН

ХГН гематурический

- Микро- и эпизоды макрогематурии после ОРЗ
- Чаще встречается у мужчин
- ↑ уровень Ig A в крови
- Течение относительно доброкачественное
- Морфология:
мезангиопролиферативный ГН
- Встречается при болезни Берже, алкогольном нефрите

Нефротический ГН

- Рецидивирующее течение
- Нефротический синдром
 - отеки, протеинурия $> 3,5$ г/сут
 - гипоальбуминемия $< 3,5$ г% (35 г/дл)
 - диспротеинемия (увеличение альфа-2-, гамма-глобулинов)
 - гиперхолестеринемия
- Морфология: минимальные изменения, мембранозный, ФСГС, мезангиопролиферативный
- Встречается при инфекционном эндокардите, системных заболеваниях, синдроме Альпорта, лекарственном поражении

Клинический случай 2

Б-ой Ш., 26 лет

- **Жалобы:**

- слабость
- отеки нижних и верхних конечностей
- уменьшение количества мочи

- **Анамнез:**

- 5 лет назад, после укуса насекомого – отек Квинке
- через месяц появились отеки, диагностирован ОГН, лечение антибиотиками, глюкокортикоидами (ПЗ 24 г/с в течение месяца) с + эффектом
- в последующем после переохлаждений, ОРЗ – отеки, СПБ до 10 – 20 г/с, быстрая ремиссия на фоне приема ПЗ (max 50 мг/с в течение месяца)
- настоящее ухудшение после отмены поддерживающей дозы ПЗ 2 месяца назад
- семейный анамнез: у матери БА

Клинический случай 2

- **Объективно:**
 - **кожные покровы бледные**
 - **на коже рук и туловища папулезные высыпания**
 - **отеки лица, верхних и нижних конечностей, передней брюшной стенки, поясничной области, наружных половых органов**
 - **двухсторонний гидроторакс, асцит**
 - **АД 120/80 мм рт ст, ЧСС 76 в мин**
 - **размеры печени 9-8-7см, селезенка не пальпируется**
 - **почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный**

Клинический случай 2

- **Лабораторные данные**

- Нв 16 г/л, Эр 5, Л 5, Тр 520 тыс, СОЭ 53 мм/ч

- общ. ан. мочи: 1024, рН 5.0, белок 8.3 г/л, Л 2-3 в п/зр, Эр ед

- СПБ 24 г/с

- б\х крови: ОБ 41 г/л, А 19 г/л, ОХ 7.2 ммоль/л, глюкоза 5.0 ммоль\л,

- креатинин 72 мкмоль\л, мочевины 6.4 ммоль/л, калий 4.8 ммоль/л,

- натрий 140 ммоль/л

- АСЛО 55

- белковые фракции α_1 – 4.2%, α_2 - 22.14%, β – 11.14%, γ - 20.72%

- СКФ 188 мл/мин

- коагулограмма: Φ – 580 мг/дл, АЧТВ – 78 сек, ТВ > 3 мин, фибринолиз > 7 часов

- **УЗИ почек:** почки имеют ровные контуры, обычные

Клинический случай 2

- **Морфологическое исследование**

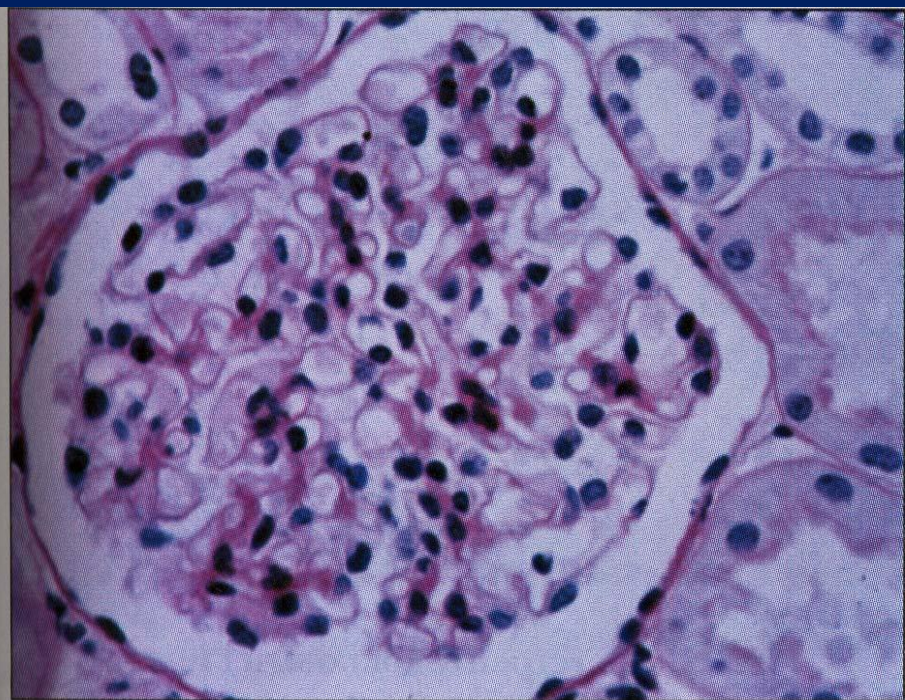
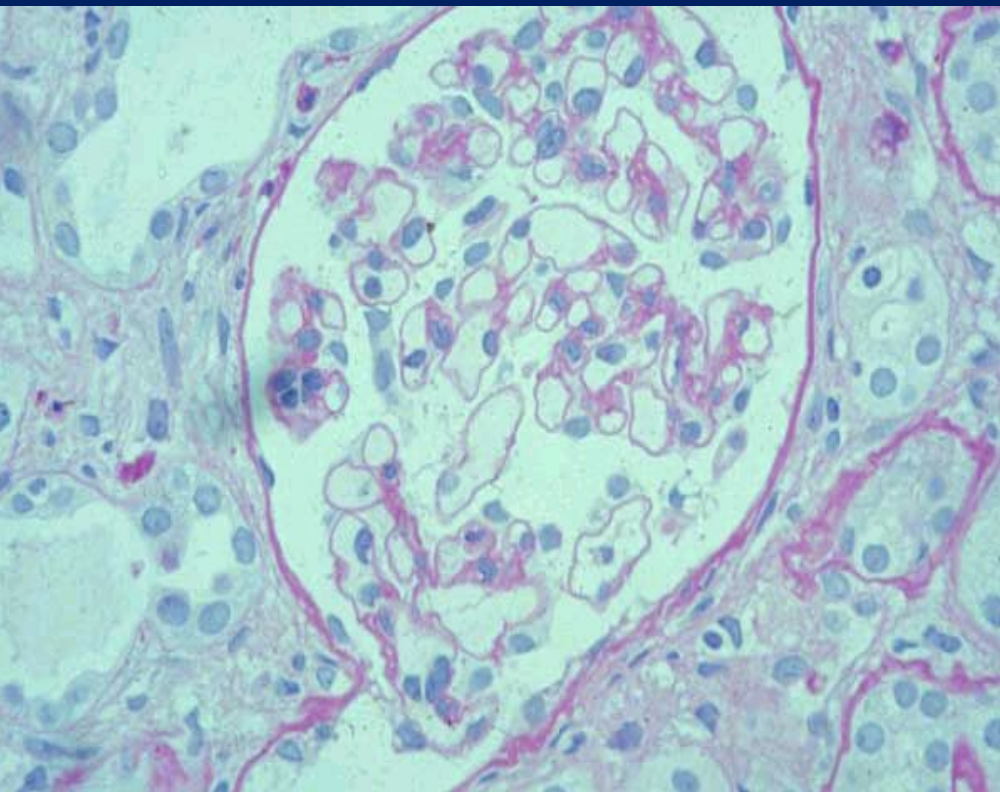
Биопсия почки: биоптат почки представлен корковым веществом (6 клубочков). Клубочки практически не изменены. Отмечается незначительное утолщение БМК и усиление мезангиального матрикса в отдельных участках некоторых клубочков. Расширение капиллярных петель. В извитых канальцах зернистая и умеренная гиалиново-капельная дистрофия, резкое расширение сосудов стромы. При ИФМ специфической люминисценции не обнаружено. Амилоид не выявлен.

Заключение: картина минимальных изменений.

Биопсия кожи: эозинофильная и базофильная инфильтрация ткани.

Клинический случай 2

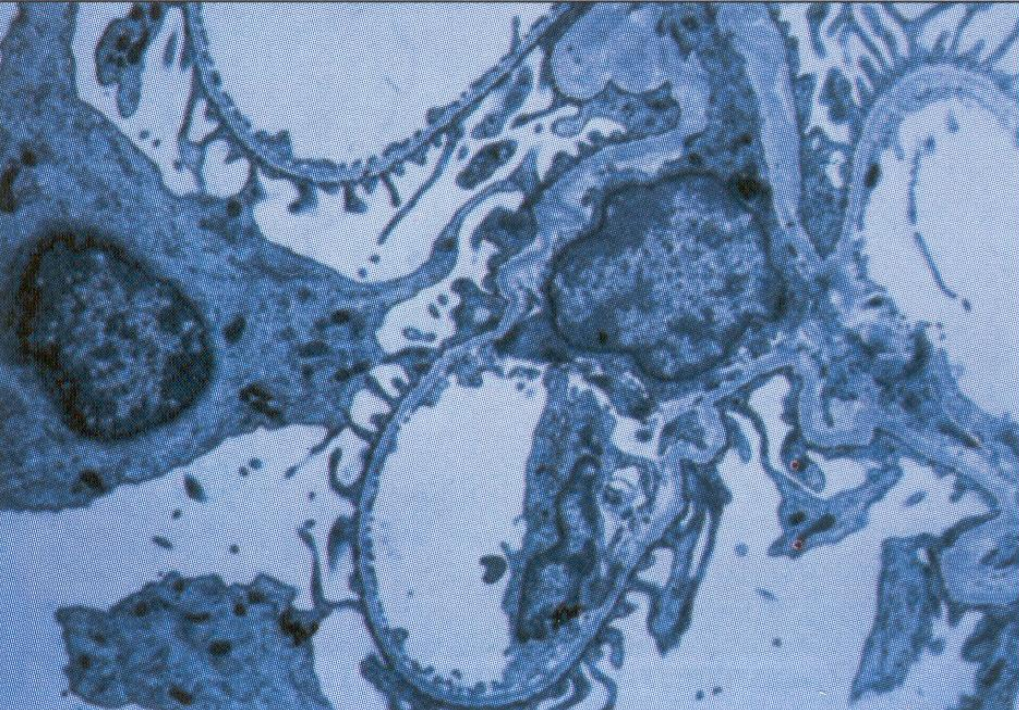
Световая микроскопия



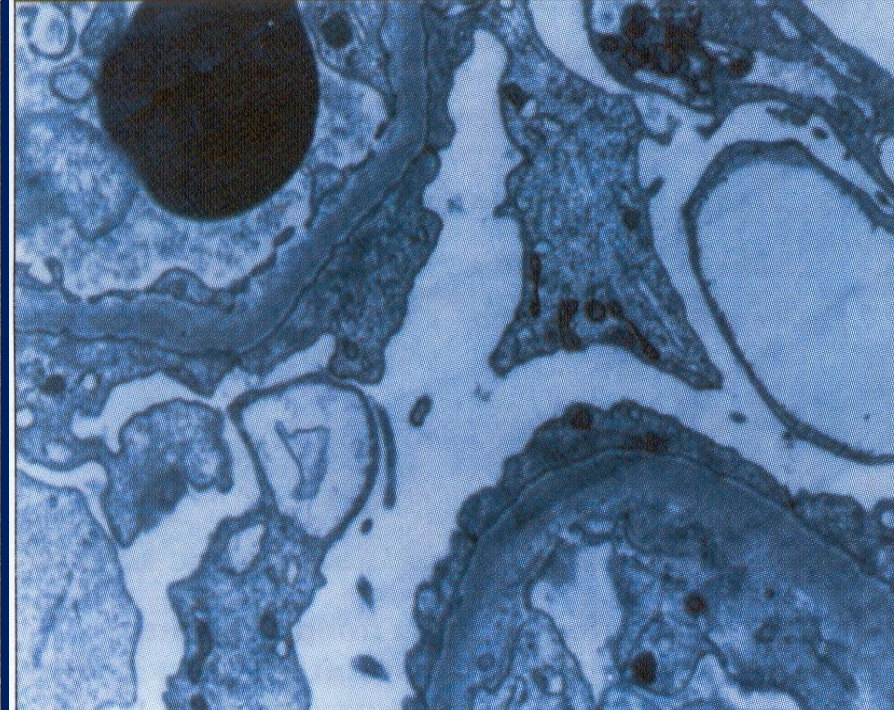
**Рис. 5. Болезнь «минимальных изменений»
(световая микроскопия)**

Клинический случай 2

Электронная микроскопия



Электронная микроскопия клубочка в
норме



Электронная микроскопия при нефрите
с минимальными изменениями

Клинический случай 2

Диагностическое заключение

- Хронический гломерулонефрит нефротического типа (морфологически – минимальные изменения), леченный глюкокортикоидами, с сохранной функцией почек.

Клинический случай 2

Лечение

- ПЗ 60 мг/сут на 2 мес с последующей очень медленной отменой
- ЦФ 150 мг/сут
- Гепарин 10 тыс ед/сут

- На 10 день
 - диурез 5 л
 - отеки, асцит, гидроторакс исчезли
 - белка в моче нет
 - ОБ 63 г/л, А 43 г/л

Гипертонический ГН

- АГ, иногда злокачественная
- Мочевой синдром (ПУ < 1г/сут)
- Течение длительное

- Дифференцировать с реноваскулярной гипертонией, с-мом Конна, феохромоцитомой, эссенциальной гипертонией, хрон. пиелонефритом

Смешанный ГН

- Нефротический синдром
- Артериальная гипертония
- ХПН развивается через 2-3 года
- Морфология: мезангиокапиллярный, ФСГС
- Встречается при СКВ, системных васкулитах
- Дифференцировать с тромбозом почечных вен, о. интерстициальным нефритом, склеродермической почкой, апостематозным нефритом

Иммунные механизмы прогрессирования ГН

- а/т, повреждающие ткань почки(а/т к БМК)
- Иммунные комплексы (а/г+а/т)
- Клеточные механизмы (хемотаксис моноцитов и макрофагов в клубочек, где продуцируются цитокины, свободные радикалы, протеазы и др. медиаторы повреждения)

Неиммунные механизмы прогрессирования ГН

- **Гемодинамические**

- гиперфльтрация и внутриклубочковая гипертензия
- системная АГ

- **Протеинурия**

- **Метаболические**

- гиперлипидемия
- гипергликемия
- гиперурикемия
- нарушение P-Ca обмена

- **Анемия**

- **Усугубляющие факторы**

интеркуррентные инфекции, обструкция МВП, ИМП, беременность, аллергические реакции, нефротоксичность лекарств, гипонатриемия, гипокалиемия, гиповолемия, кровопотеря

Лечение гломерулонефритов

- **Этиологическое**
- **Патогенетическое**
- **Симптоматическое**

Лечение гломерулонефритов

Задачи

- Попытаться выявить этиологический фактор и добиться его элиминации
- Подавить активность, купировать обострение
- Ослабить тяжело переносимые и потенциально опасные проявления болезни
- Стабилизировать течение болезни или замедлить темп прогрессирования (оптимально – добиться обратного развития)

Лечение гломерулонефритов

Этиологическое лечение

- антибиотики при постстрептококковом нефрите и ИЭ
- специфическое лечение сифилитического, малярийного, паратуберкулезного, вирусного нефрита
- удаление опухоли при паранеопластическом нефрите
- отмена препарата при лекарственном нефрите
- отказ от алкоголя при алкогольном нефрите
- исключение аллергизирующих факторов при атопическом нефрите

Лечение гломерулонефритов

Патогенетическое

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

Цитостатики

Неселективные (общего действия)

-алкилирующие: циклофосфамид, хлорбутин

-антиметаболиты: азатиоприн, метотрексат

Селективные

-циклоспорин А

-такролимус

-микофенолат мофетил

Моноклональные антитела

Механизм действия глюкокортикоидов

- **Перераспределение клеток иммунной системы и воспаления и предотвращение их миграции в ткань почек**
- **Подавление пролиферации клеток воспаления и продукции медиаторов воспаления**

Механизм действия цитостатиков

- Антиметаболиты – нарушают синтез азотистых оснований
- Алкилирующие – препятствуют считыванию информации с ДНК и нарушают синтез белка в рибосомах
- Циклоспорин А - снижает активность Т-хелперов, пролиферацию В-лимфоцитов, продукцию ИЛ-2 и других цитокинов

Общие положения иммуносупрессивной терапии

- При высокой активности нефрита всегда показана иммуносупрессивная терапия (ГКС±ЦС)
- Впервые возникший НС, особенно без ГУ и АГ – всегда показание для лечения ГКС
- При БПГН обязательно назначение ГКС+ЦС в высоких и супервысоких дозах («пульс»-терапия)

Осложнения стероидной терапии

- **ЦНС** - психические расстройства
- **Костно-мышечная система**
 - остеопороз
 - спонтанные переломы
 - асептический некроз
 - миопатия
- **Глазные** - глаукома, катаракта
- **ЖКТ** - пептические язвы, панкреатит
- **Сердечно-сосудистая система**
 - артериальная гипертензия натрий-зависимая
 - кардиопатии (нарушение ритма сердца, нарушение проводимости)
 - сердечная недостаточность
- **Иммунная система** – иммуносупрессия

Осложнения стероидной терапии

- **Эндокринная система**
 - подавление ГГН
 - задержка роста
 - вторичная аменорея
- **Метаболические нарушения**
 - повышение уровня глюкозы (стероидный диабет)
 - гиперлипидемия
 - синдром Кушинга
 - стероидные стрии
 - стероидные акне
 - жировая дистрофия печени

Осложнения терапии

цитостатиками

- снижение уровня тромбоцитов, лейкоцитов
- инфекции
- желудочно-кишечные расстройства
- поражение печени
- нефротоксичность
- аменорея
- аллопеция
- цистит
- тератогенность
- канцерогенность

Обязателен контроль лейкоцитов (нейтрофилов) крови - >
1500!

Воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования ГН

- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II
- Снижение АД до целевых значений (<130/80мм Hg)
- Антикоагулянты и антиагреганты (гепарин, дипиридамол)
- Антигиперлипидемические препараты (статины)
- Коррекция анемии (эритропоэтин, препараты железа)
- Нормализация уровня сахара в крови при СД
- Коррекция P-Ca обмена
- Коррекция гиперурикемии

Инфекция мочевых путей

Классификация

- **Инфекция верхних отделов**
 - пиелонефрит острый и хронический
 - абсцесс и карбункул почки
 - апостематозный пиелонефрит
- **Инфекция нижних отделов**
 - цистит острый и рецидивирующий
 - простатит острый и хронический
 - уретрит негонококковый
- **Бессимптомная бактериурия**

Инфекция мочевых путей

Неосложненная

- Анатомически и физиологически нормальный мочевой тракт
- Нормальная функция почек
- Нет нарушения защитных механизмов

Осложненная

- Патология мочевого тракта
 - обструкция
 - рефлюкс
 - неврологические нарушения
 - катетеризация мочевого пузыря
 - хронический простатит, кисты почек, и др.
- Нарушение функции почек
- Нарушение защитных механизмов (сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия)

Пиелонефрит, диагностика и лечение

- **Диагностика**
 - микроскопия осадка (ЛУ, БУ, ПУ <2г/сут, лейкоцитарные цилиндры)
 - посев мочи (диагностически значимая бактериурия - $\geq 10^4$ КОЕ/мл)
 - клин. анализ крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево)
 - биохимия крови (СРБ, креатинин)
 - гемокультура
 - УЗИ почек и органов малого таза, экскреторная урография, сцинтиграфия почек
- **Лечение**
 - восстановить пассаж мочи
 - антибактериальная терапия (с учетом посева)
 - симптоматическая терапия
 - профилактика рецидивов

Пиелонефрит, диагностика и лечение

- **Острый пиелонефрит**
 - Возбудитель – *E. coli*
 - Препараты 1 ряда – фторхинолоны
 - Альтернативные – цефалоспорины III, амоксициллин/клавулоновая, ко-тримоксазол
- **Хронический пиелонефрит**
 - **Амбулаторные б-ые:**
 - *E. coli* (75%), *Proteus spp.* (8%), *Klebsiella spp.* (6%), *Enterococcus spp.*, *Staph. spp.* (<5%)
 - Препараты 1 ряда - цефалоспорины III внутрь
 - Альтернативные – фторхинолоны, амоксициллин/клавулоновая кислота, ко-тримоксазол
 - **Стационар:**
 - *E. coli* (42%), *Klebsiella/Enterobakter spp.* (15%)
Enterococcus spp. (15%), *P. aeruginosa* (7%), *S. aureus* (7%)
Proteus spp. (6%)
 - Препараты 1 ряда - фторхинолоны
 - Альтернативные – цефалоспорины III-IV, аминогликозиды

Бессимптомная бактериурия

Рекомендации американского общества инфекционных заболеваний 2005г

- **Критерии диагноза**

- если в 2 последовательных анализах мочи, полученных от женщин без признаков ИМП, выделен один и тот же штамм бактерий в количестве 10^5 КОЕ/мл и более (B-II);
- если в анализе мочи, полученной от мужчин, у которых не было симптомов ИМП, однократно был выделен бактериальный штамм в количестве 10^5 КОЕ/мл и более (B-III);
- если в анализе мочи, полученной при катетеризации, однократно выделен бактериальный штамм в количестве 10^2 КОЕ/мл и более как у мужчин, так и у женщин (A-II)

Бессимптомная бактериурия

Необходимо

- Проводить скрининг на БУ у беременных как минимум 1 раз в раннем периоде беременности и в случае положительного результата необходимо проводить лечение (A-I) с последующим контролем анализов мочи (A-III)
 - Каких-либо рекомендаций за или против проведения повторного скрининга в позднем периоде беременности у женщин, у которых не было выявлено БУ на ранних сроках, не имеется
- Выявление бактериурии и лечение перед выполнением трансуретральной резекции предстательной железы (A-I)
- Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии перед другими урологическими процедурами, во время выполнения которых ожидается кровотечение из слизистой оболочки (A-III).
- В тех случаях, когда катетер-ассоциированная