

«Медицинский Университет Астана»

Постстрептококковый гломерулонефрит.

Острый гломерулонефрит. Этиология и патогенез. Клинические варианты. Клиника и диагностика. Лечение.

# Гломерулонефрит

---

- Гломерулонефрит – следствие многофакторной стимуляции иммунной системы, которая приводит к воспалению клубочка, а также других компонентов почечной паренхимы.
- Когда этот процесс ограничен почечной паренхимой, он называется «первичным» гломерулонефритом. Если же он является частью распространенного иммунного процесса, то классифицируется как «вторичный» гломерулонефрит.

# Клиническая классификация гломерулонефритов

---

- Острый
  - с развернутой клинической картиной(циклическая форма)
  - со стертыми клиническими проявлениями (латентная, ациклическая)
- Хронический
  - изолированный мочевого синдром(латентный нефрит)
  - гипертоническая форма
  - гематурический
  - нефротический синдром
  - нефротически-гипертоническая форма(смешанная форма)
- Быстропрогрессирующий (подострый)

# Этиология

- **Бактериальные инфекции**
- -Стрептококковая
- -Стафилококковая
- -Туберкулез
- -Сифилис
- **Вирусные инфекции**
- -Гепатит С
- -Гепатит В
- -Цитомегаловирус
- -ВИЧ
- **Паразитарные заболевания**
- -трихинелёз
- -альвеококкоз
- **Токсические факторы**
- -Органические растворители
- -Алкоголь, наркотики
- Ртуть
- -Лекарства(золото, Д-пеницилламин)

# Острый постстрептококковый гломерулонефрит.

---

Диффузное иммунокомплексное воспаление почечных клубочков, развивающееся через 2 – 3 недели, после воздействия антигена.

Клинически проявляется – остронефритическим синдромом.

Морфологически – диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный гломерулонефрита.

**В патогенезе острого гломерулонефрита у детей могут быть выделены два механизма: иммунокомплексный и неиммунокомплексный.**

- **Большинство истинных гломерулонефритов иммунокомплексные, при этом растворимые иммунные комплексы «антиген-антитело» откладываются в клубочках. Иммунные комплексы могут образовываться в циркуляции крови - циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) - или на месте в почечной ткани. В основе образования ЦИК лежит защитный механизм, направленный на удаление антигена. В условиях избытка антигена возрастает продукция антител, размер комплексов увеличивается, они активируют комплемент и удаляются из циркуляции мононуклеарной фагоцитирующей системой. Часть иммунных комплексов, которые не подверглись фагоцитозу, заносится током крови в почки и откладывается в капиллярах клубочка, вызывая гломерулонефрит.**

- Иммуные комплексы привлекают в очаг их отложения клетки воспаления (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты), которые вырабатывают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО, ТФР-α). Цитокины активируют накопление вазоактивных субстанций, что приводит к повреждению, возникновению трещин и повышению проницаемости базальных мембран. Почка отвечает на повреждение пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток. Развивается воспалительный инфильтрат. Повреждение эндотелия капилляров приводит к локальной активации системы коагуляции и пристеночному тромбообразованию, сужению просвета сосудов. В результате воспаления возникают гематурия, протеинурия и нарушение функции почек. Развивается картина острого пролиферативного ГН, чаще с клинической картиной ОНС.
- При неиммунокомплексных гломерулонефритах развиваются клеточно-опосредованные иммунные реакции. В этом случае ведущую роль отводят возникновению патологического клона Т-лимфоцитов, который стимулирует гиперпродукцию лимфокинов, повреждающих клубочек.

# Острый постстрептококковый гломерулонефрит:

- Этиология и патогенез
- Причиной ОПСГН являются стрептококки группы А, главным образом, нефритогенные М- штаммы: 1, 4, 12 (вызывают ОПСГН после фарингитов) и 2, 49, 55, 57, 60 (вызывают ОПСГН после кожных инфекций).
- В настоящее время в качестве наиболее вероятного патогенетического механизма ОПСГН рассматривают отложение антигенов нефритогенных штаммов стрептококков в клубочках почек и связывание их с аутоантителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и активацией комплемента .
- Природа стрептококковых антигенов до конца не установлена [5,12,13]. Наиболее активно обсуждается роль рецептора плазмينا, ассоциированного с развитием нефрита (NAP1r) (гликолитического фермента с дегидрогеназной активностью), и стрептококкового пирогенного экзотоксина В (SPE В) (катионной цистеиновой протеиназы). Нефритогенный потенциал названных стрептококковых белков обусловлен их плазмин-связывающими свойствами, способностью индуцировать синтез молекул адгезии и ряда цитокинов, а также возможностью напрямую активировать систему комплемента по альтернативному пути (характерная особенность ОПСГН) .

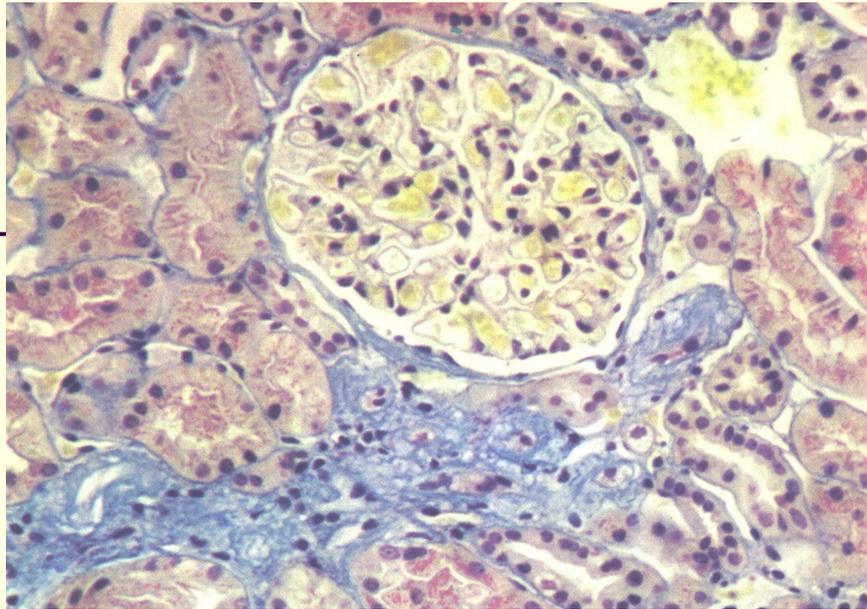
## ■ Морфология

При световой микроскопии выявляют диффузный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественно эндокапиллярной пролиферацией и большим количеством нейтрофилов. Окраска трихромом позволяет в некоторых случаях обнаружить субэпителиальные отложения в виде «горбов».

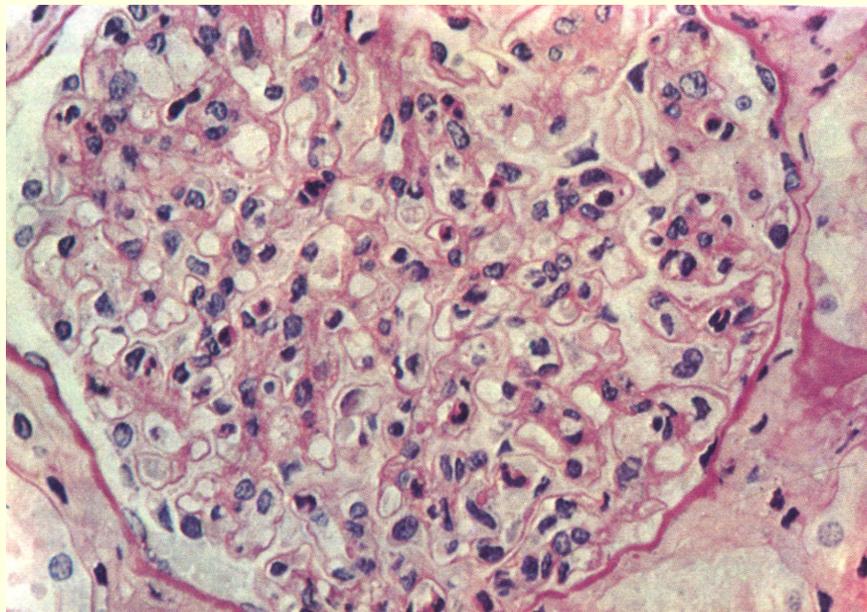
## ■ 6

■ При иммунофлюоресцентном исследовании в мезангии и стенках капилляров клубочков выявляют депозиты иммуноглобулина G (IgG) и C3 компонента комплемента диффузного гранулярного характера. Могут присутствовать IgM, IgA, фибрин и другие компоненты комплемента.

■ При электронной микроскопии характерны субэпителиальные плотные депозиты в виде «горбов», которые, как и субэндотелиальные депозиты, представляют собой иммунные комплексы и соответствуют обнаруживаемым при иммунофлюоресцентном исследовании отложениям IgG и C3.



**Нормальное строение  
клубочка**



**Пролиферативный  
гломерулонефрит**

## Клиническая картина

Клиническая картина ОПСГН разнообразна: проявления варьируют от бессимптомной микрогематурии до развернутого остроснефритического синдрома, характеризующегося развитием макрогематурии, отеков, артериальной гипертензии (АГ), протеинурии (от минимальной до нефротического уровня), нарушением функции почек (в том числе, быстро прогрессирующим) [14-16].

Характерно указание на предшествующую стрептококковую инфекцию. Длительность латентного периода ОПСГН зависит от локализации инфекции и составляет 1-3 недели после фарингита и 3-6 недель – после кожной инфекции [17].

При ОПСГН наблюдаются следующие клинические и лабораторные проявления:

- **Отеки** – основная жалоба большинства пациентов. Генерализованные отеки наблюдаются в основном у детей, для взрослых характерны отеки на лице и лодыжках. Основные причины отеков – снижение фильтрации в результате повреждения клубочков, задержка натрия. Примерно у 5-10% больных развивается отек паренхимы почек, проявляющийся тупыми болями в пояснице, возможна визуализация отечной паренхимы почек при УЗИ.
- **Уменьшение объема выделяемой** мочи также связано со снижением клубочковой фильтрации, задержкой натрия и жидкости. При типичном течении ОПСГН олигурия преходящая, объем мочи увеличивается через 4-7 дней с последующим быстрым исчезновением отеков и нормализацией АД.
- **Артериальная гипертензия** развивается у 50-90% больных. Выраженность АГ варьирует от мягкой до тяжелой, основная причина ее развития – увеличение объема циркулирующей крови, связанное с задержкой натрия и жидкости, а также повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Гипертоническая энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность – осложнения тяжелой АГ, требующие неотложной терапии.
- **Гематурия** – обязательный симптом ОПСГН. У 30-50% больных наблюдается макрогематурия, у остальных – микрогематурия, которая может быть единственным проявлением заболевания и сохраняться в течение многих месяцев после острого периода. В свежесобранных образцах мочи обнаруживают эритроцитарные цилиндры, а при фазово-контрастной микроскопии осадка мочи выявляется более 70% дисморфных эритроцитов, указывающее на клубочковое происхождение гематурии.

- **Протеинурия** может быть различной степени выраженности, однако, протеинурия нефротического уровня выявляется редко, преимущественно у взрослых.
- **Лейкоцитурия** обнаруживается примерно у 50% больных, как правило, при стерильных посевах мочи, обусловлена преимущественно лимфоцитурией, реже в сочетании с нейтрофилиурией, держится недолго – 1-2 недели.
- ~~**Цилиндрурия** обнаруживают эритроцитарные, гранулярные, и лейкоцитарные цилиндры.~~
- Нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в крови и/или снижение СКФ) в начале заболевания обнаруживают у 1/4 больных, в редких случаях наблюдается быстро прогрессирующее снижение функции почек, требующее проведения диализной терапии.
- **Повышение уровня антистрептококковых антител.** Результаты стрептозимового теста, позволяющего выявить антитела к внеклеточным продуктам стрептококка (антистрептолизин-О [АСЛ-О], антистрептогиалуронидазу, антистрептокиназу, антиникотинамидадениндинуклеотидазу [анти-НАД] и анти-ДНК-азу В), оказываются положительными более чем в 95% случаев у больных с фарингитом и примерно в 80% случаев у пациентов с кожной инфекцией [18-20]. Эти антитела можно исследовать и отдельно: после фарингита наиболее часто повышаются уровни АСЛ-О, анти-ДНК-азы В, анти-НАД и антистрептогиалуронидазы, а после инфекции кожи – только анти- ДНК-азы В и антистрептогиалуронидазы.
- **Снижение уровня комплемента С3** и/или СН50 (общей гемолитической активности) наблюдается у 90% пациентов с ОПСГН в первые 2 недели заболевания [21,22]. У некоторых больных снижаются также уровни С4 и С2, что свидетельствует об активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути [8].
- Положительные результаты посевов на стрептококк группы А обнаруживаются только у 25% больных с инфекцией носоглотки или кожи, поскольку ОПСГН возникает через несколько недель после острой стрептококковой инфекции.

- ДИАГНОСТИКА ОПСГН
- Рекомендация 1. Диагноз ОПСГН устанавливают при выявлении клинико-лабораторных признаков острого гломерулонефрита, развившихся через 1-6 недель после перенесенной инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А. (нет степени)
- Диагноз ОПСГН устанавливают на основании характерных данных анамнеза, клинических признаков и результатов лабораторных исследований; решающее значение имеют следующие критерии:
  - изменения в анализах мочи;
  - указания на предшествующую стрептококковую инфекцию:
- о документальное подтверждение стрептококковой инфекции
- о характерная динамика титра антистрептококковых антител (АСЛ-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, анти-ДНК-азы В, анти-НАД): повышение через 1 неделю после начала инфекции, с достижением пика через 1 месяц и постепенным возвращением к исходному уровню в течение нескольких месяцев.

- Рекомендация 2. Отрицательные результаты исследования на антистрептококковые антитела у пациентов, ранее получавших антибактериальные препараты, не должны исключать диагноз перенесенной стрептококковой инфекции. (нет степени)
- Если исследуют только уровень АСЛ-О, результат может оказаться ложно отрицательным или заниженным у пациентов с кожной инфекцией, поскольку в этом случае повышаются преимущественно титры анти-ДНК-азы В и антистрептогиалуронидазы. Информативность исследования снижается при раннем начале антибактериальной терапии, подавляющей антительный ответ.
- Рекомендация 3. Мы предлагаем не проводить рутинную биопсию почки при выявлении типичных проявлений ОПСГН в сочетании с положительными серологическими тестами или посевами на  $\beta$ -гемолитический стрептококк и при быстрой положительной динамике клинической картины ОПСГН.

## ЛЕЧЕНИЕ

В зависимости от особенностей клиники лечение ОПСГН включает этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию и лечение осложнений.

---

Показания к госпитализации

Нарушение функции почек (с и без уменьшения количества выделяемой мочи).

Сохраняющаяся/нарастающая АГ.

Признаки сердечной недостаточности.

Нефротический синдром •

Антибактериальную терапию проводят с учетом чувствительности возбудителя. Наиболее часто назначают препараты пенициллинового ряда. Макролиды II и III поколений являются препаратами второй линии терапии.

## ■ **Лечение ГН**

- **Общие принципы** лечения ГН включают немедикаментозную (соблюдение режима и диеты), симптоматическую и патогенетическую терапию в соответствии с особенностями клинического течения ОПСГН и развивающимися осложнениями.
- Режим – постельный при выраженных отеках, макрогематурии, умеренной/тяжелой АГ, сердечной недостаточности (обычно в первые 3-4 недели). При улучшении состояния режим постепенно расширяют.
- Диета:
  - о с ограничением потребления соли (до 1-2 г/сут) и жидкости в острый период
  - болезни, особенно при быстром нарастании отеков, олигурии и АГ. Объем жидкости рассчитывают, исходя из диуреза за предыдущий день с учетом внепочечных потерь, прием жидкости не должен превышать диуреза более чем на 200 мл.
  - о с ограничением белка до 0,5 г/кг/сут при снижении функции почек менее 60 мл/мин (до нормализации СКФ и уровня креатинина в крови, но не длительнее 2-4 недель).

- Симптоматическая терапия направлена на:
- Поддержание водно-электролитного баланса
- Нормализацию АД.
- Лечение осложнений.
- При отеках и АГ патогенетически обосновано назначение мочегонных средств, препаратами выбора являются петлевые диуретики, которые, увеличивая натрийурез и фильтрацию, уменьшают задержку жидкости и выраженность отеков и АГ. Однако умеренные отеки и гипертония сразу не требуют назначения мочегонных, вначале оправданы ограничение натрия и жидкости.
- Терапия диуретиками показана при:
  - 11
  - §□ Выраженном отечном синдроме, угрожающем жизнедеятельности (отек мозга, сетчатки, тяжелые полостные отеки – гидроторакс, гидроперикард и др.).
  - §□ Сердечной недостаточности.
  - §□ Дыхательной недостаточности.
  - §□ Тяжелой АГ.
  - §□ Массивных отёках, нарушающих физическую активность больного.

- При быстро прогрессирующем течении ОПСГН и/или выявлении более 30% полулуний в биоптате почки предлагается проведение «пульс-терапии» метилпреднизолоном в соответствии с подходами к лечению быстро прогрессирующего и полулуночного ГН.
- При сохраняющемся более 2 недель нефротическом синдроме, стабильно повышенном уровне креатинина (без тенденции к дальнейшему нарастанию и нормализации) и при невозможности проведения биопсии почки рекомендуется терапия преднизолоном внутрь в дозе 1 мг/кг/сут (2/3 дозы в утренний прием после еды, 1/3 дозы в дневной прием после еды) в течение 1-2 месяцев.
- В отдельных наблюдениях подобных групп пациентов с ОПСГН применение глюкокортикостероидов способствовало положительной динамике клинической картины, однако рандомизированные клинические исследования, доказывающие эффективность такого подхода при ОПСГН, отсутствуют [23,24].

