

Лекция на тему:

Гломерулонефриты



Richard Bright (1789 – 1858)

**ОСНОВОПОЛОЖНИК НАУЧНОГО
ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК**

(380)

TABULAR VIEW
OF THE
MORBID APPEARANCES IN 100 CASES
CONNECTED WITH
ALBUMINOUS URINE.

WITH OBSERVATIONS.

BY DR. BRIGHT.

THE following tabular digest of one hundred cases, in which the mottled and granular kidney has existed, and in most of which the renal affection was a prominent feature of the disease, has been formed almost entirely from cases which have occurred within my own observation: some of them have been under my care during life; but in almost all, I have been present at the examination after death; and the appearances are either such as I have myself noted, or, where I have neglected to do this, the ample records of our Museum manuscripts have furnished me with the necessary details. The first thirty-three of the dissections which I have reduced to a tabular form have already been published in another shape, in my Medical Reports: the remaining sixty-seven are unpublished cases, of most of which it was my intention to have given an account in the present communication; but the press of matter obliges me to defer them to a future number of this work.

I will not assert, that every individual case recorded in the table was ascertained, during life, to have been the subject

Guy's Hospital Reports (1836) 1, 380 – 400

«Reports of Medical Cases...» (1827)

Ричард Брайт обобщил данные о 30 пациентах с триадой симптомов:

- органические изменения в почках;
- органические изменения в мышце сердца;
- выделение альбумина с мочой.

Это – первое описание болезни Брайта.

Формирование нефрологии как клинической специальности

- Создание искусственной почки
- Трансплантация почки
- Диагностическая нефробиопсия
- Развитие иммунологии и экспериментальной иммунонефрологии



**Willem J. Kolff,
(1911-2008)**

Сконструировал и впервые применил в клинике искусственную почку у больного с хронической почечной недостаточностью (1943).

Во время фашистской оккупации организовал «банк крови» для участников голландского сопротивления

Работал главным терапевтом в Кампен госпитале в Голландии, который сегодня признан национальным достоянием и преобразуется в учебный центр.

Автор мембранного оксигенатора, применяемого в аппарате сердце/легкие. Руководил многими исследованиями в области пересадки почки, гемо- и перитонеального диализа, а также работами по созданию искусственного сердца.



Architect's sketch of the Kampen Hospital, circa 1912. This brick and stone masterpiece—which was recently placed on Holland's list of national monuments—was designed and built by the well-known Dutch architect Kromhout between 1912 and 1916.

During World War II, Dr. Willem J. Kolff served as the hospital's chief internist. It was here that Dr. Kolff built the world's first functional artificial kidney and, in 1945, successfully dialyzed for the first time a patient in acute renal failure.



David M. Hume

(погиб в 1973 г. в авиакатастрофе)

Boston, 1947

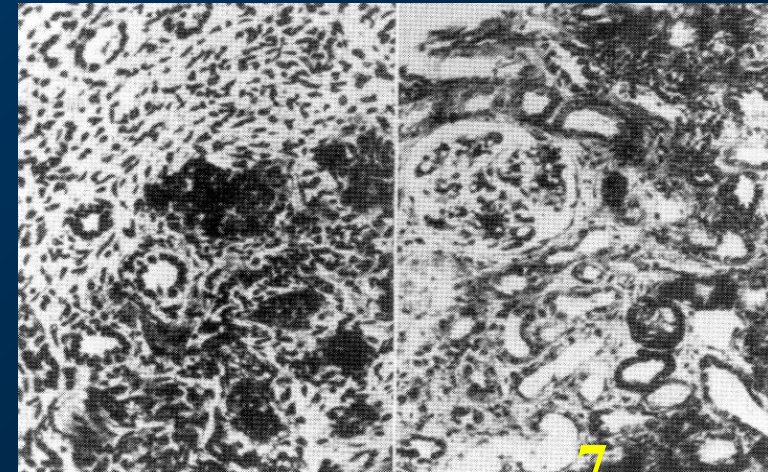
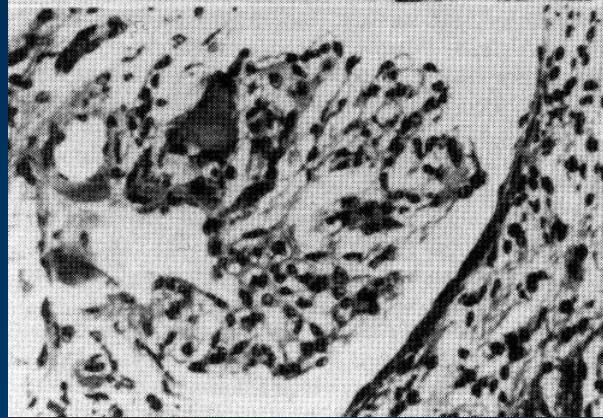
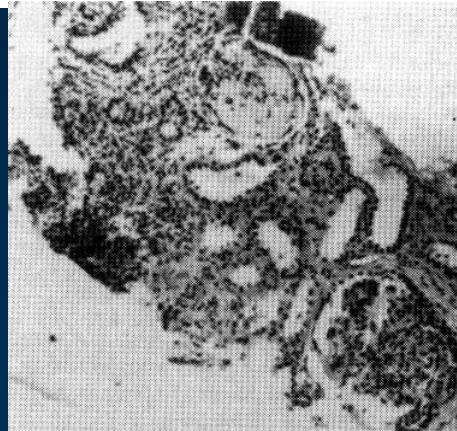
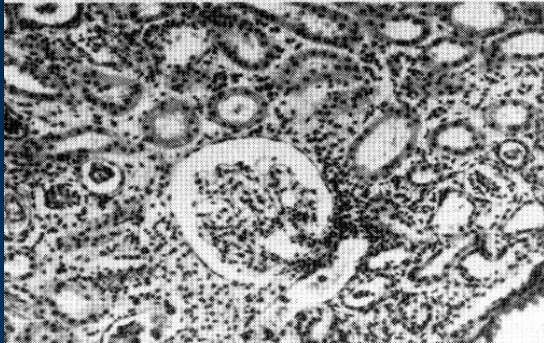
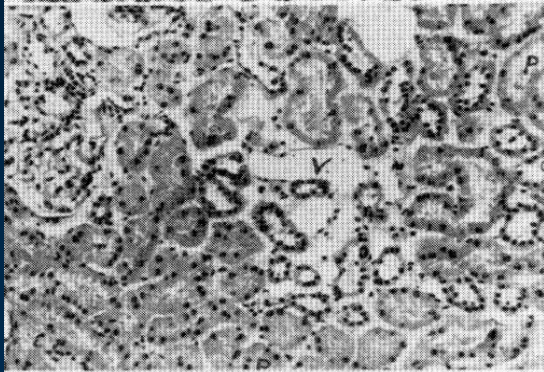
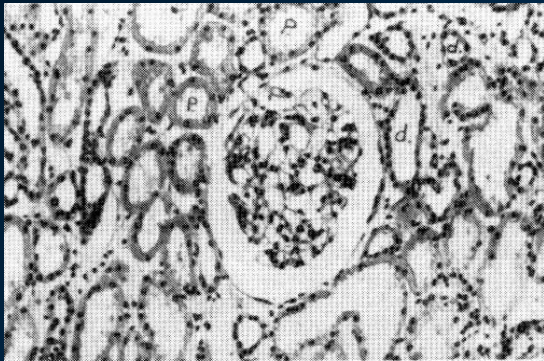
первая удачная пересадка почки



Charles A. Hufnagel

Aspiration Biopsy of the Kidney

POUL IVERSEN, M.D. and CLAUS BRUN, M.D.
Copenhagen, Denmark



- 1 и 2 - здоровая почка
- 3 - канальцевый нефрит (послеабортный)
- 4 - хронический гломерулонефрит
- 5 - интеркапиллярные изменения при сахарном диабете
- 6 - гипервитаминоз D
- 7 - амилоидоз



**Семен Семенович
Зимницкий
(1873 – 1927)**

«Говорят, истина проста, от души желаю, чтобы наш путь был истинным, тогда бы мы возрадовались, что нашли, наконец, возможность хоть немного заглянуть в таинственный и чудный мир нефропатологии».

1927 год.

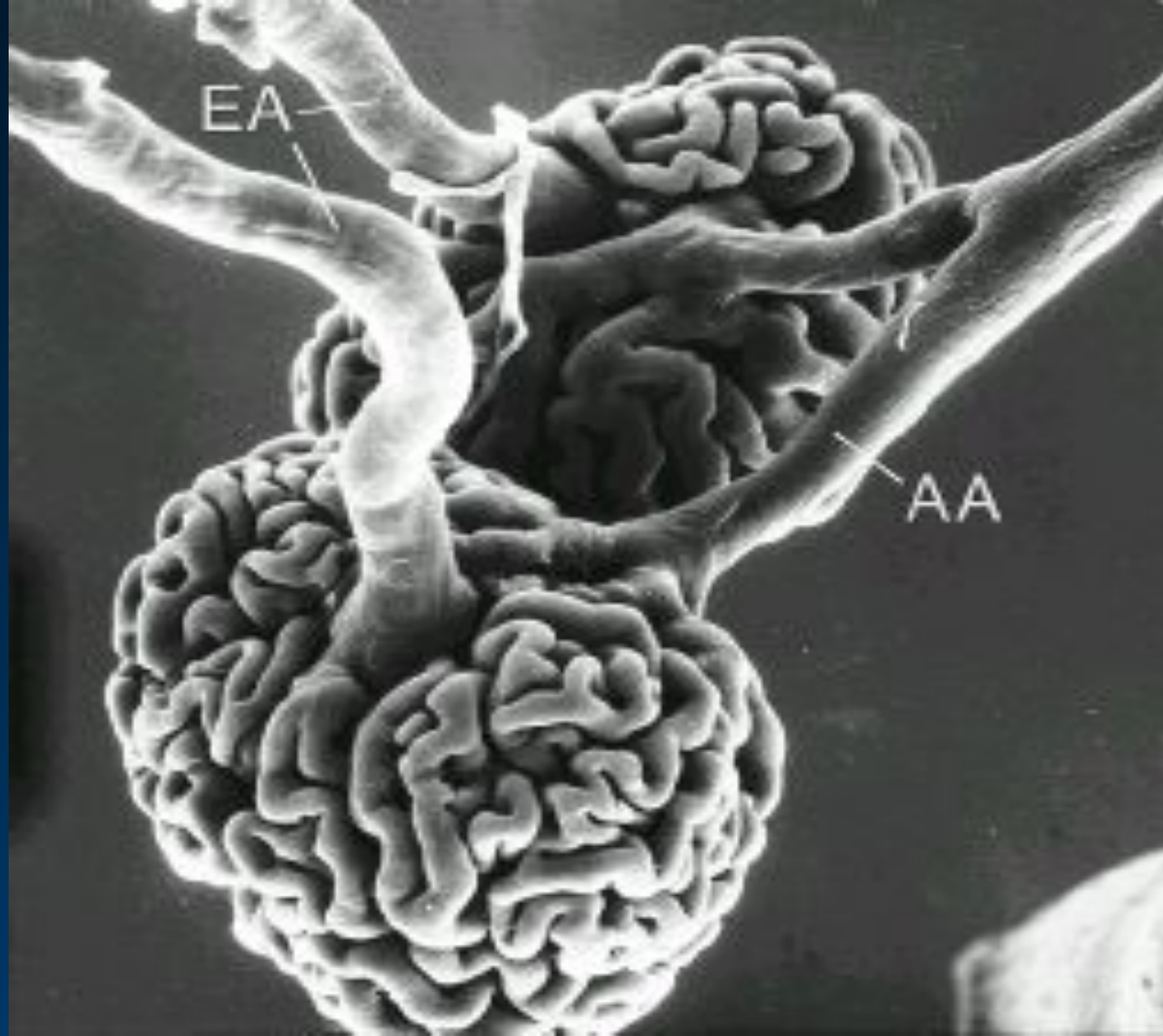
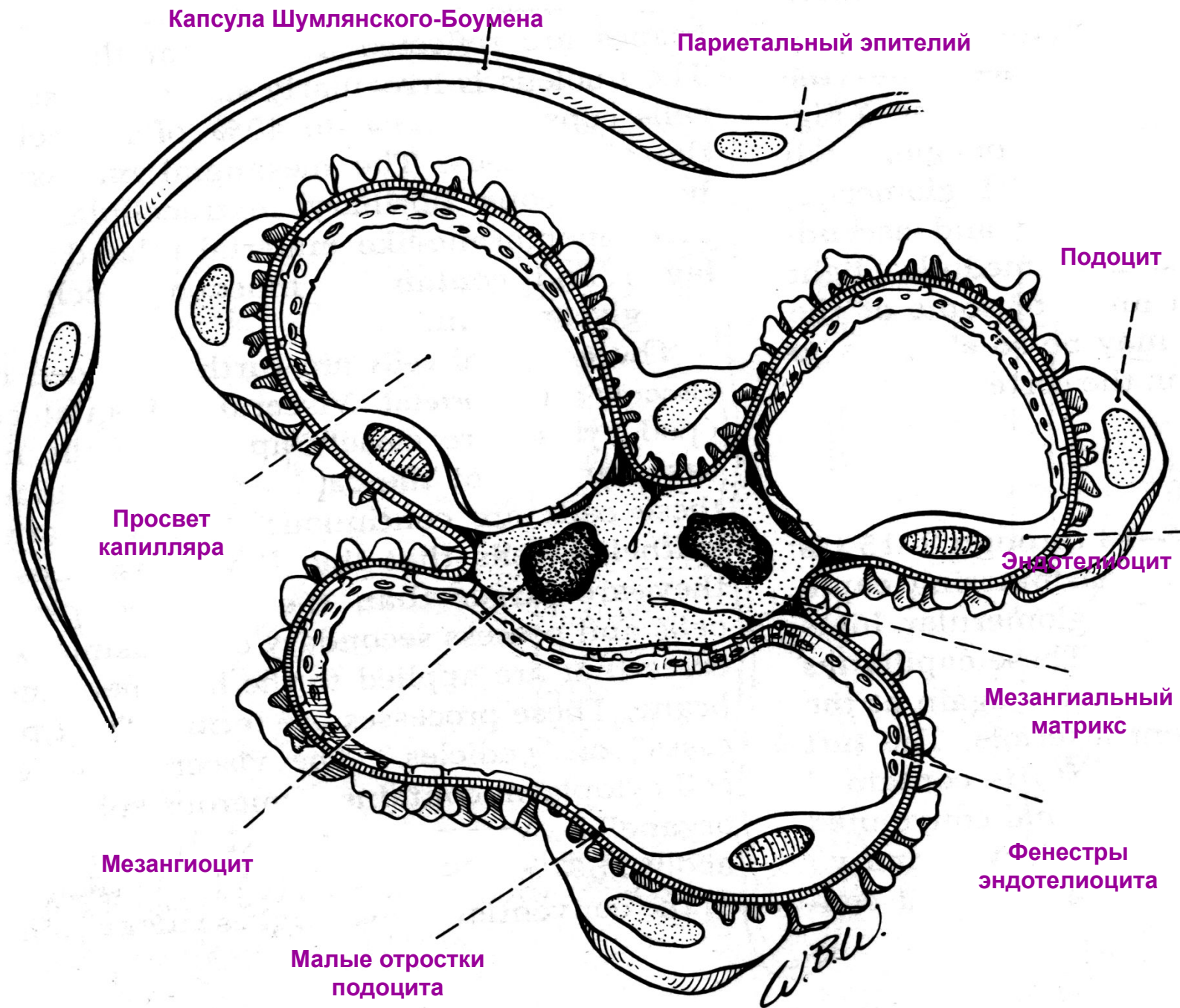


Схема
строения
капилляров
клубочка



Проблемы современной нефрологии

- Сложности диагностики ранних стадий заболеваний почек.
- Высокая частота стойкого снижения КФ, сравнимая с частотой бронхиальной астмы и ИБС (4-5% популяции); это побудило ввести термин «хроническая болезнь почек».
- Изменение структуры причин почечной патологии и ХПН (увеличение роли сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, гиперурикемии, ишемической болезни почек).

Хроническая болезнь почек (ХБП)

- Наличие повреждения почек или снижения функции почек в течение трех месяцев и более независимо от почечного диагноза.
- Частота ХБП в общей популяции (США, РФ) – 10%, у отдельных категорий (пожилые, СД 2-го типа) – 20%.

Факторы риска ХБП (до 40% взрослых)

- Возраст, мужской пол
- Высокобелковая диета
- АГ, сахарный диабет
- Атеросклероз, дислипидемия
- Ожирение, инфекции
- Анальгетики, нефротоксины
- Курение, наркотики

В мире:

- Больных метаболическим синдромом – 1,6 миллиарда
- Больных артериальной гипертензией – 1,3 миллиарда
- Больных сахарным диабетом – 240 миллионов

Стадии ХБП и их характеристика

Стадия	Характеристика	СКФ(мл/мин.)	Мероприятия
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	Более или равна 90	Снижение риска развития ХБП + лечение основного заболевания
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60 - 89	То же + оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30 - 59	То же + лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15 - 29	То же + подготовка к ЗПТ
V	Почечная недостаточность	Менее 15, перевод на диализ	Заместительная почечная терапия (ЗПТ)

Задачи врача при ХБП

Нефропротекция

- снижение АД, нормализация гликемии, липидного спектра.

Кардиопротекция

- снижение АД, лечение гипертрофии левого желудочка.

Ранняя коррекция дисметаболизма

- коррекция электролитного, белкового баланса и анемии.

NB!

Введение термина ХБП направлено на улучшение диагностики и оптимизацию ведения пациентов с прогрессирующей почечной патологией и не отменяет необходимости нозологической диагностики нефрологических заболеваний.

Гломерулонефриты

Определение

- **Гломерулонефриты (ГН)** – разнородная группа заболеваний, характеризующихся (в большинстве случаев) иммунным воспалением с исходным поражением клубочков и вовлечением всех почечных структур.
- Проявляется почечными и (или) внепочечными симптомами.
- Частота среди заболеваний почек – 1/3.
- ГН может быть первичным и вторичным (частью системного заболевания, чаще всего СКВ или системного васкулита).
- ГН можно предположить по клинико-лабораторным данным, однако постановка окончательного диагноза возможна только после гистологического исследования почечной ткани.

Частота ГН среди причин терминальной ХПН

Европа - 11%

США - 14%

Австралия - 35%

Частота СД среди причин терминальной ХПН

Европа - 17%

США - 36%

Австралия - 18%

Классификация первичных ГН

Пролиферативные формы:

- 1) острый диффузный пролиферативный ГН
- 2) экстракапиллярный ГН;
- 3) мезангиопролиферативный ГН в том числе IgA-нефропатия (болезнь Берже);

Непролиферативные формы:

- 1) болезнь минимальных изменений;
- 2) фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- 3) мембранозный ГН.

Мезангиокапиллярный ГН (пролиферация + поражение мембраны – синоним “мембранопролиферативный”).

Течение различных форм ГН

Для пролиферативных форм характерен
нефритический синдром:

- 1) «активный» мочевой осадок (эритроциты, эритроцитарные цилиндры, лейкоциты);
- 2) протеинурия (обычно не более 3 г/сутки);
- 3) почечная недостаточность, тяжесть которой зависит от активного (острого) процесса.

Для непролиферативных форм характерен
нефротический синдром:

- 1) высокая протеинурия (более 3 г/сутки);
- 2) гипоальбуминемия;
- 3) отеки.

*При мезангиокапиллярном ГН –
нефритический + нефротический синдромы*

Этиология

- Этиология большинства форм ГН неизвестна.
- Среди известных причин важна бактериальная инфекция (β -гемолитический стрептококк группы А).
- Причинами ГН могут быть также:
 - 1) вирусы (вирусы гепатитов В и С, герпеса, ВИЧ);
 - 2) медикаменты (препараты золота, Д-пеницилламин);
 - 3) опухоли.

Патогенез

Основные механизмы иммунного воспаления:

- **Иммунокомплексный** – повреждающее действие ЦИК на структуры клубочка с микронекрозами и реактивным воспалением.
- **Антительный** – возможность выработки АТ к базальной мембране при изменении ее антигенной структуры.
- **Клеточный (Т-лимфоциты)** – реализация клеточного иммунитета.

Основные клинические проявления гломерулонефритов

- Мочевой синдром (протеинурия и/или гематурия)
- Артериальная гипертензия
- Нефротический синдром
- Острый нефритический синдром
- Острая почечная недостаточность

Мочевой синдром (1)

- Основные проявления – бессимптомные протеинурия и гематурия.
- Протеинурия – экскреция белков в мочой более 50 мг/сутки (обычно более 300 мг/сутки).
- Виды протеинурии: 1) клубочковая (увеличение фильтрации); 2) канальцевая (уменьшение реабсорбции в проксимальных канальцах); 3) протеинурия “переполнения” (повышение концентрации низкомолекулярных белков в плазме).
- Длительная протеинурия, особенно высокая, оказывает повреждающее действие на каналы почечной единицы и

Мочевой синдром (2)

- Гематурия – наличие 3-5 и более эритроцитов в поле зрения. Выделяют макро- и микрогематурию (выявляется при микроскопическом исследовании мочевого осадка).
- Гематурия может быть инициальной, терминальной и тотальной.
- Виды гематурии: 1) клубочковая (ГН, вторичные поражения при васкулитах и других системных заболеваниях, болезнь Альпорта и др. наследственные формы); 2) неклубочковая (опухоли, инфаркты почек, метаболические нарушения, прием медикаментов); 3) непочечная (камни мочевыводящих путей, опухоли, травмы и инфекции мочевыводящих путей)

Артериальная гипертензия (АГ)

- Под АГ понимают АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при 3 различных измерениях.
- Почечная АГ патогенетически связана с заболеванием почек; это самая большая группа вторичных АГ.
- При нормальной функции почек АГ встречается в 3-4 раза чаще, чем в популяции, при тХПН частота АГ составляет 85-90%.
- Патогенез АГ при ГН: 1) задержка натрия с увеличением объема внеклеточной жидкости и сердечного выброса (объемзависимая АГ – 80-90% больных ГН); 2) увеличение тонуса сосудов за счет дисрегуляции прессорных и депрессорных механизмов (объемнезависимая АГ).
- Развитие АГ приводит к развитию ХСН. ИБС, усугубляет течение

Нефротический синдром (НС)

- Обязательные компоненты НС: 1) «большая» протеинурия (более 3 г/сутки); 2) гипоальбуминемия (менее 3 г/л); 3) отеки.
- Факультативные компоненты: 1) гиперхолестеринемия, дислиппротеинемия; 2) активация коагуляции (гиперфибриногенемия); 3) нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гипокальциемия, остеопороз); 4) иммунодепрессия (в том числе снижение уровня Ig G).
- Маркеры неблагоприятного прогноза при НС:
 - 1) персистирующее течение, особенно при высокой протеинурии;
 - 2) сочетание с выраженной АГ;
 - 3) быстрое присоединение признаков почечной недостаточности.

Остронефритический синдром

- Совокупность симптомов, напоминающих острый нефрит: бурное появление или нарастание отеков, сопровождающееся олигурией, увеличение протеинурии, почечной гематурии (моча вида “мясных помоев”), возникновение или нарастание АГ.
- Встречается при остром постстрептококковом ГН, в начале или на определенном этапе течения хронического ГН, при БПГН, поражении почек при СКВ и васкулитах.
- Появление остронефритического синдрома всегда свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Острая почечная недостаточность

Виды ОПН:

- 1) преренальная (40-70% случаев) на фоне шока, профузного кровотечения, тяжелой дегидратации;
- 2) ренальная (25-40%), вызванная острым канальцевым некрозом (сепсис, кома, отравления токсинами, лекарствами и суррогатами алкоголя), острым ТИН, БПГН;
- 3) постренальная (мочекаменная болезнь, опухоли, рак простаты, стриктуры мочевыводящих путей).

Стадии ОПН: 1) начальная; 2) олигоанурическая; 3) полиурическая (восстановление диуреза); 4) выздоровления.

Хроническая почечная недостаточность

- Состояние, вызванное прогрессирующей гибелью нефронов с развитием азотемии, нарушений КЩР, водно-электролитного баланса, АГ и связанное с невозможностью почек выполнять основные функции.
- Причины ХПН: первичные заболевания почек (ХГН, хронический пиелонефрит), васкулиты, СД, подагра.
- Стадии:
 - 1) КФ 40-60 мг/мин, креатинин 0,13-0,44 ммоль/л;
 - 2) КФ 15-40 мг/мин, креатинин 0,44-0,71 ммоль/л;
 - 3) КФ менее 15 мл/мин креатинин свыше 0,71 ммоль/л.

Тубулоинтерстициальный синдром

Совокупность функционально-метаболических нарушений, наиболее характерных для тубулоинтерстициальных нефритов и пиелонефрита.

Клинико-лабораторные данные:

- 1) снижение относительной плотности мочи и СКФ;
- 2) полиурия;
- 3) возможны гематурия, боли в поясничной области, АГ, нефролитиаз, глюкозурия и т.д.

Диагностика (1)

Исследование мочи.

- Микроскопия мочевого осадка:
 - проба Нечипоренко (в 1 мл мочи): < 4000 лейкоцитов, < 1000 эритроцитов, цилиндров нет;
 - проба Каковского-Аддиса (в суточном объеме мочи): $< 2 \times 10^6$ лейкоцитов, $< 1 \times 10^6$ эритроцитов, $< 2 \times 10^4$ цилиндров;
- Определение суточной протеинурии и ее селективности.

Диагностика (2)

- Функциональные методы (проба Зимницкого, проба Реберга).
- Инструментальные методы (рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, нефробиопсия).

Оценка функции почек - СКФ

- Суммарную функцию почек оценивают по СКФ

какой объём крови в мл может быть полностью очищен от креатинина за 1 минуту

СКФ – лучший маркер функции почек

Общепринято, что определение СКФ необходимо для:

- 1) диагностики и мониторинга нарушения ренальных функций
- 2) для правильной дозировки потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов
- 3) для оценки потенциальной нефротоксичности ренгеноконтрастных препаратов

СКФ – лучший маркер функции почек

- СКФ является гораздо более чувствительным показателем функционального состояния почек, чем сывороточный креатинин или мочевины. Уровень мочевины не соответствует степени тяжести ХБП, поэтому от этого параметра отказались.
- Снижение СКФ в динамике чётко отражает уменьшение числа действующих нефронов. Причём скорость снижения СКФ у каждого больного практически постоянна (при отсутствии дополнительных факторов прогрессирования).
- Рассчитав эту скорость по нескольким измерениям, можно заранее определить время начала гемодиализа.

Клиренс креатинина (проба Реберга-Тареева)

$$V(\text{пл}) = U(\text{кр}) \times V(\text{м}) / C(\text{кр}) \times T,$$

где $V(\text{пл})$ - объем плазмы, фильтрующейся через почечный фильтр в минуту; $V(\text{м})$ - объем мочи за данное время; $C(\text{кр})$ - концентрация креатинина в плазме (сыворотке); $U(\text{кр})$ - концентрация креатинина в моче; T – время сбора мочи в минутах.

Формулы для вычисления СКФ согласно уровнями сывороточного креатинина

Метод расчёта	Формула
Соскрофт-Gault	$\frac{1,228 * [140 - \text{возраст}] * \text{вес тела (кг)} * 0,85 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
MDRD	$32788 * [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1,154} * \text{возраст}^{-0,203} * 0,742 \text{ (для женщин)}$
Модификация формулы Кокрофта-Голта (Федеральная программа по сахарному диабету)	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} * 10,05 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)} * 10,23 \text{ (для мужчин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
Приблизительный расчёт СКФ	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] * \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$ <p style="text-align: center;">Для мужчин полученное значение умножают на 1,2</p>
Формула Шварца (для расчёта СКФ у детей)	$\frac{0,0484 * \text{рост (см)}}{\text{креатинин плазмы (ммоль/л)}}$ <p>Для мальчиков, старше 13 лет, вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616.</p>

Формула Cockcroft-Gault

СКФ = 140-возраст (годы) x масса тела (кг) x К
креатинин крови (мкмоль/л)

К = 1,23 (для мужчин) и К = 1,05 (для женщин)

Примечание: формула завышает СКФ на 23%.

Формула MDRD (Modification Diet in Renal Disease)

- В отличие от Кокрофта – Гаулта, учтены расовая принадлежность, площадь поверхности тела.
- Выше точность расчета.
- При нормальной СКФ – занижает данные.
- Не использовать для детей менее 18 лет, у беременных, лиц старше 70 лет.
- Варианты формулы: полная, сокращенная; результаты сопоставимы.

Формула MDRD (Modification Diet in Renal Disease)

$$\text{СКФ} = 6,09 \times (\text{креатинин сыворотки, моль/л})^{-0,999} \times (\text{возраст})^{-0,176} \times (0,762 \text{ для женщин}) \times (1,18 \text{ для афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки, моль/л})^{-0,17} \times (\text{альбумин сыворотки, г/л})^{0,318}$$

Сывороточный креатинин как индикатор СКФ – за и против

- 1) уровень креатинина варьирует в связи с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани, принимаемыми медикаментами (циметидин, триметоприм), водно-солевым обменом;
- 2) из-за большого функционального резерва почек, концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует;

Сывороточный креатинин как индикатор СКФ – за и против

- 3) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек;
- 4) при острых поражениях почек сывороточный креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего происходит только спустя два-три дня после инициации поражения, т.е инерционен

Сывороточный креатинин как индикатор СКФ – за и против

Неренальные факторы, влияющие на синтез креатинина:

- этническая принадлежность,
- наличие хронических заболеваний
- потребление мясной пищи.

Коррелирует ли степень снижения СКФ со степенью нарушений функций?

В некоторых случаях утрата функции нефрона не связана с изменением СКФ.

- **Так, на ранних стадиях ренальной патологии, связанной с СД, имеют место гипертрофия почек и гиперперфузия, при которых показатели СКФ нормальны или повышаются (гиперфилтрация).**

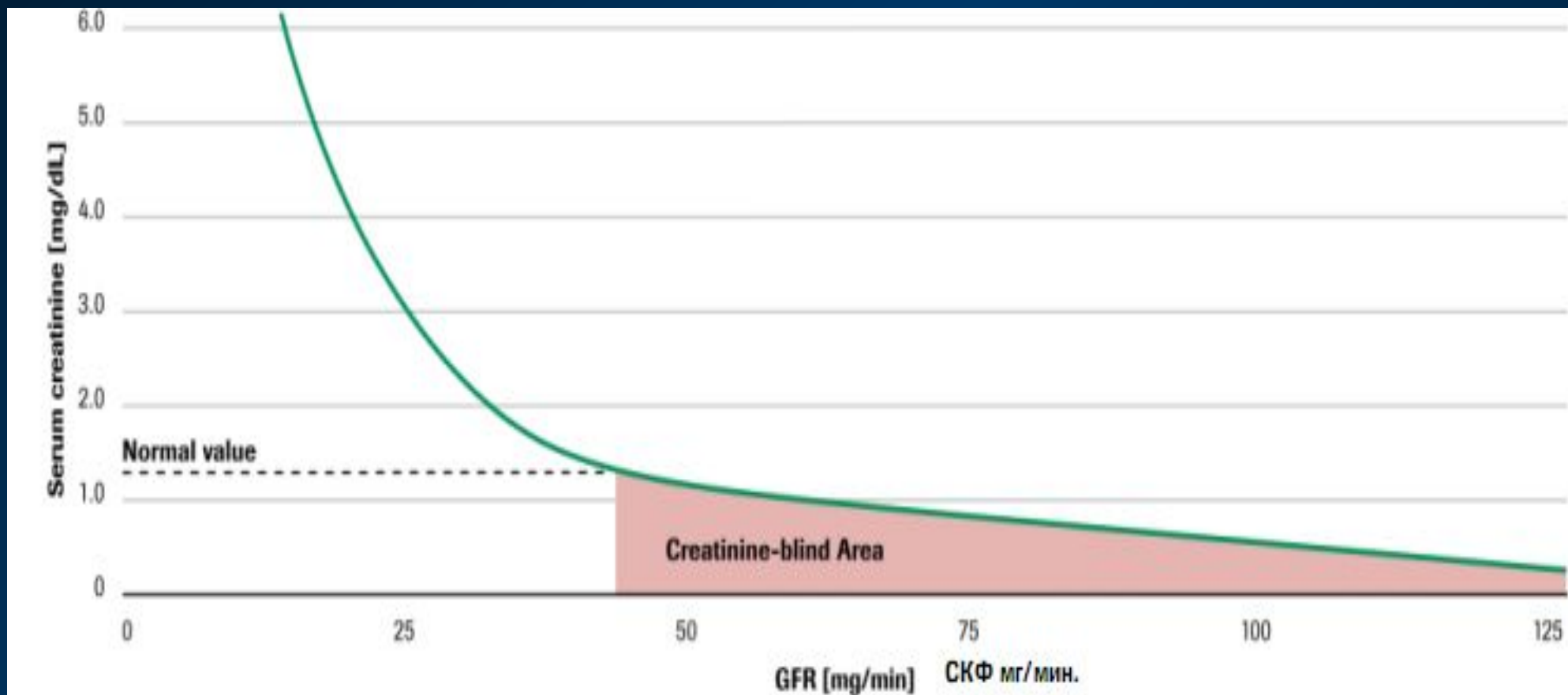
Таким образом, начинающаяся диабетическая нефропатия с помощью определения СКФ по креатинину не диагностируется.

- **Однако и при значениях СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² у некоторых пациентов может быть диагностирована нефропатия, или 1) на основе функциональной диагностики, или 2) на основе биопсии почки, и/или 3) наличия альбуминурии. У пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², не имеющих признаков ренальной патологии, нефропатия с высокой вероятностью отсутствует.**

Диагностика ХБП по креатинину

ВОЗМОЖНО ВЫЯВИТЬ ТОЛЬКО **3, 4** и **5** ХБП

Диагностика по креатинину возможна когда уже до 50% ренальной функции утрачено



Cystatin C – почти идеальный маркер СКФ

Низкомолекулярный белок (2 группа генетического семейства цистатинов), жизненно необходим для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеаз.

- Производится всеми клетками тела, содержащими ядра, с постоянной скоростью
- Свободно фильтруется через клубочковую мембрану и не секретируется проксимальными почечными канальцами

Определение цистатина C считается “близким к идеальному” тестом:

- Выделение происходит с постоянной скоростью
- Концентрация коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации
- Его уровень не зависит от массы тела и роста, мышечной массы и пола
- Не реабсорбируется в кровь



Что определяет сывороточные уровни цистатина С?

В норме сывороточные уровни цистатина С обусловлены:

- 1) постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса
- 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями.

При патологии: Уровень в крови повышается.

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови.

Cystatin C - преимущества определения

- Концентрация в сыворотке цистатина C прямо пропорциональна почечной производительности:
 - При снижении производительности почек, снижается фильтрация цистатина C, его концентрация в крови повышается тем самым позволяя судить о СКФ
- Обладает лучшей диагностической точностью по сравнению с золотым стандартом- 51Cr-EDTA
 - Проведенный анализ 46 исследований показал превосходство определения цистатина C по отношению к креатинину в качестве оценки СКФ
 - Анализ 24 исследований показал практически вдвое высшую чувствительность теста на определение цистатина C по сравнению с креатинином, что позволяет использовать цистатин C для диагностики у пациентов с СКФ в диапазоне 60-79 мл/мин./1.73м²
- Обладает лучшей диагностической точностью при использовании его в обследовании детей
 - Оценка СКФ на основании определения уровня цистатина C является более чувствительным и точным у детей.

Cystatin C -преимущества определения

- **Обладает высокой диагностической точностью при использовании у больных СД**
 - Исследования показали, что цистатин С является лучшим индикатором СКФ, чем креатинин у пациентов с сахарным диабетом, в том числе и 1 типа
- **Диагностическая точность при обследовании пациентов с почечной трансплантацией**
 - Le Bricon доказал более высокую чувствительность цистатина С по сравнению с креатинином при определении снижения СКФ и задержки нормализации функций трансплантата
- **Высокая диагностическая точность при использовании у пожилых пациентов^{8,9}:**
 - Измерение уровня цистатина С у пожилых пациентов продемонстрировало высокую точность даже в “слепых” диапазонах, в которых пожилые пациенты имеют нормальный уровень креатинина со сниженной СКФ ввиду низкой мышечной массы и плохого питания
- **Цистатин С был признан в качестве раннего индикатора умеренной почечной недостаточности**
 - При обследовании 226 пациентов с различными нефропатиями цистатин С был наиболее чувствителен в определении снижения клиренса креатинина по сравнению с креатинином сыворотки крови (97% против 83%)

Ограничения

Существует несколько ограничений в использовании цистатина С в качестве маркера функции почек:

- – 15% пациентов, имеющих гипотиреоз не имеют повышенного уровня цистатина С
- – терапия кортикостероидами индуцирует производство цистатина С
- - влияние на концентрацию цистатина С оказывают скрытые злокачественные новообразования (злокачественная меланома, лейкемия и рак толстой кишки)

Оценка СКФ

Креатинин или Цистатин С?

СКФ по Креатинину

- Ограничения по чувствительности, множество влияющих факторов
- Зависит от мышечной массы, диеты
- Необходимость учитывать возраст, пол, расу

СКФ по Цистатину С

- Высокая чувствительность, стабильный уровень
- Не зависит от строения тела
- Возможность использовать для детей и взрослых
- Свободно фильтруется клубочками, не секретирруется канальцами

Формула СКФ (мл/мин/1,73м²)

для взрослых =

$$84,69 \times [\text{цистатин С (мг/л)}]^{1,68}$$

для детей < 14 лет =

$$=84,69 \times [\text{цистатин С (мг/л)}]^{1,68} \times 1,384$$

Норма цистатин С = 0,47 -1,09 мг/л

Нефробиопсия

Цель биопсии: диагностика заболевания почек и определение тактики лечения.

Абсолютные противопоказания:

- единственная функционирующая почка;
- гидронефроз, поликистоз;
- опухоль почки, опухоль лоханки;
- аневризма почечной артерии;
- тромбоз почечных вен;
- хроническая сердечная недостаточность.

На какие вопросы отвечает нефробиопсия?

- Этиология нефропатии.
- Морфологический и иммунопатогенетический диагноз.
- Тяжесть болезни.
- Обратимость болезни.
- Ожидание эффекта от терапии.
- Активность болезни.
- Исключение других болезней.
- Определение пути к лечению.

Методы анализа нефробиоптата

(необходимо использовать все)

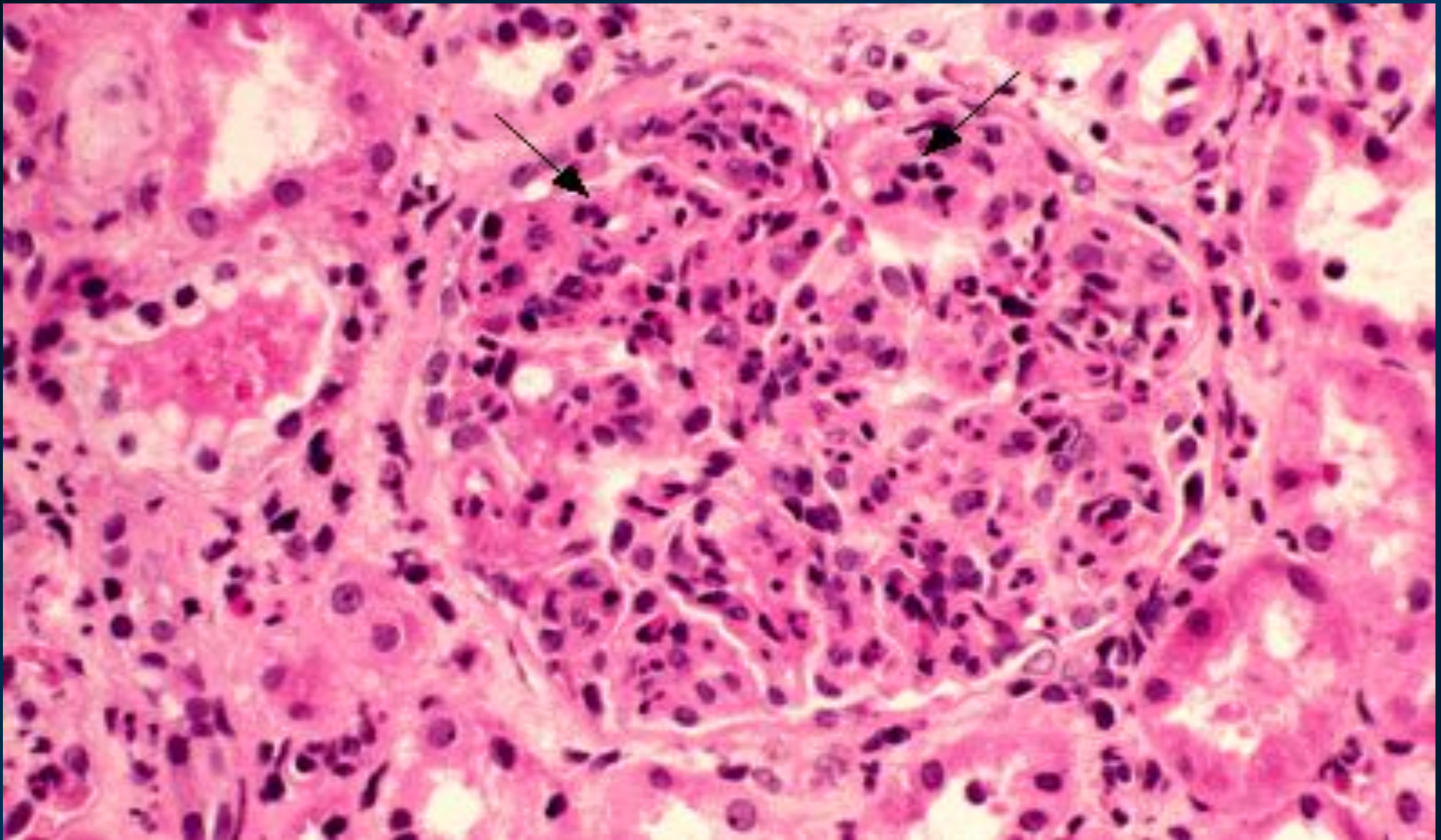
1. Световая микроскопия
2. Иммунофлюоресцентная микроскопия
3. Электронная микроскопия

Особенности отдельных морфологических форм ГН

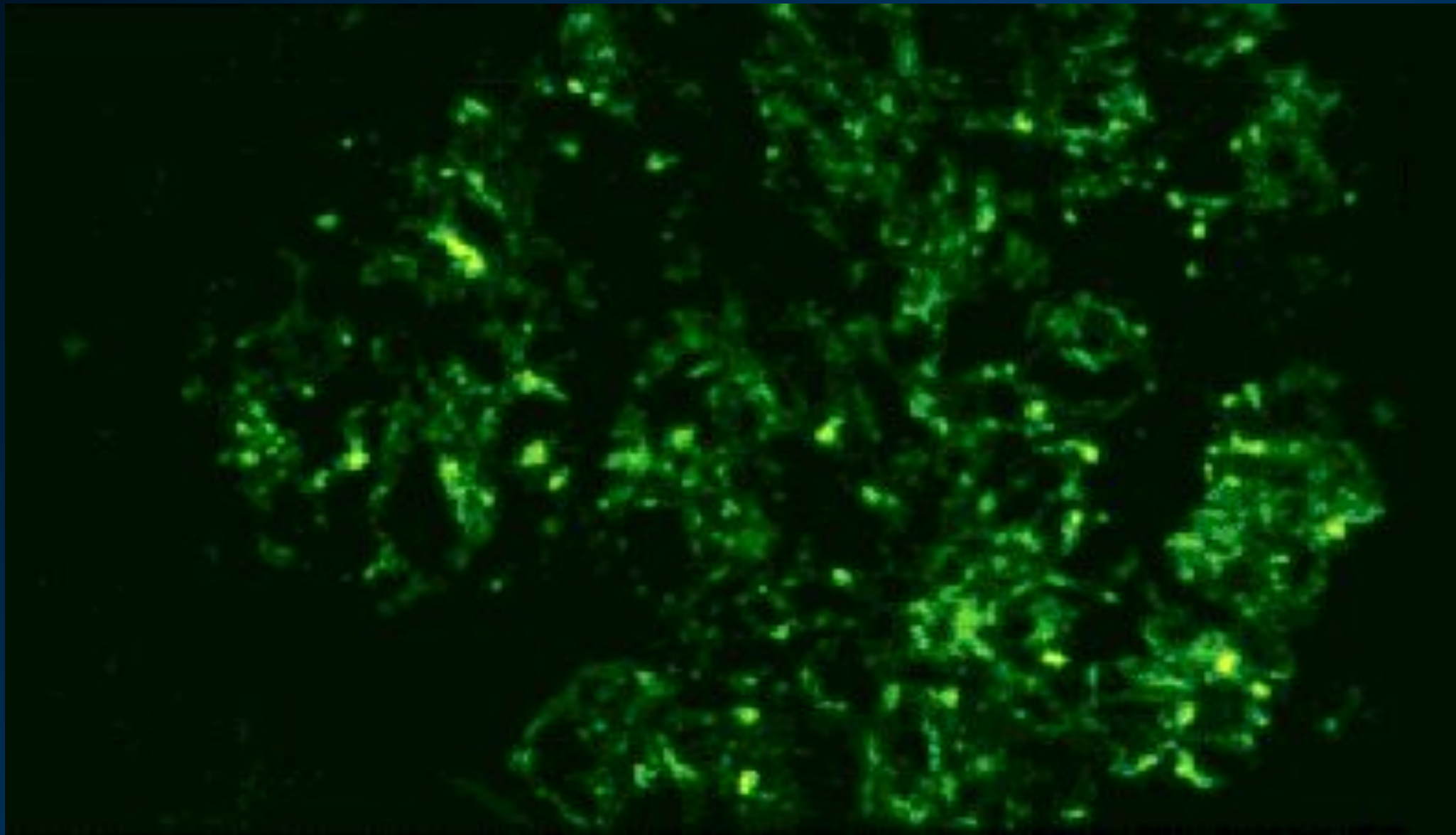
Острый диффузный пролиферативный ГН

Определение

- ОГН - одна из форм ГН с внезапным развитием гематурии, протеинурии, АГ и отеков; иногда с преходящим снижением функции почек.
- Постстрептококковый ОГН – спорадический, возможны эпидемические вспышки. Резко снизилась частота ОГН в США, Англии, Центральной Европе.
- «Почка драчунов» - вспышка в команде по регби с инфицированными травмами кожи.



**Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный
гломерулонефрит**



Диффузный генерализованный экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит, гранулярные отложения С3 в клубочке (картина «звездного неба»)



Диффузный генерализованный экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит, субэпителиальные депозиты («горбы»)

Патогенез

- Белки стрептококка встраиваются в клубочки в качестве аутоантигенов с запуском синтеза Ат и ИК, активацией комплемента.
- Роль аутоантигенов могут играть Ig, поврежденные ферментами стрептококка, с их последующей фиксацией в клубочках.
- Близость Ag-структуры стрептококка и клубочков приводит к синтезу перекрестных Ат, действующих на ГБМ.

ПРИЧИНЫ ОСТРОГО НЕФРИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ассоциированный
с инфекцией

острый постстрептококковый
гломерулонефрит
гломерулонефрит при
инфекционном эндокардите
гломерулонефрит,
ассоциированный с
пневмококком, менингококком,
микоплазмой, вирусом
Epstein-Barr и др.

Не связанный с инфекцией

МезПГН, МБПГН
системная красная волчанка
гранулематоз Вегенера
узелковый полиартериит
микроскопический полиартериит
геморрагический васкулит

ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ОГН: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Клинические

**ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ,
ассоциированный с инфекцией:**

Лабораторные

**ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЯ
– снижение уровня С3
ПРИЗНАКИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
– повышение титра ASO или АН**

Морфологические

**ДИФфуЗНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ
ЭКСУДАТИВНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

Острый нефритический синдром при ОГН

- Субклинические формы встречаются в 5-10 раз чаще
- Отеки чаще на лице и нижних конечностях.
- АГ – у 80% больных, без энцефалопатии.
- Олигурия – в 30%.
- Микрогематурия – у 2/3, макрогематурия – у 1/3 больных.
- Протеинурия – обычно до 2 г в сутки.
- У 95% больных – минимум два симптома.
- Азотемия – у 50-70% пациентов.
- Снижение клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин. – у 70-80% больных (с ростом креатинина).

Осложнения

У взрослых пациентов (пожилого возраста):

- Признаки застоя в малом круге.
- Олигурия.
- Массивная протеинурия.
- Азотемия.
- Летальный исход в остром периоде.

Прогноз

При ОГН – благоприятный: смерть в острый период менее 2%.

Факторы риска

- Возраст старше 40 лет.
- Быстро прогрессирующая ПН.
- Неконтролируемая АГ.
- СД, ХСН, патология печени.
- Большое количество полулуний в биоптате.

Быстро прогрессирующий ГН (БПГН)

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит

- Частота: среди гломерулопатий 2-5%; в нефрологических стационарах до 10%.
- Генез: а) первичный;
 - б) вторичный - при СКВ, системных васкулитах, лекарственной патологии, ВИЧ, опухолях;
- При первичных ГН: мембранозной НП, МБПГН.

«Полулуния»

- Следствие тяжелого повреждения клубочков с разрывом ГБМ, выходом клеток и белков в полость капсулы.
- По составу: клеточные, фиброзно-клеточные.
- Занимают до $1/3$ окружности клубочка.
- Эволюция: фиброз (возможен уже через 2 недели), обратное развитие.

Клинические синдромы

- Быстро прогрессирующий нефритический синдром.
- Острый нефритический синдром.
- Пульмоно-ренальный синдром (в том числе синдром Гудпасчера).
- Анемический синдром.
- Отечный синдром.
- Нефротический синдром.

Стандартные ошибки терапевта в диагностике БПГН

- Оценка БПГН как острого ГН.
- При наличии системных проявлений (похудание, лихорадка, анемия, резкое повышение СОЭ, изменения кожи, легочная инфильтрация и др.) – исключение туберкулеза, поиск опухоли, инфекционного или системного заболевания – упущенное время!
- Поздняя госпитализация в нефрологический стационар.

Мезангио-пролиферативный ГН

ФОРМЫ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГН

Болезнь Берже – первичная IgA-нефропатия

Синоним– первичная IgA-IgG нефропатия.

Клинический эквивалент – «гематурический» нефрит чаще доброкачественного течения.

IgM–мезангиальная нефропатия (встречается гораздо реже)

Клинические особенности – высокая частота стероидорезистентного НС с плохим прогнозом; гематурия улучшает прогноз.

Диагностика IgA нефропатии

- Диагноз IgA нефропатии требует выполнения диагностической нефробиопсии
- Микрогематурия с протеинурией < 1 г/сутки может рассматриваться как «неопасный» мочевого синдром.
- Нефробиопсия, как правило, выполняется при стабильной протеинурии более 1 г/сутки.

Клинические проявления IgA нефропатии

- От 10% (в Европе) до 30% (в Азии) случаев ГН.
- Ведущий симптом – бессимптомная микрогематурия ± протеинурия.
- У 40-50% больных – кратковременные эпизоды макрогематурии на фоне респираторной или кишечной инфекции или физической нагрузкой
- Частота нефротического синдрома – не более 5%
- Течение относительно благоприятное

Мезангиокапиллярный ГН
(мембранопролиферативный ГН)

Течение и прогноз

- Встречается относительно редко (менее 10% ГН).
- Нередко развивается при инфицировании вирусами гепатитов В и С.
- Один из самых неблагоприятных вариантов ГН.
- Неблагоприятные прогностические признаки: наличие НС, диастолической гипертензии, выявление серологических признаков HCV и HBV-инфекции.

Мембранозный ГН **(мембранозная нефропатия)**

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

I. Идиопатическая (первичная).

II. Вторичная (30%)

- А. Ассоциированная с другими болезнями (опухоли, аутоиммунные заболевания).
- Б. Индуцированная лекарствами, токсическими веществами (Д-пеницилламин, каптоприл, тяжелые металлы).
- В. Связанная с инфекциями (вирусный гепатит, малярия).

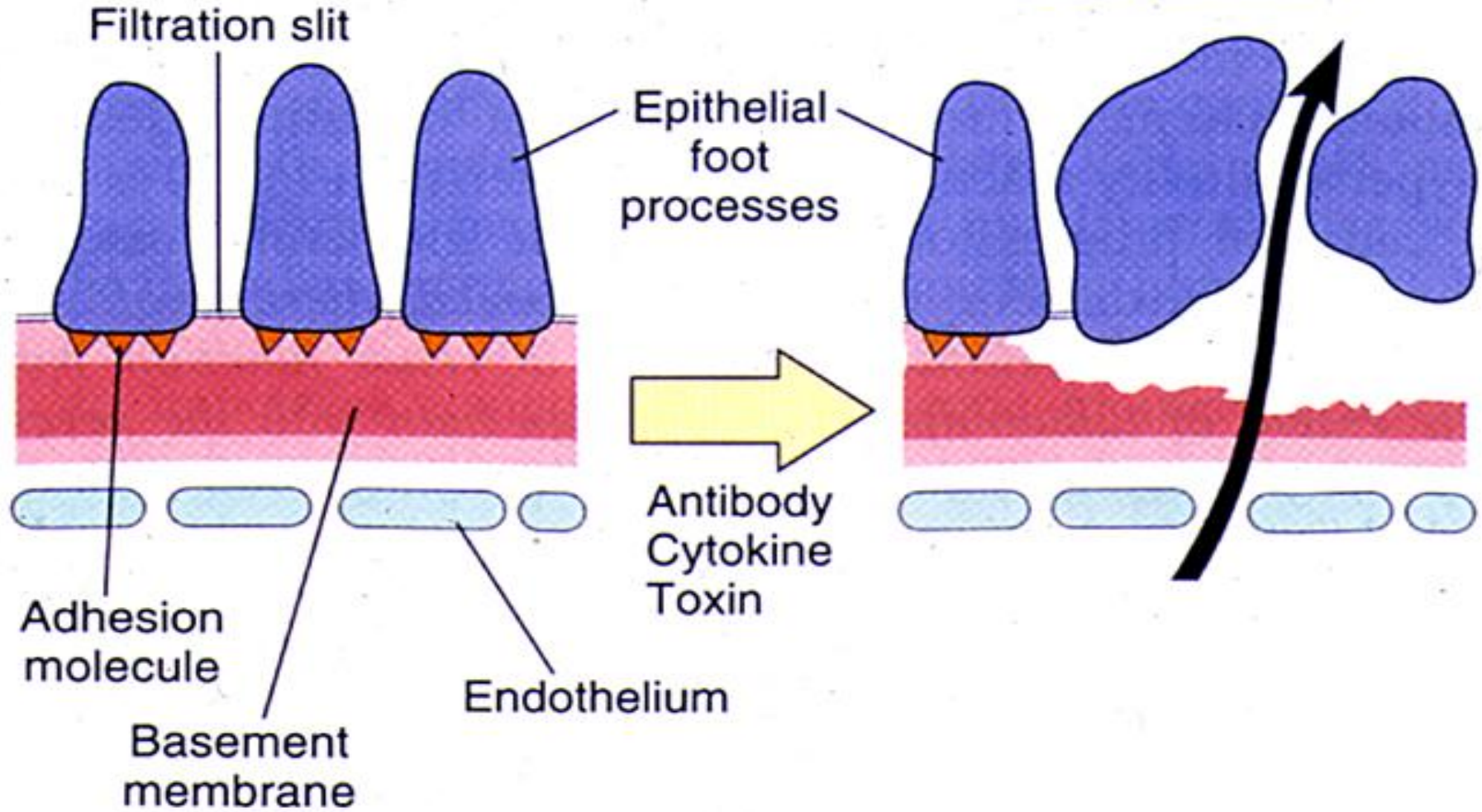
Течение и прогноз

- Около 10% случаев ГН.
- Основной клинический признак – НС (наиболее частая причина НС у взрослых пациентов среди первичных ГН).
- Течение относительно благоприятное, возможны спонтанные ремиссии.

**Болезнь минимальных
изменений почек
(липоидный нефроз)**

NORMAL

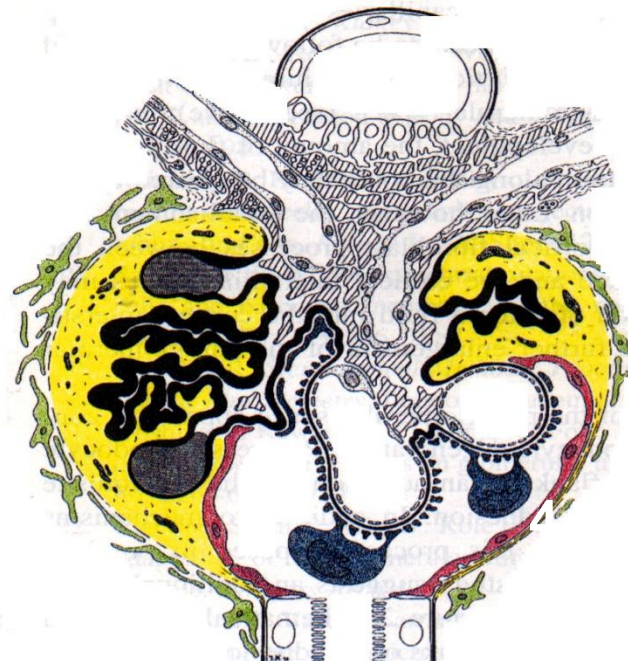
EPITHELIAL CELL DETACHMENT



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

- Чаще встречается у детей, у которых является наиболее частой причиной НС.
- Протеинурия, часто массивный НС.
- Микрогематурия (40%).
- Диастолическая гипертензия (30-40%).
- Прогноз относительно благоприятный.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз



Стадии развития очагового гломерулосклероза

1. Нормальный клубочек
2. Дилатация и прилипание капилляра к ГБМ
3. Расширение зоны адгезии, коллапс и гиалиноз капилляров
4. Развернутая стадия гломерулосклероза

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

- Встречается менее чем в 10% случаев.
- Клинически характеризуется НС (у 2/3 пациентов) или персистирующей протеинурией.
- У большинства больных сочетается с гематурией, а у 50% – с АГ.
- Серьезный прогноз при НС, относительно благоприятный при его отсутствии.

Принципы лечения ГН

«Врач при лечении больного
уподобляется штурману, прокладывающему
курс между мелями трусости и скалами
безрассудства».

Е.Е.Гогин.

Задачи

- Оценить активность и вероятность прогрессирования заболевания (оправдывают ли они риск применения того или иного лечения).
- Добиться обратного развития поражения почек (в идеале – выздоровления).
- Остановить прогрессирование гломерулонефрита или замедлить темпы нарастания почечной недостаточности.

Тактика ведения больных ХГН

- ***А) Установление морфологического варианта гломерулонефрита:***
 - определение фазы болезни по клиническим и морфологическим данным;
 - прогнозирование течения болезни.
- ***Б) При наличии активной фазы болезни, прогнозе прогрессирующего течения – активная патогенетическая терапия:***
 - глюкокортикоиды;
 - цитостатические иммунодепрессанты;
 - комбинированная терапия.
- ***В) По достижении ремиссии или признания терапии неэффективной – нефропротекция.***

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХГН

1. Режим

- санация очагов инфекции
- ограничение прививок
- ограничение физической нагрузки
- отказ от курения
- ограничения, связанные с АГ, отеками и ХПН

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХГН

2. Диета

- свободный прием воды (при отсутствии отеков)
- ограничение натрия при АГ и отеках
- ограничение белка до 0,6–0,8 г/кг/сут
- алкоголь +/-

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХГН

3. Неотложная терапия осложнений и интеркуррентных болезней.

4. Нефропротекция.

- антигипертензивная терапия
- противоотечная терапия
- антипротеинурическая терапия
- антигиперлипидемическая терапия
- уменьшение симптомов ХПН

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХГН

5. Патогенетическая терапия:

- глюкокортикоиды
- иммунодепрессанты
- антикоагулянты
- дезагреганты
- экстракорпоральные методы

Иммунодепрессивная терапия гломерулонефрита

Основные группы препаратов:

Глюкокортикостероиды

Цитостатики:

- А) Алкилирующие (циклофосфан, хлорбутин)
- Б) Антиметаболиты (азатиоприн)
- В) Селективные (циклоспорин А, такролимус, мофетила микофенолат)

Глюкокортикостероиды

Показания:

- высокая активность гломерулонефрита;
- нефротический синдром.

Варианты ГН:

- БПГН;
- МБПГН (мезангиокапиллярный); МезПГН;
- липоидный нефроз;
- мембранозная нефропатия.

Глюкокортикоиды

Противопоказания:

- ХПН;
- амилоидоз;
- паранеопластическая нефропатия;
- диабетическая нефропатия;
- тромбоз почечных сосудов;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- обострение язвенной болезни;
- активный туберкулез.

Схемы лечения ГКС

Пульс-терапия:

до 1г в/венно капельно в течение 3-4 дней ежедневно.

Per os:

1-2 мг/кг/сут. в течение 1-2 месяцев утром;

сокращение дозы в два раза (до 60-80 мг) с приемом до 6 месяцев;

альтернирующая терапия при снижении дозы(до 20-30 мг/сут.): 40-60 мг через день, длительностью до года.

Варианты ответа на ГКС

1. Стероидочувствительность:

Эффект через 4-8 недель(ремиссия, ремиссия с рецидивами).

2. Стероидозависимость:

Рецидивы во время лечения, при снижении дозы, через 2 недели после отмены.

3. Стероидорезистентность.

4. Стероидотоксичность:

Побочные эффекты.

Побочные эффекты

Острые:

- Бессонница, эйфория, психоз;
- Повышение аппетита, задержка жидкости.

Хронические:

- Гиперкортицизм
- Атрофия кожи, гирсутизм, акне;
- Остеопороз, переломы;
- Катаракта;
- Стероидные язвы;
- Артериальная гипертензия;
- Обострение хронических инфекций;
- Тромбозы;
- Острая надпочечниковая недостаточность.

Информация к размышлению

«Лечение глюкокортикостероидами следует сравнить с ездой на тигре: можно прыгнуть ему на спину и проехать некоторое время, но проблемы начинаются, когда с тигра приходится слезать...»

Л.И. Казбинцев (1970)

Циклофосфан

Показания:

- БПГН (в комбинации с ГКС);
- Мембранозная нефропатия(+ ГКС);
- Противопоказания к ГКС (ХПН, АГ);
- Стероидозависимость, резистентность, токсические эффекты ГКС: при любых формах гломерулонефрита.

Противопоказания: глубокая цитопения, поражение печени, инфекции.

Схемы лечения ЦФ

Пульс-терапия:

0,5-0,75 г/кв.м площади тела (15-20 мг/кг) в/венно капельно на глюкозе, физ. растворе. Частота: раз в неделю(1-2 месяца), 1-2 раза в месяц(до полугода), раз в 2-3 месяца-до года.

В\мышечно: в дозе 2,5 мг/кг/сутки ежедневно в течение 3-6 месяцев под контролем крови.

Через 6 месяцев - оценка эффекта лечения.

Профилактика цитопении - протективные дозы ГКС (10-15 мг/сут.), КСФ.

Побочные эффекты циклофосфана

- Тошнота, рвота; анорексия;
- Токсический гепатит;
- Алопеция;
- Гематурический цистит;
- Гиперурикемия (аллопуринол);
- Цитопения (отмена при L. менее 2,5 тыс.);
- Кардиотоксичность;
- Нарушения репродукции (более 20 г)
- Алкоголь – усиление токсических эффектов.

Цитостатики

Алкилирующие

Лейкеран (хлорбутин).

Показания: ДЗСТ, системные васкулиты.

Антиметаболиты (неселективные)

Азатиоприн: подавление синтеза ДНК и клеточного ответа.

Показания: ДЗСТ, васкулиты, трансплантация почек.

Имеются побочные эффекты (меньше, чем у циклофосфана).

Селективные цитостатики

- Циклоспорин-А
- Такролимус
- Мофетила микофенолат

Новые методы иммунодепрессии

- Метотрексат
- Человеческий IgG («Гамимун», «Гаммагард»).
- Блокаторы цитокинов (антитела к ФНО): инфликсимаб.
- Ритуксимаб (моноклональные антитела к CD20).
- Аутотрансплантация костномозговых стволовых клеток.

«Врачи – это люди, назначающие лекарства,
о которых они знают мало, от болезней, о которых
они знают еще меньше, людям, о которых они не
знают вообще ничего».

Вольтер.

Лечение отдельных вариантов ГН

Острый постстрептококковый ГН

- Постельный режим, ограничение натрия и воды.
- Воздействие на этиологический фактор (стрептококковую инфекцию) – пенициллины или эритромицин в течение 7-10 суток.
- Лечение отеков (фуросемид).
- Лечение артериальной гипертензии (блокаторы кальциевых каналов; осторожно ингибиторы АПФ в связи с риском гиперкалиемии).
- Иммунодепрессанты (метипред) при НС продолжительностью более 2 недель.

Быстро прогрессирующий ГН

1. Пульс-терапия преднизолоном по 1000 мг 3-5 дней; далее 120 мг per os через день в течение 4-6 недель, 80 мг через день в течение 2-3 мес., 60 мг через день в течение 2-3 мес. (до фазы клинической ремиссии).
2. Циклофосфамид 200 мг/сут в течение 2-4 недель, далее по альтернирующей схеме (1 раз в 2-4 дня) до 6 – 8 мес. в течение 1,5-2 лет.
3. Плазмаферез (3-5 сеансов) – при пульмо-ренальном синдроме, при сохранении системных проявлений болезни через 2-3 нед. от начала терапии, при сепсисе.
4. Гемодиализ – по показаниям, ранний.
5. Профилактика и лечение оппортунистических инфекций .
6. Симптоматическая терапия.

Мезангиопролиферативный ГН

- Устранение очагов инфекции (в т.ч. тонзиллэктомия при частом обострении тонзиллита и макрогематурии).
- При протеинурии более 1 г/сутки и риске прогрессирования эффективны ГК.
- При протеинурии более 3 г/сутки или НС – ГК + цитостатики, в том числе в виде пульс-терапии.
- Ингибиторы АПФ на длительный срок, в том числе при нормальном АД.

Мезангиокапиллярный ГН
(мембранопротиферативный)

- При отсутствии НС и нормальной КФ – контроль АД ингибиторами АПФ, при значительной протеинурии и снижении КФ – ГК+ цитостатики.
- При НС – ГК + цитостатики (в начале в виде пульс-терапии, затем перорально).
- Увеличение эффективности при сочетании с ангиокоагулянтами и дезагрегантами.

Мембранозный ГН

- При отсутствии НС и нормальной функции почек – наблюдение, контроль и коррекция АД и протеинурии.
- При НС – диуретики, ингибиторы АПФ, гиполипидемические препараты, антикоагулянты и дезагреганты.
- Иммунодепрессанты (ГК и цитостатики) назначаются при высоком риске прогрессирования (пожилые мужчины, высокая и персистирующая протеинурия более 1г/сутки, тяжелые тубулоинтерстициальные изменения).

Болезнь минимальных изменений почек

- При впервые возникшем НС – ГК внутрь (1 мг/кг/сутки) в течение 6-8 недель.
- При противопоказаниях к ГК – циклофосфан или хлорбутин.
- При рецидиве НС – то же, в случае частого рецидивирования назначают иммунодепрессанты на длительный срок (циклоsporин на 6-12 месяцев).

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

- При отсутствии НС и острого нефритического синдрома – ингибиторы АПФ.
- При НС лечение не всегда эффективно.
- При НС – ГК в дозе 1-1,5 мг/кг/сутки в течение 3-4 месяцев в сочетании с цитостатиками (циклофосфан, циклоспорин).
- Назначение цитостатиков не увеличивает частоту ремиссий, но увеличивает их стабильность и длительность.



«Вся история нефрологии
– кладезь заблуждений,
зигзагов, метаний...».

Ричард Брайт