

Гломерулонефриты

- Гломерулонефрит (ГН) является одним из наиболее тяжелых заболеваний почек, приводящих к развитию почечной недостаточности
- В структуре терминальной почечной недостаточности больные гломерулонефритом составляют 30%

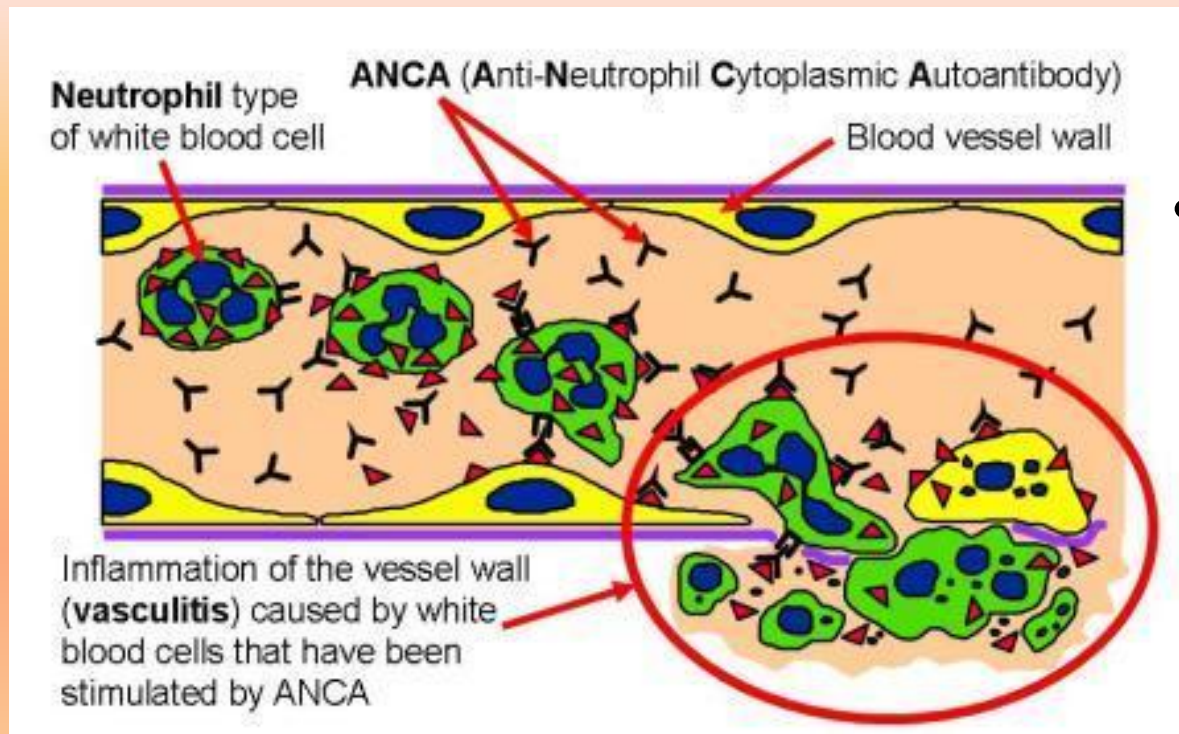
гломерулонефриты

- группа морфологически разнородных иммуновосполительных заболеваний с преимущественным поражением клубочков, с вовлечением канальцев и интерстициальной ткани почек

Патогенез иммунного воспаления клубочков:

- Иммуннокомплексное **80%**
- АТ к базальной мембране **5%**
- Прямая активация комплемента – менее **5%**
- Малоиммунные формы (клеточно опосредованное воспаление - реакция гиперчувствительности замедленного типа, антинейтрофильные цитоплазматические АТ) **10%**

Патогенез АНЦА-ассоциированных ГН

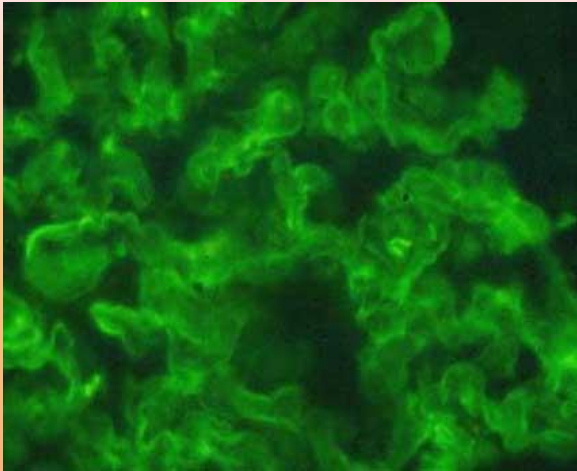


- **АНЦА активируют нейтрофилы, которые освобождают медиаторы воспаления и повреждают клетки эндотелия**

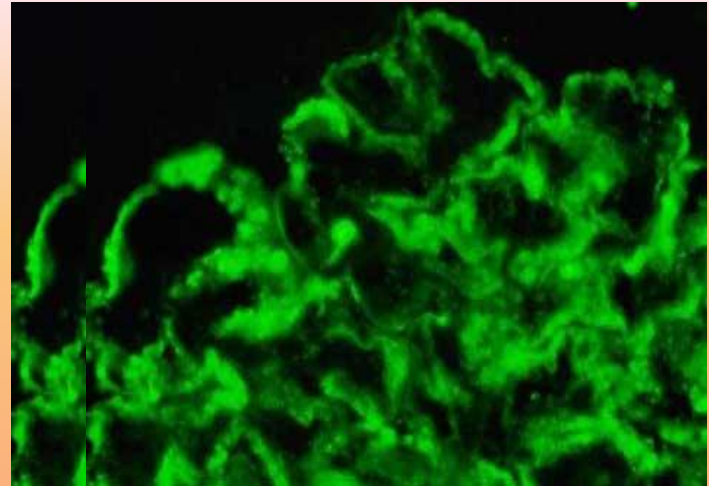
Методы определения иммунных механизмов повреждения клубочков:

- **Иммунологические показатели крови** (ЦИК, АТ к базальной мембране, АТ к цитоплазме нейтрофилов, С3-нефритический фактор, комплимент)
- **Имунофлюоресцентный анализ** Ig G и С3 в биоптатах почек

Типы иммунофлюоресцентного свечения IgG при ГН



Линейное =
(синдром Гудпасчера,
ГН с противпочечными
антителами)



Гранулярное =
иммунокомплексный ГН
(постинфекционный ГН, СКВ,
МПГН, ПШГ,
криоглобулинемический ГН, IgA-
нефропатия)

Малоиммунное (АНЦА
ассоциированные васкулиты, ЭКГН)

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела – маркеры ГН ассоциированных с первичными системными васкулитами

- ANCA к протеиназе 3 (**классические**) – маркер грануломатоза Вегенера
- ANCA к миелопероксидазе (**перинуклеарные**) – маркеры микроскопического полиартериита и синдрома Черджа-Стросса

Этиология ГН

- 1. Первичные (идиопатические)**
- 2. Вторичные:**
 - **Инфекционные** (*бактериальные, вирусные, паразитарные*),
 - **При аутоиммунных системных заболеваниях и васкулитах** (*СКВ, ССД, ревматоидный артрит, микроскопический полиартериит, синдром Гудпасчура, синдром Вегенера, геморрагические васкулиты и другие*),
 - **Экзогенные** (*лекарства, вакцины, например, КДС, сывороточная болезнь, наркотики, яды насекомых*)
 - **Паранеопластические**

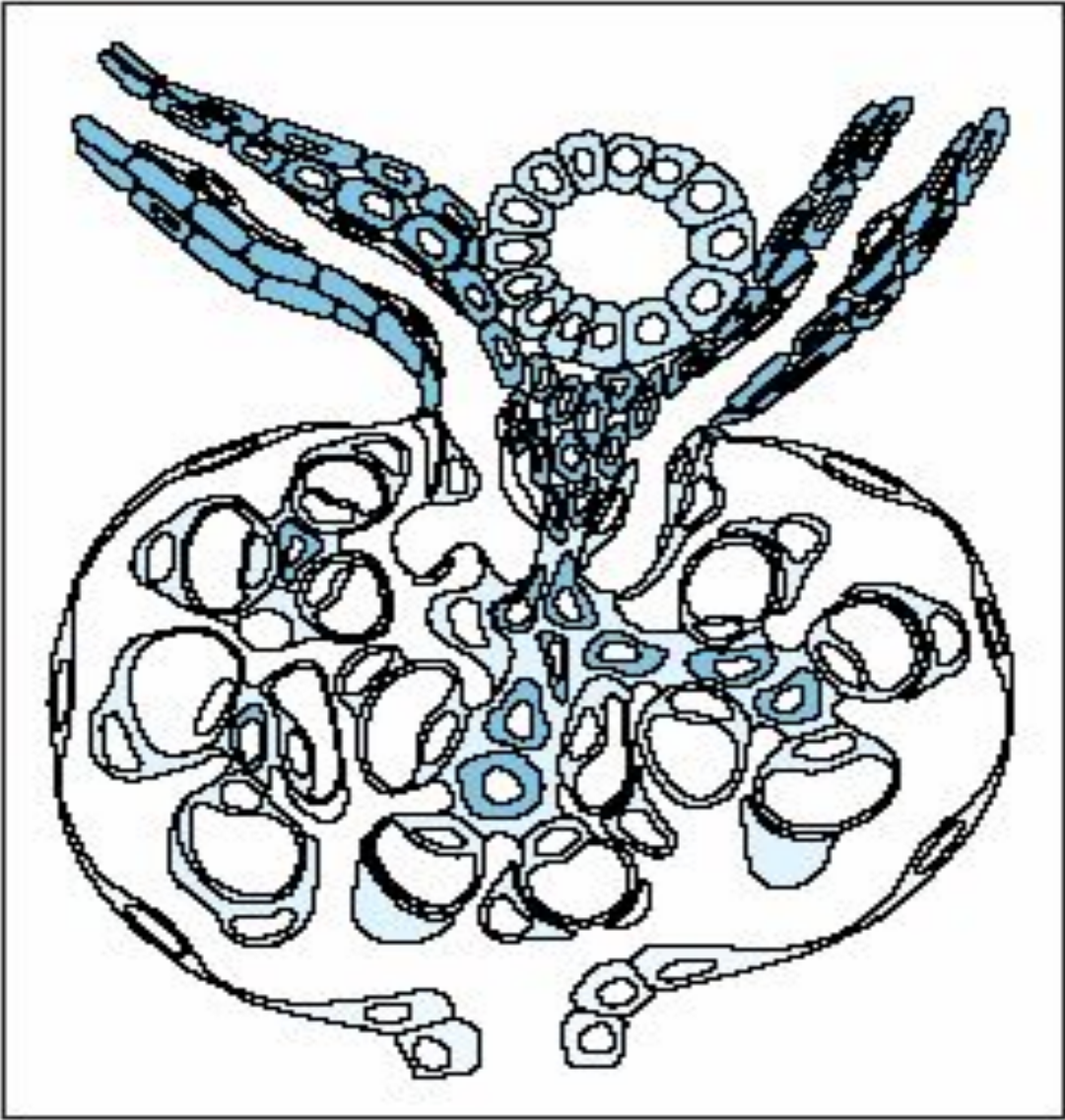
Инфекционные ГН

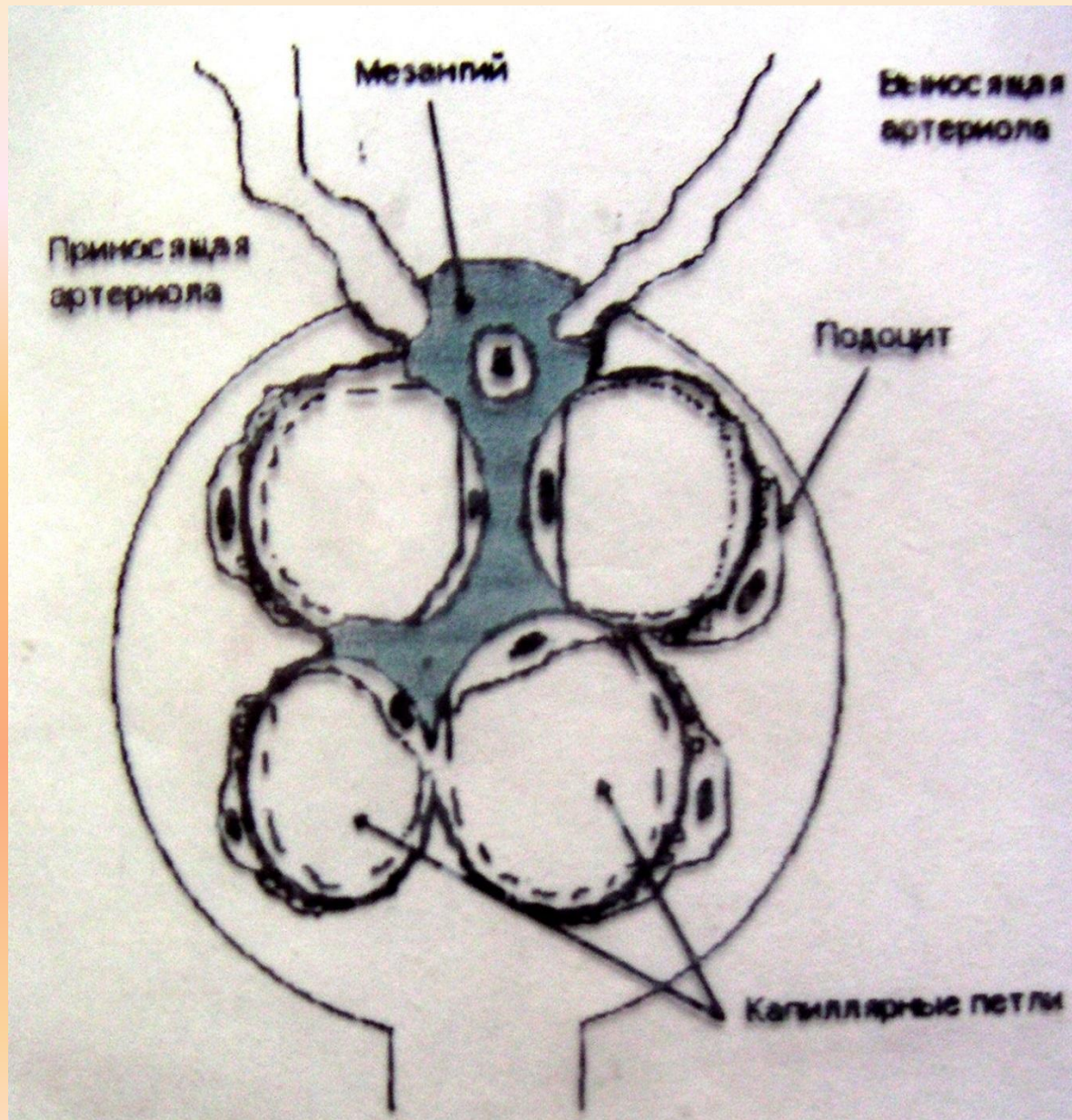
Бактериальные:

- **Постстрептококковый ГН**
- **Нестрептококковые:** постстафилококковые - острый пролиферативно-экссудативный при инфекции *Staphylococcus aureus* (ИЭ, инфекции сосудистых шунтов, при абсцессах, сепсисе); мембранозно-пролиферативный ГН при инфекции сосудистых шунтов, вызванной *Staphylococcus epidermidis*; постстафилококковый ГН с преимущественным отложением IgA у пожилых больных с сахарным диабетом), вторичный сифилис, пневмококковая пневмония, брюшной тиф, менингококковый сепсис, лепра, туберкулез, ИЭ и сепсис другой этиологии.

Вирусные – **гепатит В, гепатит С, ВИЧ**, цитомегаловирус, инфекционный мононуклеоз, свинка, корь, ветрянка, парвовирус И19, Коксаки.

Паразитарные – **малярия**, токсоплазмоз, лейшманиоз, шистосомоз, филяриаз, эхинококкоз.





Структурные изменения клубочков почек при ГН

- **Клеточная пролиферация** (эндотелиальных, мезангиальных и эпителиальных клеток; эндокапиллярная или экстракапиллярная).
- **Инфильтрация лейкоцитами**
- **Утолщение базальной мембраны** (утолщение капиллярной стенки при световой микроскопии, при электронной микроскопии – электронно-плотные отложения на эндотелиальной или эпителиальной поверхности базальной мембраны, или внутримембранозно).
- **Электронно-плотные отложения** (соответствуют отложению иммунных комплексов)
- **Гиалинизация или склероз** (указывают на необратимость изменений).

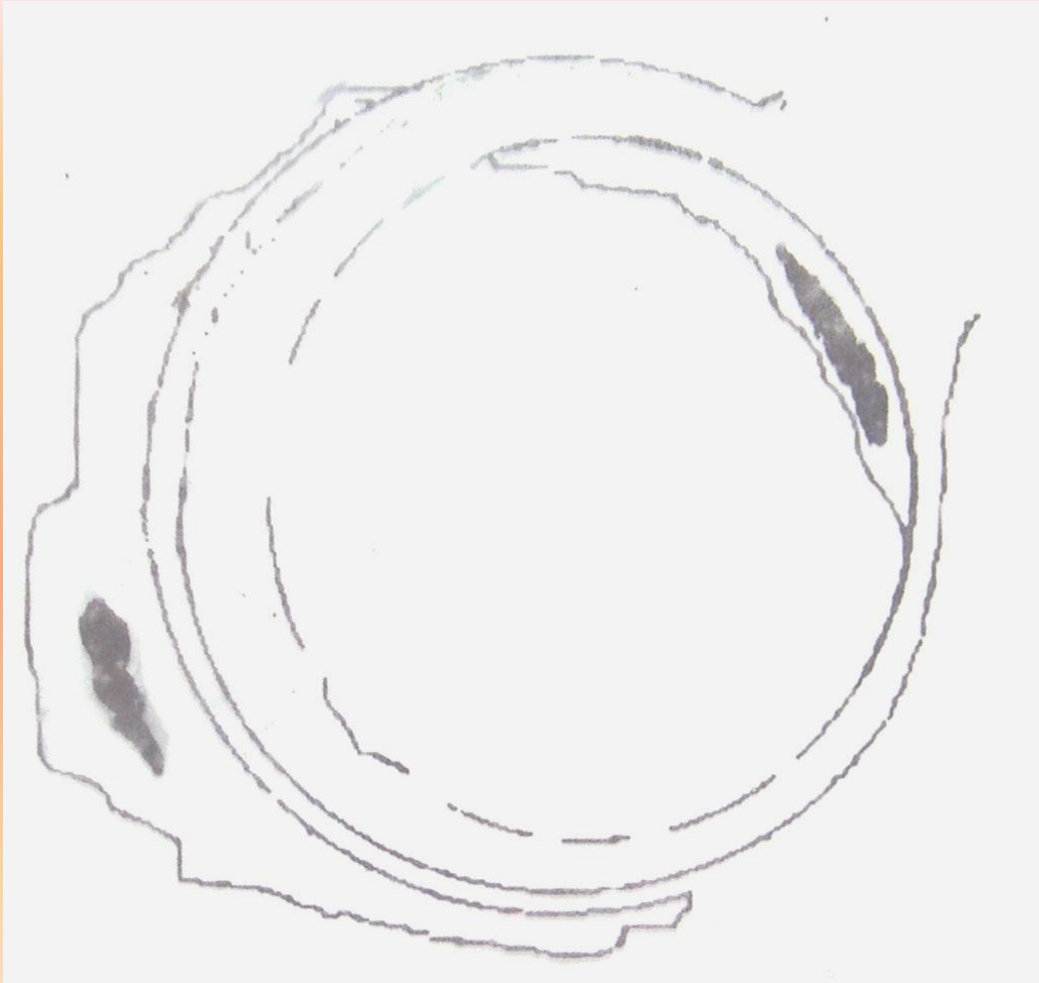
Объем поражения клубочков при ГН

- **Очаговое** поражение – менее 50 % клубочков почки
- **Диффузное** поражение – более 50% клубочков почки
- **Сегментарное** – поражение части (сегмента) клубочка
- **Тотальное** – поражение всего клубочка

Различают следующие морфологические варианты ХГН:

- минимальные изменения клубочков (липоидный нефроз)
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)
- мембранозный гломерулонефрит (мембранозная нефропатия)
- мезангиопролиферативный ГН
- мезангиокапиллярный (мембранопрولیферативный ГН)
- Экстракапиллярный ГН
- фибропластический ГН

Гломерулонефрит минимальных изменений

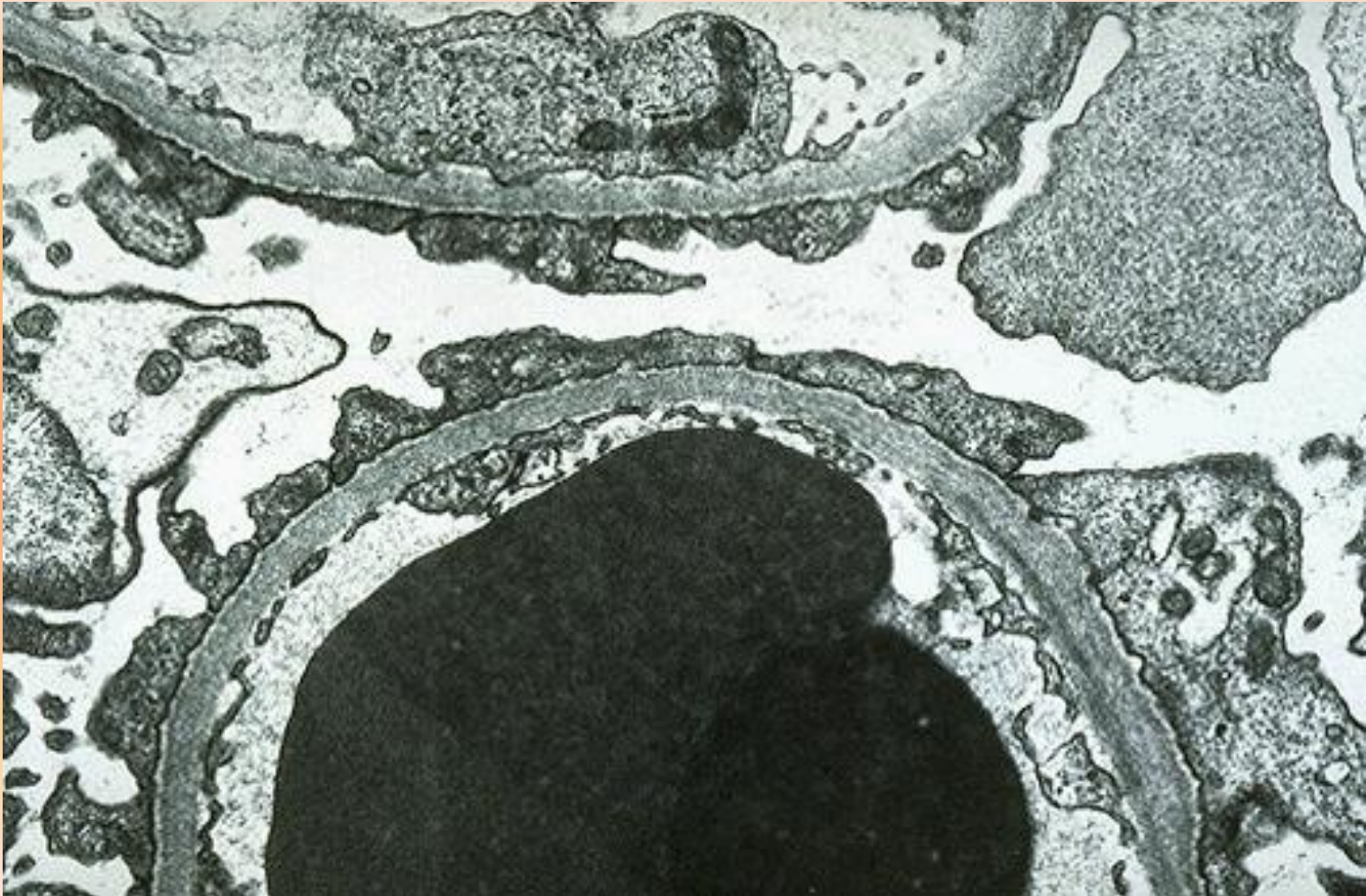


- **Сращение отростков ножек подоцитов – при электронной микроскопии, а при световой микроскопии – норма**
- **Характерен нефротический синдром**

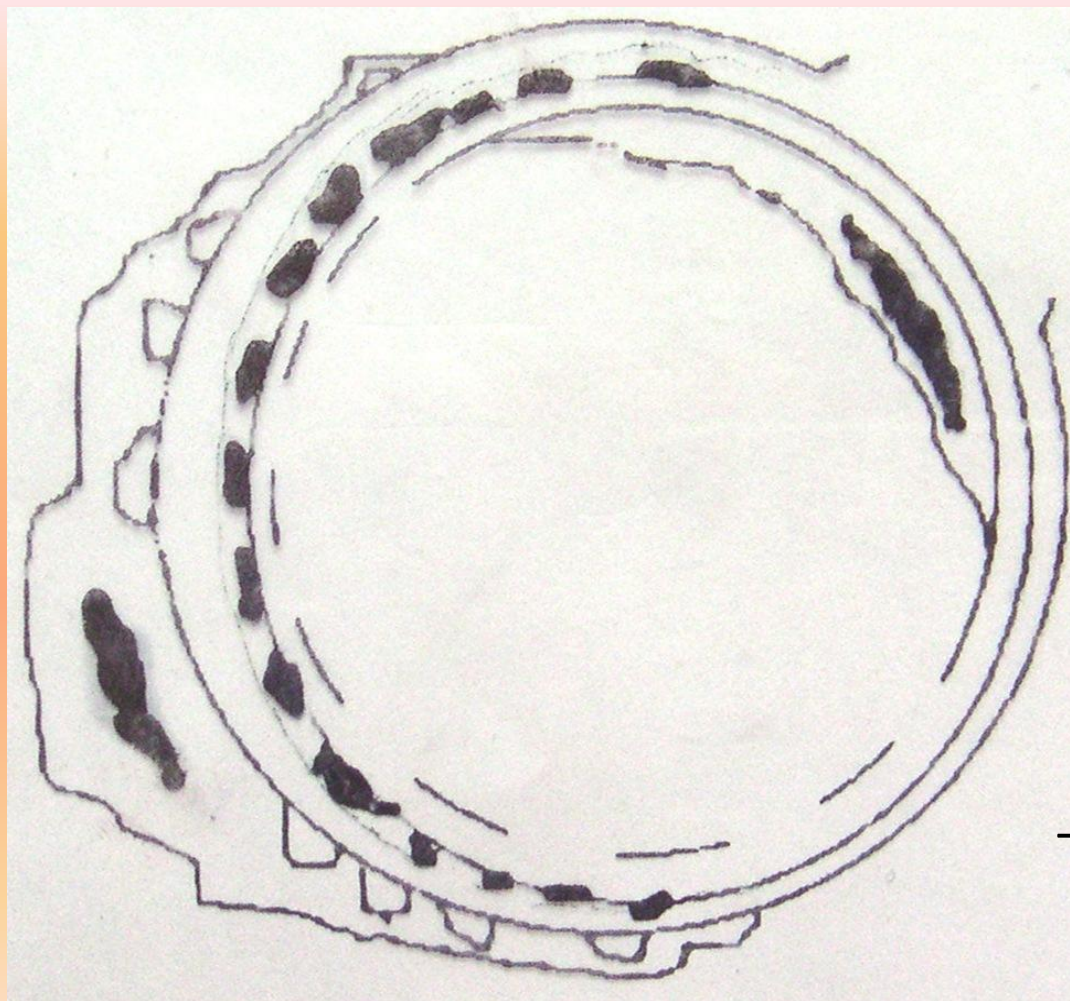
85% нефротического синдрома у детей (идиопатический)

Около 20% нефротического синдрома у взрослых (лекарственное поражение, ВИЧ-инфекции, героинизме, лимфомах...)

ГП «минимальных изменений» электронная микроскопия



Мембранозный гломерулонефрит

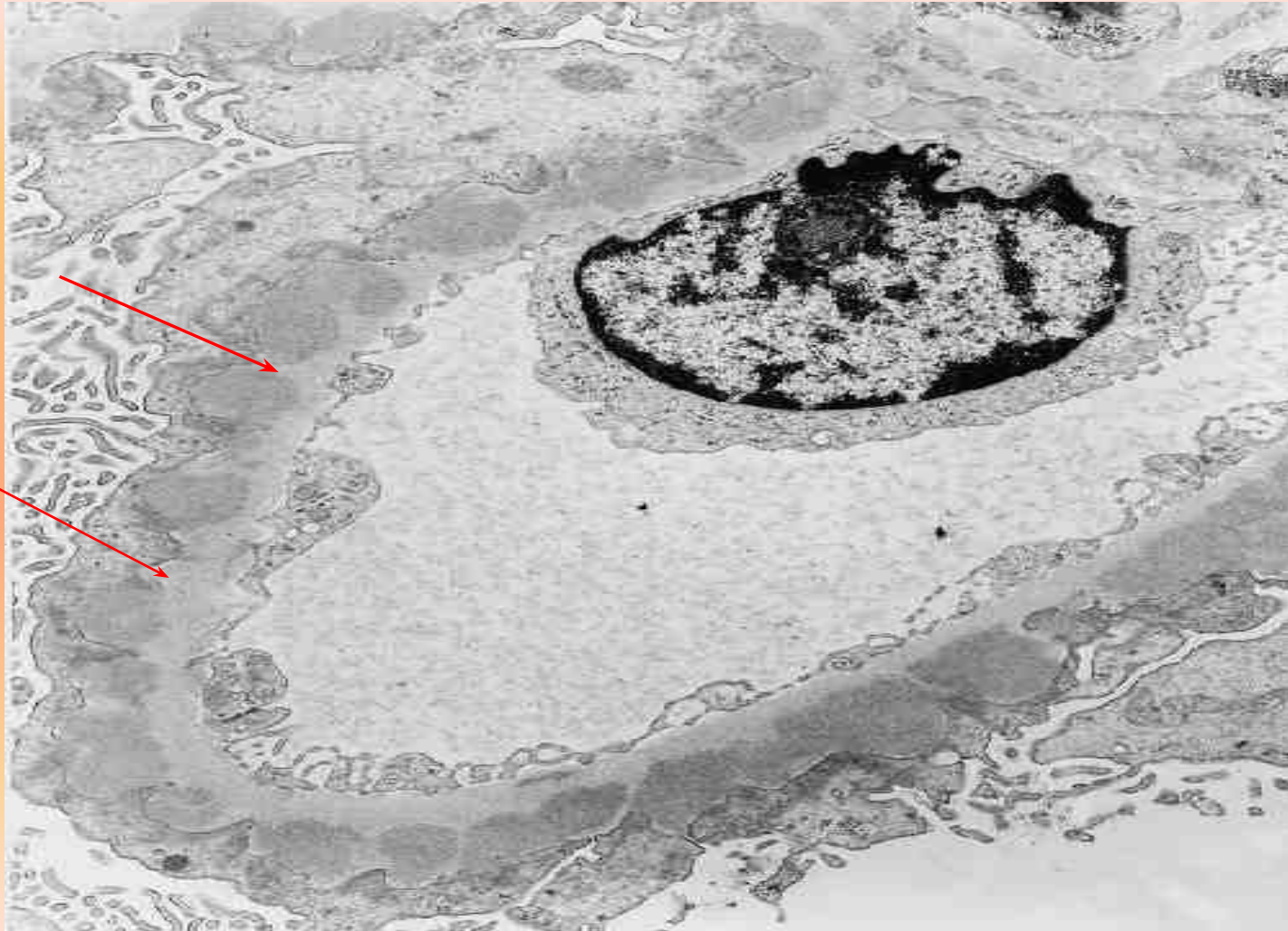


**Надмембранозные
отложения,
разделенные
выступами
(«шипиками»)
базальной
мембраны**

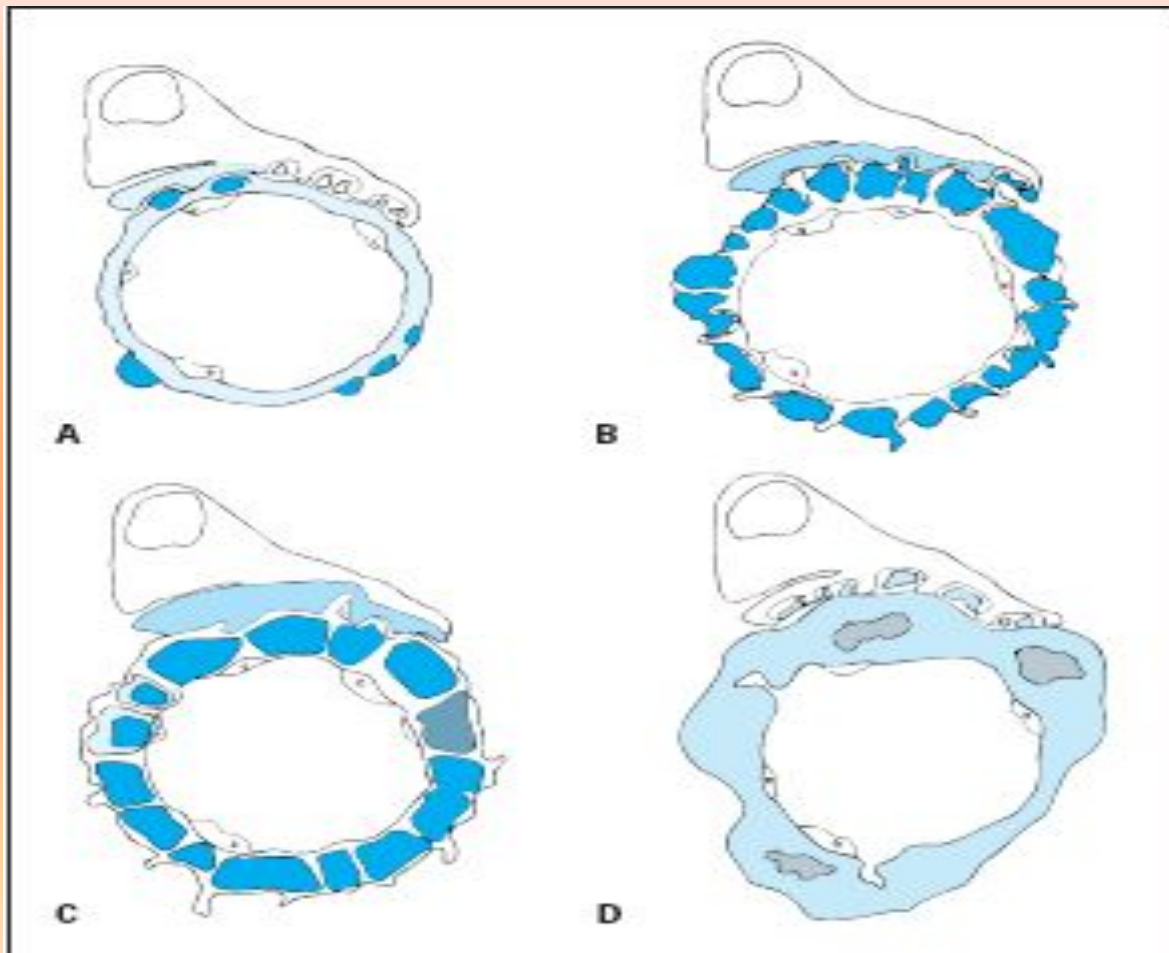
Типичен
нефротический
синдром или
изолированная
протеинурия

- Чаще при СКВ,
лекарственном
поражении, инфекции
вирусные...

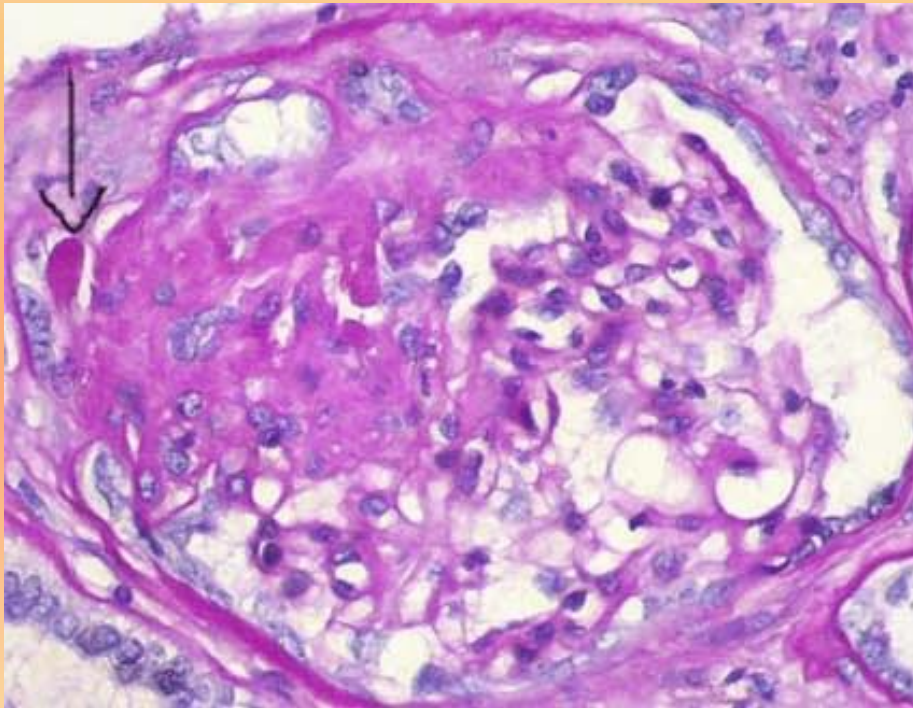
Мембранозная ГП, электронная микроскопия



Эволюция отложений при мембранозном ГН

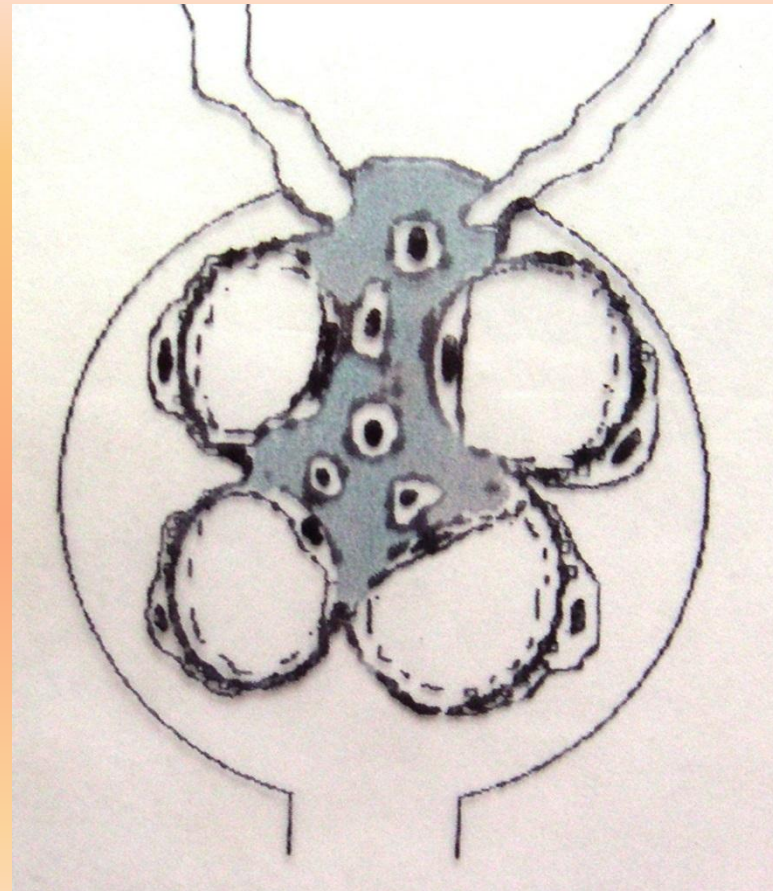
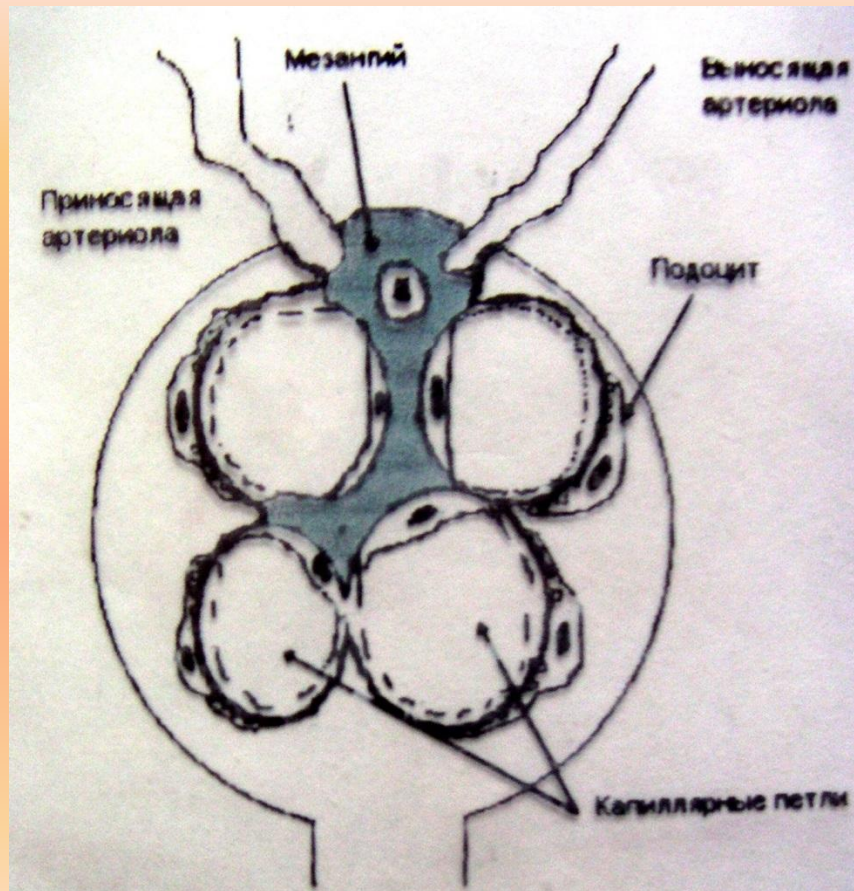


Фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз

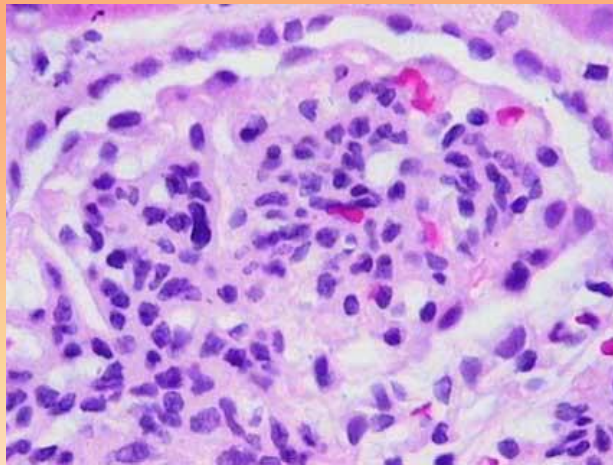
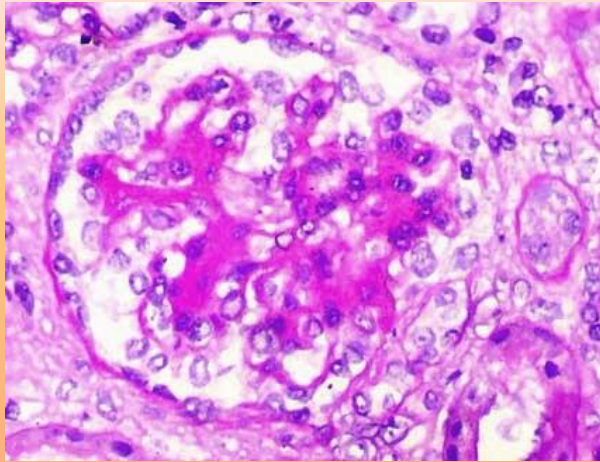


- **Склероз и гиалиноз части клубочковых петель**
- При электронной микроскопии – слияние ножек подоцитов
- Нефротический синдром
- Идиопатический, при ВИЧ-инфекции, лизосомальных болезнях накопления...

Мезангиопролиферативный ГН: увеличение клеточности и расширение мезангия – в клинике нефритический синдром



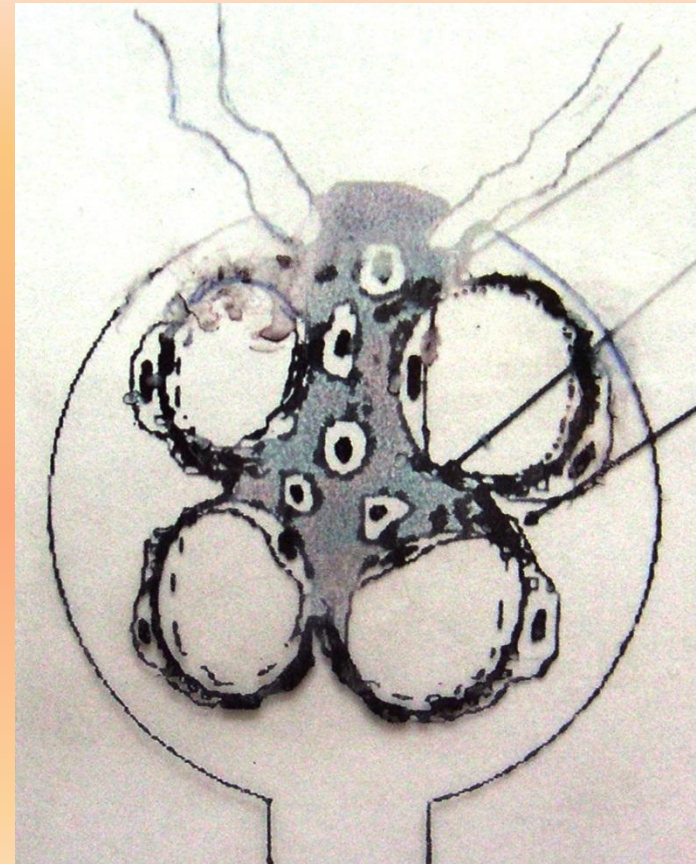
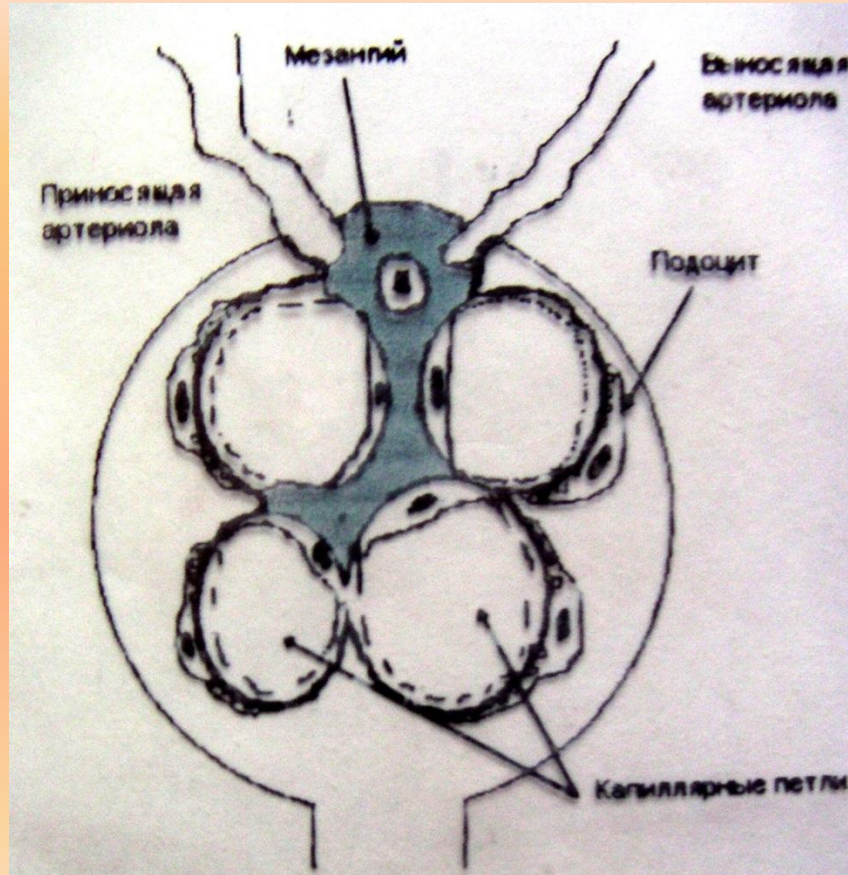
Мезангиопролиферативный ГН



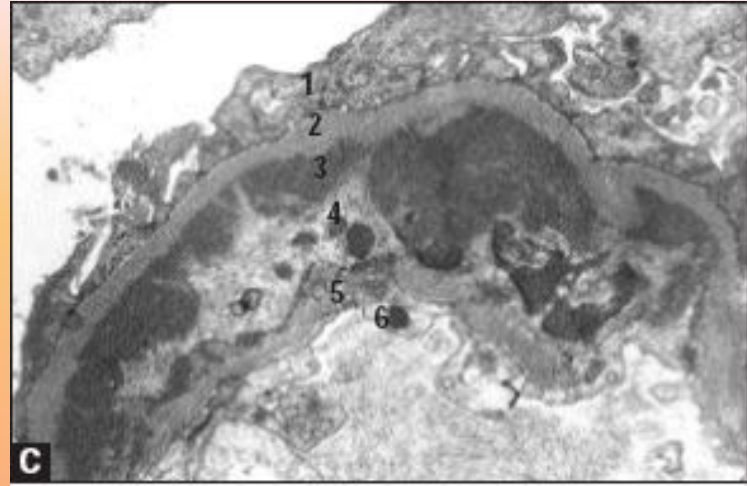
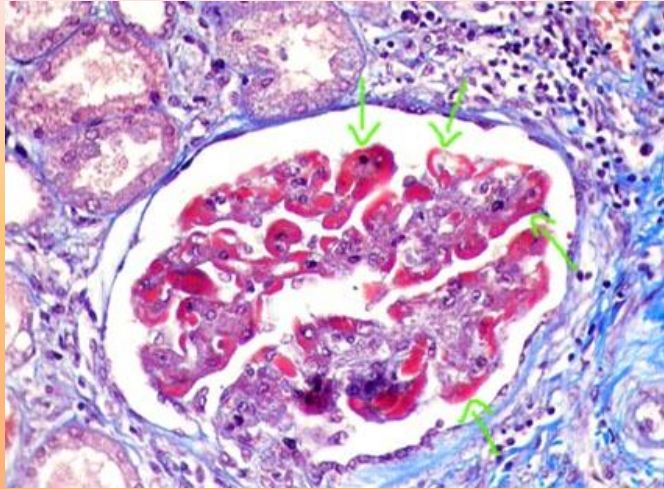
- Чаще при IgA-нефропатии, геморрагическом васкулите, при легких формах иммуннокомплексных ГН

Мембранозно-пролиферативный ГН:

- утолщение базальной мембраны
- расширение и увеличение клеточности мезангия

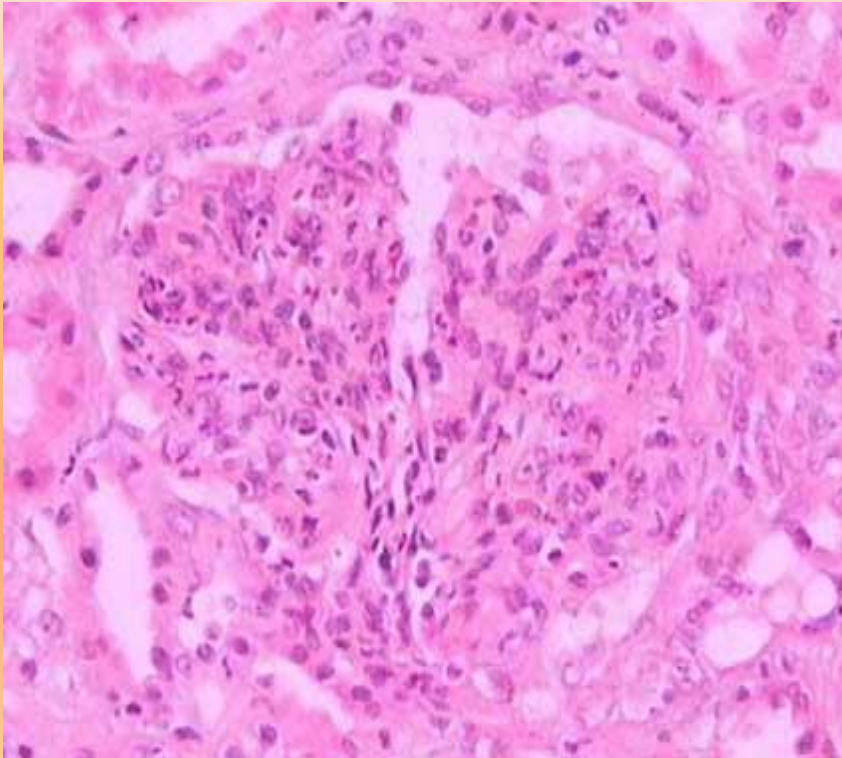


Мембранопролиферативный ГН = мезангиокапиллярный ГН



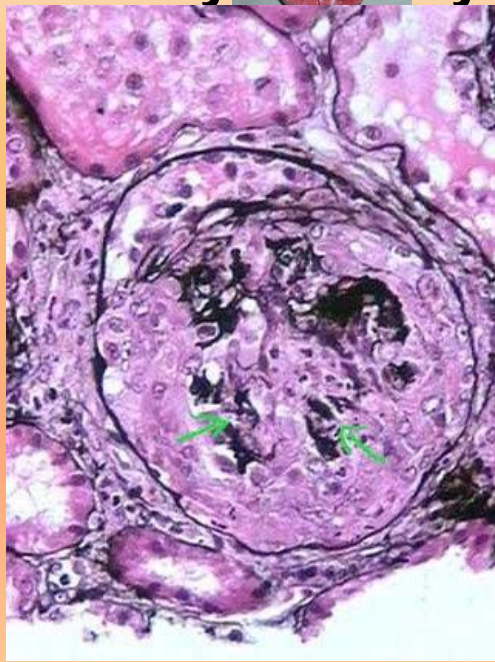
- Диффузная пролиферация мезангиальных клеток, макрофагальная инфильтрация, накопление мезангиального матрикса и утолщение (удвоение) мембраны
- Нефритический и нефротический синдром
- Иммунокомплексный ГН (постинфекционный, при СКВ, васкулитах...) чаще

Диффузный интракапиллярный экссудативно-пролиферативный ГН



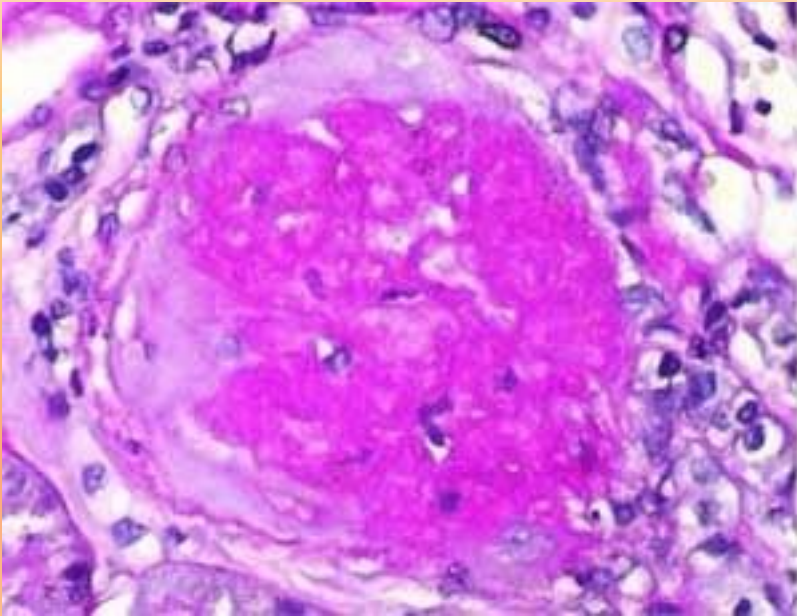
- **Пролиферация эндотелиальных, мезангиальных клеток и инфильтрация нейтрофилами**
- **Внутриклубочковая коагуляция**
- **Электронноплотные отложения**
- **Нефритический синдром с ОПН**
- **Иммунокомплексный ГН (постинфекционный, при СКВ, васкулитах...) чаще**

Экстракапиллярный пролиферативный ГН – «полулуния» - следствие разрывов стенок капилляров клубочков с проникновением плазменных белков в пространство капсулы Шумлянско-Боумана и пролиферация париетального эпителия, в большинстве клубочков в участки фибриноидного некроза



- Быстропрогрессирующий ГН (чаще нефротический синдром с АГ и отеками), ХПН формируется за несколько недель/месяцев
- Иммунокомплексный (постинфекционный, СЗСТ) или антительный (с-м Гудпасчера) механизмы

Фибропластический ГН



- Склероз большинства клубочков и интерстиция
- Протеинурия и ХПН
- Диабетическая нефропатия и исход всех перечисленных выше форм ГН

Основные клинические типы ГН

- острый (ОГН)
- хронический (ХГН)
- быстро прогрессирующий (БПГН)

В клинической картине ХГН, как правило, преобладает один из 7 "больших" нефрологических синдромов

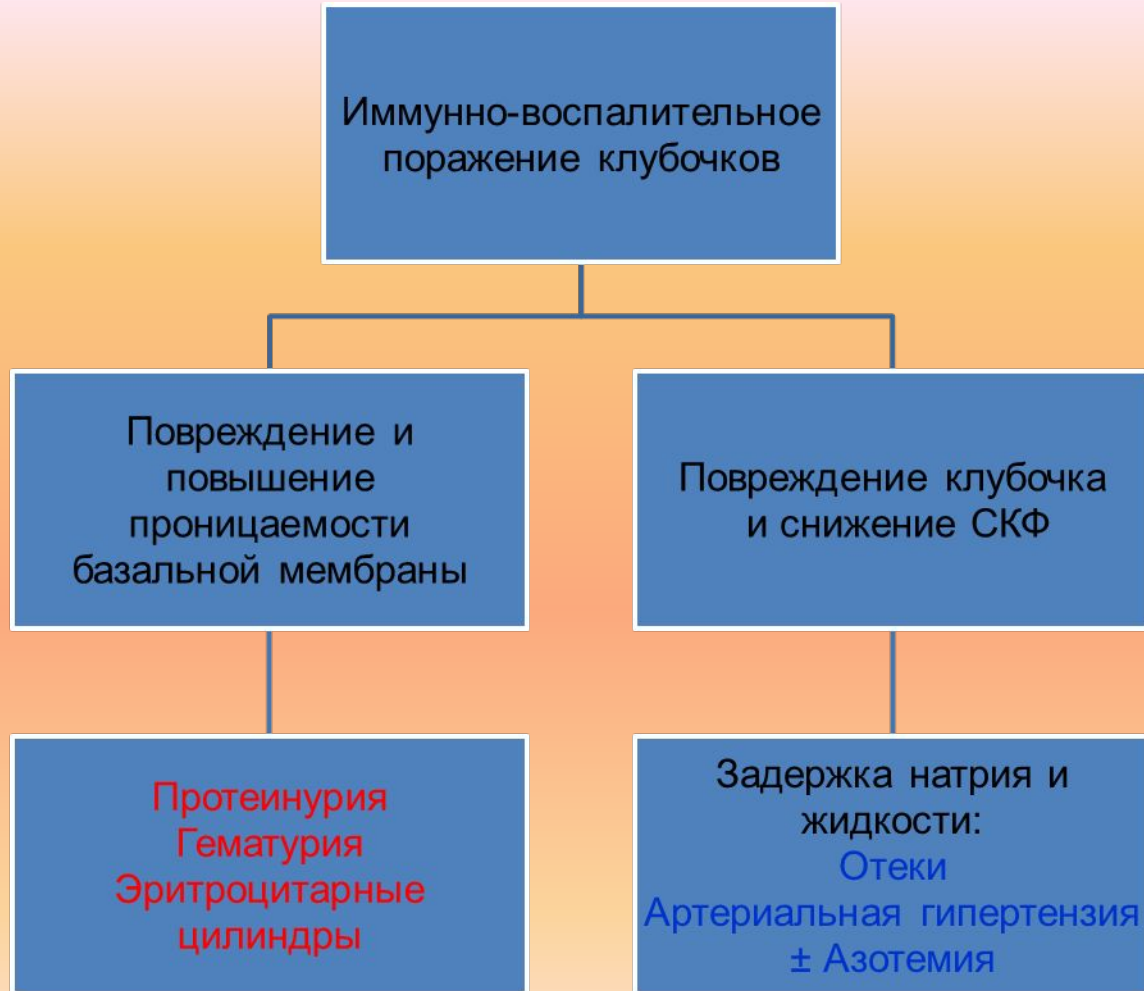
- изолированный мочево́й синдром
- нефритический синдром
- нефротический синдром
- синдром артериальной гипертензии
- Синдром тубулоинтерстициальных изменений
- ОПН
- ХПН

возможно также различное их сочетание

Клиническая классификация ГН по МКБ 10:

- **Нефритический синдром** (острый – недели, подострый – месяцы, хронический – более года, неуточненный)
- **Нефротический синдром**
- Рецидивирующая или устойчивая гематурия
- Изолированная протеинурия

Нефритический синдром



Этапы диагностики при нефритическом синдроме

- Выявить **«активный осадок мочи»** и дифференцировать с другими гематуриями
- Оценить **остроту начала и длительность болезни** (острый, **быстро прогрессирующий** или хронический)
- При БПГН и ХГН определить **морфологический и патогенетический тип** (биопсия почек)
- **Есть ли системные и общие симптомы или ГН первичный?**
- Уточнить **этиологию** (связь с инфекцией - стрептококковый фарингит, пиодермия, недавняя лихорадка, боли в горле, гепатит, путешествие; суставные боли, клапанные пороки, наркомания)
- Выявить **системное заболевание** (внепочечные проявления, сыпь, лихорадка, ознобы, поты, артриты)
- Оценить **тяжесть клинических проявлений** НС: выраженность отеков, уменьшение объема мочи, артериальная гипертензия
- Оценить **последствия заболевания** (уремия) и **осложнения**: есть ли никтурия, снижение аппетита, зуд, утомляемость, тошнота, носовые кровотечения, одышка, хрипы в легких, ЦВД, судороги.

- **Наиболее частая причина гематурии у людей моложе 40 лет – камни в почках и инфекция мочевых путей**
- **В возрасте старше 40 лет – часто опухоли почек, мочевого пузыря и простаты. У мужчин доброкачественная гиперплазия предстательной железы.**
- **Может быть одновременно несколько причин гематурии.**

Острый нефритический синдром:

- Нефритический синдром, развивающийся в течение нескольких дней и сохраняющийся до нескольких недель или месяцев

Дифференциальный диагноз при остром ГН:

- Постстрептококковый ГН
- ГН при нестрептококковой инфекции (бактериальный эндокардит, висцеральные абсцессы, сепсис, «шунтовой» нефрит)
- ГН с антителами к базальной мембране
- Криоглобулинемия
- Мембранознопролиферативный гломерулонефрит
- Волчаночный ГН
- IgA нефропатия (болезнь Берже)
- Микроскопический полиартериит

Нефритогенные штаммы бета-гемолитического стрептококка группы А -

Пиодермии: штаммы с М полисахаридом 47, 49, 55, 2, 60, и 57

Инфекции глотки: штаммы с М полисахаридом 1, 2, 4, 3, 25, 49, и 12

Патогенез постстрептококкового ГН

- **ЦИК**
- катионная цистеиновая протеаза – **пирогенный экзотоксин В** и катионная протеаза стрептококка - **глицералдегид-3-фосфат дегидрогеназа**, откладываются в клубочке; глицералдегид-3-фосфат дегидрогеназа связывается с плазмином и активирует комплемент по альтернативному пути (**уровень антител к протеазам повышен только при стрептококковой инфекции с ГН**)

Постстрептококковый ГН

- Только 10% случаев ГН у лиц старше 40 лет
- Латентный период 1-2 недели после ангины и 3-6 недель после кожных инфекций
- Острый нефритический синдром: **гематурия, отеки, гипертензия** ± олигурия (при наличии клинических симптомов у 95% - 2 проявления, у 40% полная триада)
- ГН субклинический у 50-90%
- Олигурия у 10-15% больных, обычно преходящая, проходит через 1-2 недели
- Нефротический синдром у 5-10%
- АСЛ-О повышен у 85-95%, более чувствителен стрептозимовый тест
- Типично снижение комплемента, при неосложненном течении комплемент нормализуется в течение 6-8 недель
- Биопсия почек показана только при атипичном течении
- Морфология: диффузный интракапиллярный экссудативно-пролиферативный

Лечение постстрептококкового ГН

Специфическая терапия стрептококковой инфекции

(амоксциллин 250 мг 4 раза 7-10 дней или эритромицин 250 мг 4 раза 7-10 дней)

Контроль отеков и артериального давления:

- В остром периоде строгое ограничение соли и жидкости (2 г соли в день, ограничение жидкости 1 л или диурез +500 мл)
- При выраженных отеках – петлевые диуретики
- Если есть необходимость добавление блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ.

Постельный режим в первые дни.

При гиперкалиемии или клинических проявлениях уремии – временно гемодиализ.

Стероиды, иммуносупрессивные препараты и плазмаферез не показаны!!! Исключение – короткий курс ГКС при нефротическом синдроме или БПГН

При быстро прогрессирующей почечной недостаточности показана биопсия почек, если при этом пролифераты более, чем в 30% клубочков, короткий курс пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон 500 мг – 1000 мг/1,73 м² внутривенно в течение 3-5 дней)

Наблюдение: контроль уровня комплемента каждые 6-8 недель до нормализации, креатинин каждые 3 месяца в течение года, затем через год; анализ мочи каждые 3-6 месяцев; через 6 месяцев АД.

Быстро прогрессирующий нефритический синдром (ГН)

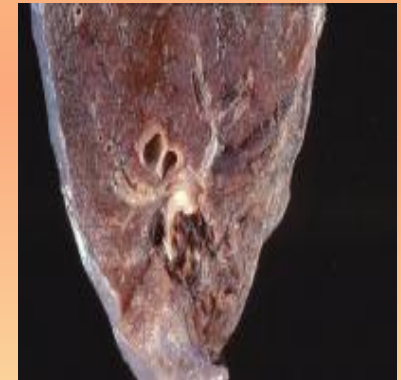
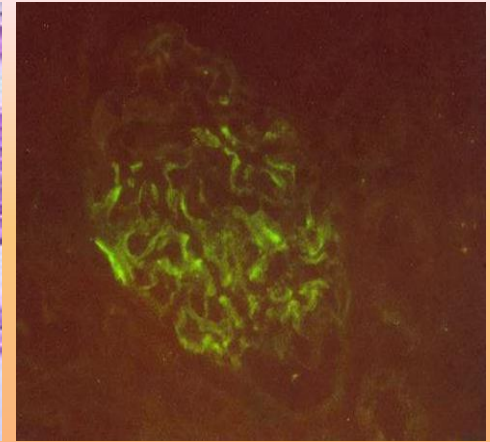
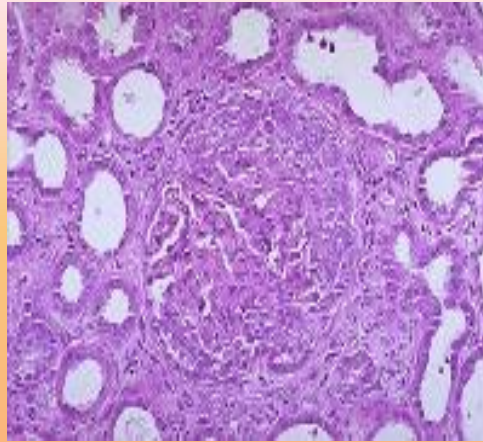
- Нефритический синдром (активный осадок мочи) с быстрым прогрессирующим развитием почечной недостаточности (необратимое снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% за срок менее трех месяцев)
- Морфологический субстрат: экстракапиллярный ГН – «полулуния» более, чем в 50% клубочков

Этиология БПГН

- **Идиопатический БПГН**
- **БПГН при инфекциях:** постстрептококковый гломерулонефрит, сепсис, подострый инфекционный эндокардит, постстафилококковый с преимущественным отложением IgA, гепатит В (с васкулитом и /или криоглобулинемией);
- **БПГН при системных заболеваниях:** синдром Гудпасчера, системные некротизирующие васкулиты (с-м Вегенера, микроскопический полиартериит, с-м Черджа-Стросса), геморрагический васкулит, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, ревматоидный артрит, смешанная криоглобулинемия;
- **БПГН лекарственного генеза:** D-пеницилламин, пропилтиоурацил и некоторые другие химиопрепараты, гидралазин, рифампицин;
- **БПГН паранеопластического генеза:** бронхогенный рак легкого, рак желудка, рак кишечника, лимфопролиферативные заболевания

Синдром Гудпасчера

- Причина примерно 10% случаев БПГН
- Антитела к неколлагеновому глобулярному участку альфа-3 цепи коллагена 4 типа
- **Триада = ГН + легочное кровотечение + АТ к базальной мембране**
(кровохарканье – первый симптом у 70% больных; кашель, одышка, быстрое прогрессирование ДН без выраженных признаков общего или системного заболевания, чаще у молодых)
- При раннем лечении снижение летальности с 95% в год, до 10-12% в год



Клинические варианты течения хронического ГН

- Латентный (изолированный мочево́й синдром без внепочечных проявлений)
- Гематурический
- Гипертензионный
- Отечный (возможно сочетание мочево́го с нефротическим синдромом)
- Смешанный
- Терминальный

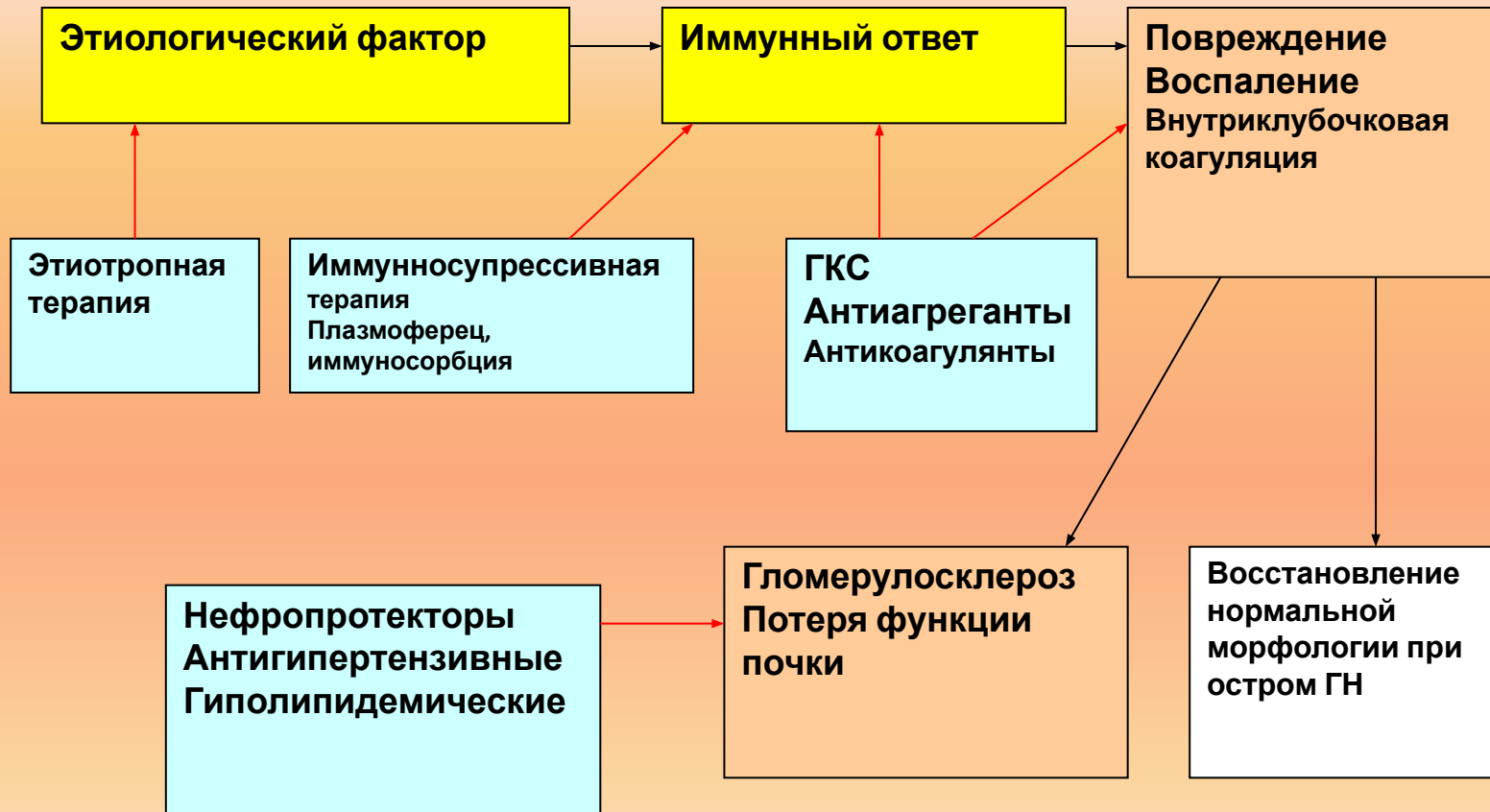
Основные клинические ситуации, позволяющие заподозрить хронический ГН

- 1. Стойкие характерные изменения в анализах мочи**
- 2. Выявление необъяснимой анемии или повышения уровня креатинина**
- 3. Двустороннее уменьшение размеров почек при УЗИ**
- 4. Симптоматическая артериальная гипертензия**
- 5. Почечные отеки**
- 6. Обострение гломерулонефрита при острых инфекциях (фарингит)**

План обследования при ГН

- **Анализы мочи – общий, суточная протеинурия, электрофорез и иммуноэлектрофорез белков мочи (исключить канальцевую протеинурию);**
- **Ан. крови - креатинин, мочеви́на, альбумин, липиды, калий;**
- **Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, комплемент, ЦИК, антитела к базальным мембранам почек**
- **Гепатит В (HBsAg, HBcAg, HBeAg), С, HIV**
- **У детей серология на ветрянку**
- **Антистрептолизин О**
- **АНА**
- **криоглобулины**
- **УЗИ (КТ, МРТ) почек – норма, гидронефроз, кисты**
- **Биопсия почек – показана у взрослых с БПГН или хроническим ГН**
- **Биопсия других тканей при подозрении на васкулит**
- **ЭхоКГ и посев крови при наличии лихорадки**
- **Онкопоиск**

Лечение ГН



ГН ассоциированный с инфицированием вирусом гепатита В или С

Противовирусная терапия (α -интерферон и рибавирин), но не ГКС способна снизить протеинурию и способствует подавлению вирусной инфекции

(Рекомендации KDIGO 2011)



Этапы патогенетической терапии БПГН и ХГН

- Индукция иммунодепрессии
- Поддерживающая терапия
- Терапия обострений
- Пересадка почки

Патогенетическая терапия при ГН

1. Глюкокортикостероиды

- Внутрь ежедневно 1 мг/кг/сутки ПЗ 1-2 мес
- Поддерживающая терапия ПЗ 10 мг/сутки
- Пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сутки внутривенно капельно

2. Иммуносуппрессия (цитостатики)

- Циклофосфамид 2-2,5 мг/кг/сутки; 600-1000 мг в/в каждые 10–12 дней
- Азатиоприн 1-3 мг/кг/сутки
- Циклоспорин А 3-5 мг/кг/сутки
- Ритуксимаб (Мабтера) - анти-CD20 моноклональное антитело 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю

3. Антиагреганты и антикоагулянты

- Курантил 0,025г 3-4 таблетки 3 раза в день
- Гепарин 5000 ЕД 4 раза в день

4. Плазмаферез, иммуноадсорбция

Латентный ГН

- является наиболее частой формой ХГН
- проявляющейся лишь изменениями в анализах мочи (протеинурия до 3 г/сутки, микрогематурия)
- при уровне протеинурии до 1 г/сутки иммуносупрессивная терапия не показана
- наличие протеинурии более 1 г/сутки при определенных морфологических вариантах ХГН и морфологических признаках активности процесса служит основанием для назначения агрессивной терапии с использованием ГКС и/или цитостатиков

Гематурический ГН

- при наличии отложений иммуноглобулина А в клубочке-IgA-нефропатия или болезнь Берже
- проявляется постоянной или эпизодической микро- или макрогематурией, протеинурией менее 1г/л
- эта форма отличается достаточно благоприятным течением
- иммуносупрессивная терапия не показана

Гипертонический вариант ГН

- характеризуется умеренно выраженным мочевым синдромом (протеинурия до 1 г/сутки, микрогематурия) в сочетании с синдромом артериальной гипертензии
- данная клиническая форма требует тщательного исследования функции почек, так как за артериальной гипертонией у этих пациентов часто скрывается хроническая почечная недостаточность (ХПН)
- активной терапии чаще всего не требуется, однако при нарастающей протеинурии, прогрессирующем снижении функции почек, признаках морфологической активности, опасности перехода в смешанный вариант ХГН больным проводится иммуносупрессивная терапия, при этом предпочтение отдается цитостатикам

Нефротический вариант ХГН

- характеризуется развитием нефротического синдрома (НС), проявлениями которого является протеинурия более 3,5 г/сутки, гипопроотеинурия, гиперхолестеринемия и отеки
- НС - это всегда активность ХГН
- В лечении нефротического синдрома абсолютно показано применение агрессивной иммуносупрессивной терапии

Смешанный вариант течения ХГН

- также всегда является проявлением высокой активности ХГН и характеризуется нефротическим синдромом в сочетании с синдромом артериальной гипертензии
- агрессивная иммуносупрессивная терапия абсолютно показана, цитостатики предпочтительны

Лечение нефротического синдрома

- Специфическое (в зависимости от этиологии + патогенетическое)
- Общие меры для замедления прогрессирования хронического заболевания почек (контроль АД, исключить нефротоксические препараты, снижать липиды)
- Общие меры по контролю протеинурии
- Профилактика и лечение нефротических осложнений (тромбозы, инфекции, остеопороз)

Диета при НС

- Белок норма (1 яйцо на потерю 6 г белка в сутки)
- Калий - норма 1 ммоль/кг/сут
- Мало насыщенных жиров
- Ограничение натрия (менее 100 ммоль/л), при гипонатриемии – ограничить прием жидкости.
- Частое дробное питание при асците
- Нет консенсуса в отношении ограничения белка в диете при почечной недостаточности

Патогенетическое лечение ГН с НС

- Оценить форму ГН и функцию почки.
- ГКС – наиболее чувствительна болезнь минимальных изменений, короткие курсы (меньше осложнений), но могут быть рецидивы. Первичный ФСГГ – длительно ГКС. Мембранозная ГП – нет единства мнений, наблюдать будет ли ухудшение (примерно у 10-30% полное разрешение в течение нескольких лет, у 10-30% частичная ремиссия),
- Иммуносупрессивная терапия при прогрессировании ХЗП

НС при сахарном диабете

- контроль сахара крови, АД и холестерина – рекомендуется уровень гликированного гемоглобина HbA1c 7,0-7,5;
- при сниженной функции почек метформин противопоказан, из пероральных сахароснижающих препаратов – глюренорм (15-30 мг 1 раз) или перевод на инсулин.

Протеинурия

- **Специфическое лечение основного заболевания**
- **ИАПФ/БРА в максимальных дозах (рамиприл, тритаце 1,25 мг – 2,5 мг – 5 мг 1 раз в день, не изменяет почечный кровоток)**
- **Моложе 55 лет или без сопутствующих заболеваний – ИАПФ+БРА**
- **При рефрактерной протеинурии ± верошпирон**

Отеки

- Низкосолевая диета
- Фуросемид (при высокой протеинурии действие фуросемида ослаблено – он связывается с белками в просвете канальца и не поступает к петле Генле), верошпирон
- Альбумин?? (только при выраженности гипоальбуминемии ниже 15 г/л)
бессолевой альбумин 20%-100,0 (примерно до 1 г/кг) + фуросемид
- Слабительные 30 г сульфата магния

Профилактика и лечение тромбозов при НС

- Профилактически непрямые антикоагулянты (варфарин,) внутрь, контроль МНО 2-3 – не все рекомендуют
- Антиагреганты – не все рекомендуют.
- При тромбозах – непрямые антикоагулянты (варфарин), т.к. относительно резистентны к гепарину из-за дефицита антитромбина 3.
- Если на антикоагулянтах развиваются тромбозэмболии, ангиография и cava-фильтр.