

Инфекция- ассоциированный (постинфекционный) гломерулонефрит

Морфологические формы ГН (N00. - N08.)

- 
- .0 Незначительные гломерулярные нарушения (БМИ)
 - .1 Очаговые и сегментарные гломерулярные нарушения (ФСГС)
 - .2 Диффузный мембранозный гломерулонефрит
 - .3 Диффузный мезангиальный пролиферативный ГН
 - .4 **Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН**
 - .5 Диффузный мезангиокапиллярный ГН (Мембранозно-пролиферативный ГН -МПГН (типы 1,3 или БДУ)
 - .6 Болезнь плотных депозитов (МПГН (тип 2)
 - .7 Диффузный серповидный ГН (экстракапиллярный ГН)
 - .8 Другие изменения (Пролиферативный ГН БДУ)
 - .9 Неуточненное изменение

Диффузный эндокапиллярный пролиферативный (постинфекционный, инфекция–ассоциированный) гломерулонефрит

ДЭПГН - вариант повреждения гломерул, который характеризуется **диффузным увеличением клубочков**, как результат глобальной эндокапиллярной гиперклеточности вследствие

- процессов пролиферации и инфильтрации нейтрофилами

ДЭПГН – вариант иммунокомплексного воспаления, связанного с различными инфекционными процессами, транзиторными или персистирующими.

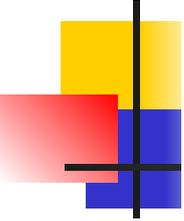
- Ранее ДЭПГН или острый диффузный пролиферативный ГН ассоциировался с фарингиальной/кожной инфекцией β - гемолитическим стрептококком группы А.

Классификация ДЭПГН

4 этиопатогенетических типа:

- **Острый постинфекционный ГН** (наиболее часто постстрептококковый, *Streptococcus pyogenes*).
- **ГН, ассоциированный с инфекционным эндокардитом** (наиболее часто *Staphylococcus aureus*).
- **ГН, связанный с инфицированным вентрикулоатриальным шунтом*** (наиболее часто *Staphylococcus epidermidis*).
- **Ассоциированный с инфекцией различной локализации** (кожа, легких, органы брюшной полости, малого таза, висцеральные/соматические абсцессы и т.п.)

* **Шунт-нефрит**, как вариант персистирующей бактеремии, может развиваться у пациентов с вентрикуло-атриальным шунтом (лечение гидроцефалии), при инфицировании сосудистого протеза. Клиника: ОНС

- 
- **ПСГН - прототип острого эндокапиллярного пролиферативного ГН (считался эквивалентом ОГН).**

- Заболеванению предшествует инфекция кожи или горла нефритогенными штаммами стрептококка
- Начало ПСГН через 2–6 нед после импетиго, через 1–3 нед после стрептококкового фарингита

Острый инфекция-ассоциированный ГН

- За последние 3-4 декады произошли большие изменения в эпидемиологии острого ГН
 - В развитых странах чаще болеют взрослые, особенно пожилого возраста, с ослабленным иммунитетом (диабет, алкоголизм, истощение)
 - 4 десятилетия назад доля ПИГН из всех заболевших ≥ 65 лет была равна 4 - 6%, теперь - **увеличилась до 34%** (по результатам нефробиопсий).
 - Спектр инфекции: ***у взрослых стафилококковая инфекция также часто, как стрептококковая;*** после 65 лет в 3 раза чаще.
 - Инфекция часто присутствует в момент диагноза ГН.
 - Места инфекции более разнообразные.
 - В отличие от детей, которые выздоравливают ~ в 98%, у взрослых исход в ХПН до 45%.
- ВДП , зубы (0-67%)
- Сердце (0-20%)
- Легкие (7-18%)
- МВП (0-15%)
- Кожа (6-28%)
- Источники инфекции при ПИГН

Сдвиги в эпидемиологии ПИГН объясняют

- увеличением продолжительности жизни,
- большей частотой и серьезностью инфекций в старости,
- большей распространенностью, предрасполагающих к инфекции болезней
- Сахарный диабет – главный фактор риска стафилококк- ассоциированного острого нефрита пожилых людей, и выявляется у 2/3 заболевших (источник – кожа).
- Примерно в 10% причиной острого ПИГН взрослых в Европе являются грам(-) бактерии (*E. coli* и др.). Около 25% больных, особенно алкоголики, имеют смешанную флору (источник – зубы, десны)

ОСТРЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

β-гемолитический стрептококк группы А

Тип 12



Фарингит

6 – 20 дней

Тип 49



Импетиго

14 – 28 дней

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Theodor Albrecht
Edwin Klebs

(6.02.1834 – 23.10.1913)



Впервые применил термин
«гломерулонефрит» в 1876

При скарлатине у людей, быстро умерших вследствие анурии, описал поражение почек, ограничивающееся воспалением клубочков (гиперклеточность, инфильтрация), которое назвал **гломерулонефритом**.

*Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie,
Berlin, 1876, S. 646*

Prof. Edwin Klebs.

Эпидемиология

- **Встречаемость ОПСГН к 2000 г. среди взрослых в развивающихся и развитых странах составила 2 и 0,3 случаев/100 тыс. нас/год соответственно**
- **ОПСГН преимущественно «детская» болезнь, и доля заболевших после 40 лет составляет 5-10%, остальные - дети в возрасте 2-12 лет.**
- **Спорадические случаи ОПСГН у взрослых встречаются преимущественно у мужчин с ослабленным иммунитетом, часто на 5-ом десятке жизни.**
- **Мужчины болеют острым ПИГН в 1,4-3 раза чаще, чем женщины.**

Патогенез ОПСГН

1) **Стрептококковый пирогенный экзотоксин SpeB** (син.: протеин, ассоциированный с нефритогенными штаммами, NSAP) - мелкая катионная протеаза, легко пересекает ГБМ,

2) **нефрит-ассоциированный рецептор плазмينا (NAPIr)** с активностью *дегидрогеназы*, облегчающей его проникновение в клубочек.

(1) Пассивное отложение ЦИК в виде субэндотелиальных и/или Мз депозитов, с активацией С по альтернативному и классическому пути;

(2) Образование ИК *in situ*: АГ(*strep.* или местный) с образованием субэпителиальных депозитов и активацией С по альтернативному пути;

(3) **NAPIr *in situ***: осевший в Мз и на ГБМ бактериальный АГ+ плазмин (без Ig), активирует комплемент по альтернативному или лектиновому пути.

Нефритогенные бактериальные АГ
Streptococci *Staphylococci* *Unknown AГ*
• SPEB Superantigens
• GAPDH Staphylokinase
 Staphylococcal p70

Депонирование ЦИК

In situ бактериальные АГ-АТ

Локализация бактериальных АГ *In situ* без Ig

Активация С (Привлечение L (пролиферация клеток) Деградация ГБМ)

АТ плазмин Бактер.АГ Субэндотел депозиты Мезанг. депозиты Subendothelial deposits комплемент

Факторы внутренние генетическая предр. Нарушение в активации С по альтернативному пути

Постинфекционный ГН

NAPIr (син. GAPDH (стрептококковый мембрано-ассоциированный рецептор плазмينا, дегидрогеназа)

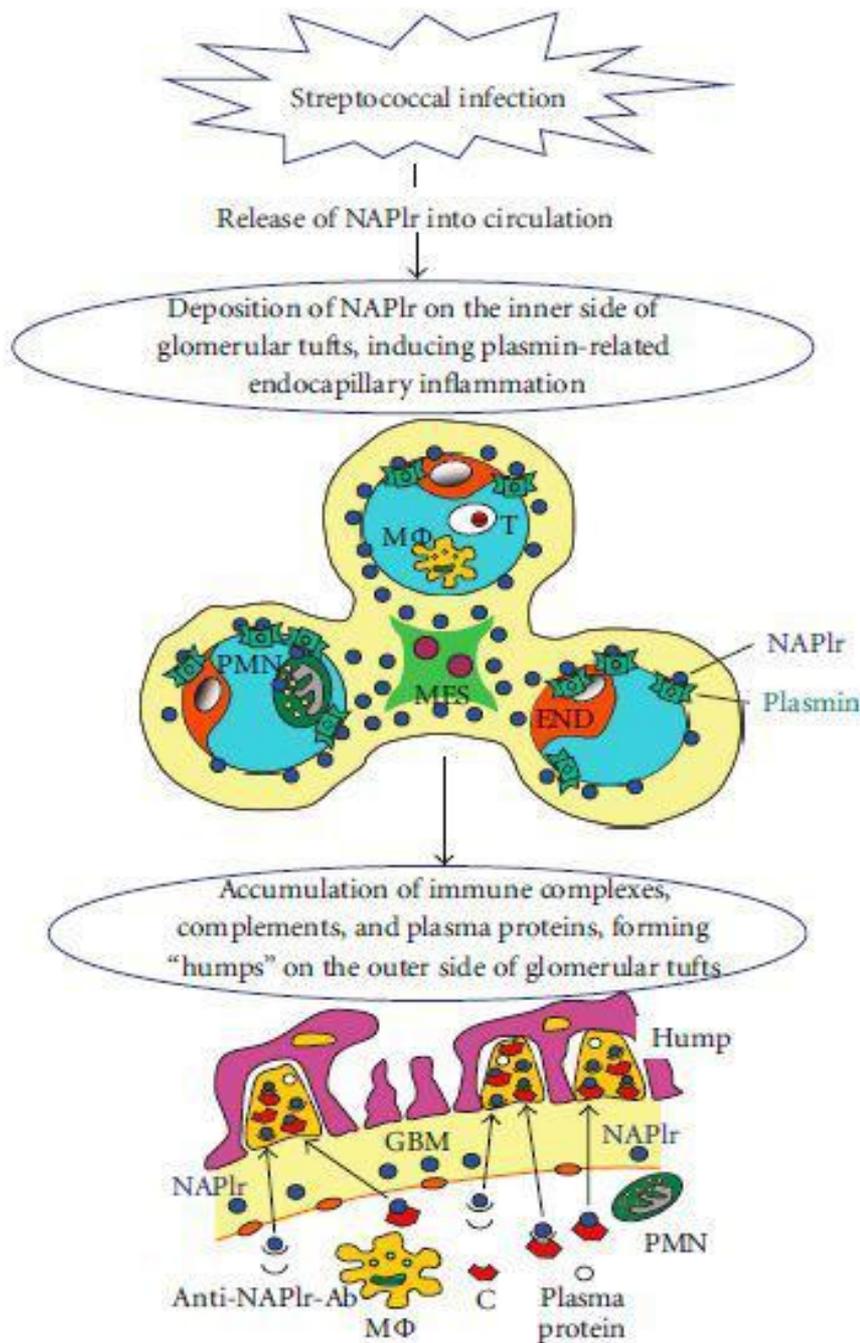
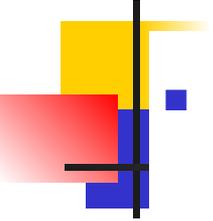


Схема участия NAP1r развития ОПСГН.
 MES, мезангиальная клетка;
 END, эндотелиальная клетка;
 PMN, полисегментоядерная клетка; МФ, макрофаг; Т, Т лимфоцит; GBM, ГБМ; С, комплемент; Anti-NAP1r-Ab, анти-NAP1r-АТ.

Клиника

- 
- Клинические проявления у взрослых мало отличаются от ОПСГН у детей – развивается **острый нефритический синдром.**

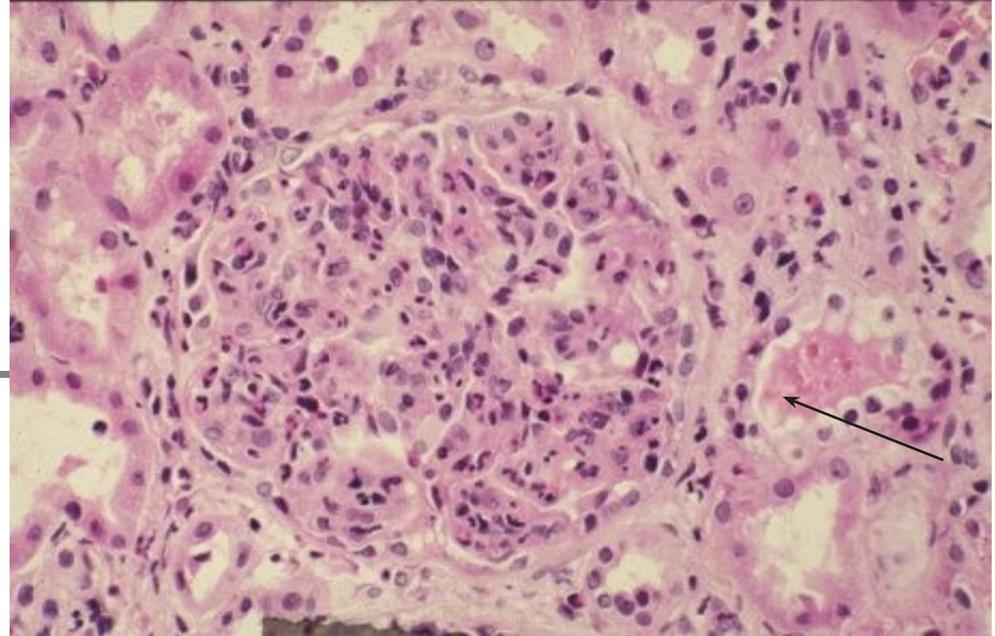
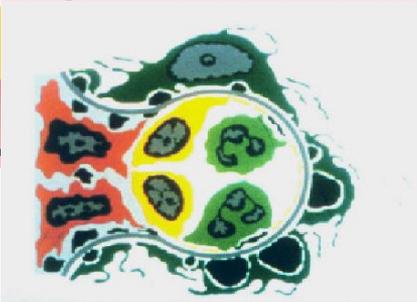
Особенности:

- SCr выше, чем у детей - особенно на фоне диабетической нефропатии; до 1/2 нуждаются в остром ГД (азотемия, гипергидратация)

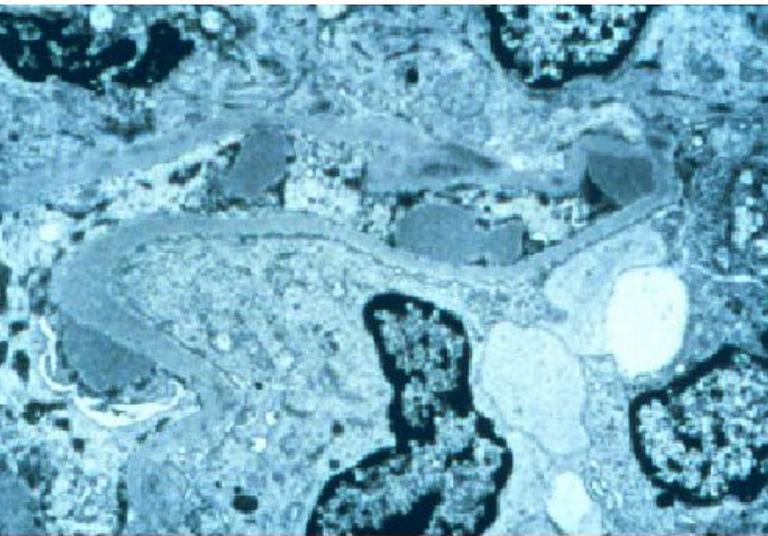
sCr > 0,35 ммоль/л:

- Старше 64 лет - 2/3 больных,
- до 64 лет – 1/3 больных);

Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН



СМ. Высокая клеточность клубочка; многие капилляры содержат клетки крови, преимущественно нейтрофилы., пролиферация эндотелия, мезангиальных кл. В дистальном канальце – эритроциты (стрелка). Н&Е



В острую фазу (первые 1-2 нед) депозиты отмечают субэндотелиально, интрамембранозно и в мезангиальном матриксе. Депозиты имеют различный размер, форму, не очень многочисленны. Иногда субэндотелиальные депозиты сливаются, образуя «гирлянды».

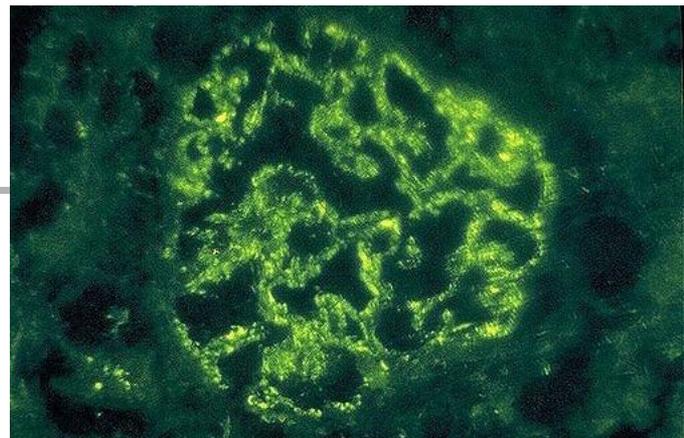
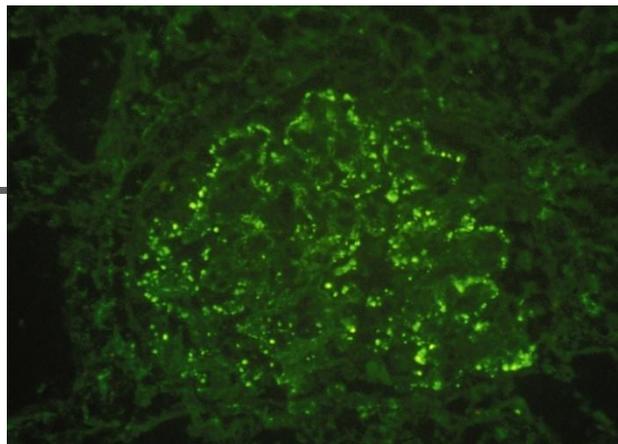
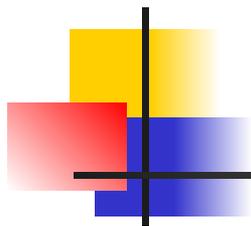
Один из наиболее важных диагностических маркеров ДЭГН - выявление субэпителиальных депозитов на внешней стороне ГБМ

Гистологические изменения

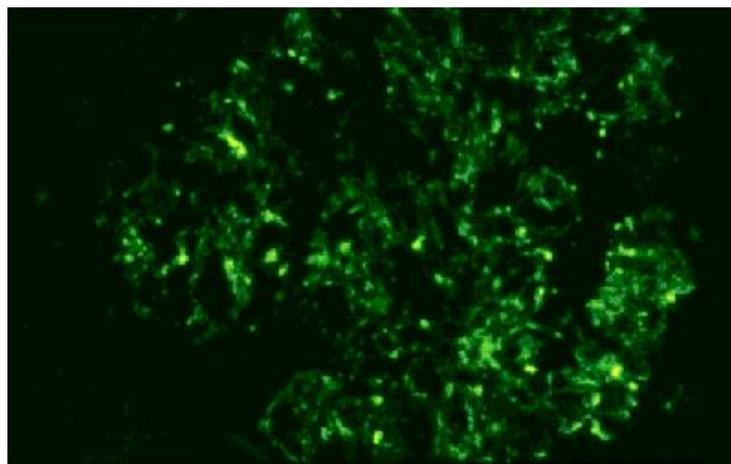
Световая микроскопия:

- Диффузный
эндокапиллярный
пролиферативный ГН -72%;
- Фокальный
пролиферативный-12%;
- МзПГН - 8%;
- Полулунный ДЭГН ~5%
(при ИЭ >50%)
- МПГН - 2% (шунт-
нефрит>50%)

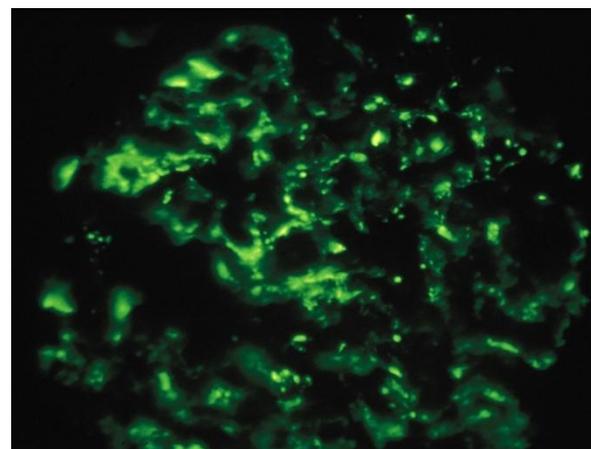
Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный ГН (ИФ)



Гранулярные отложения С3 в клубочке («гирляндный» тип)

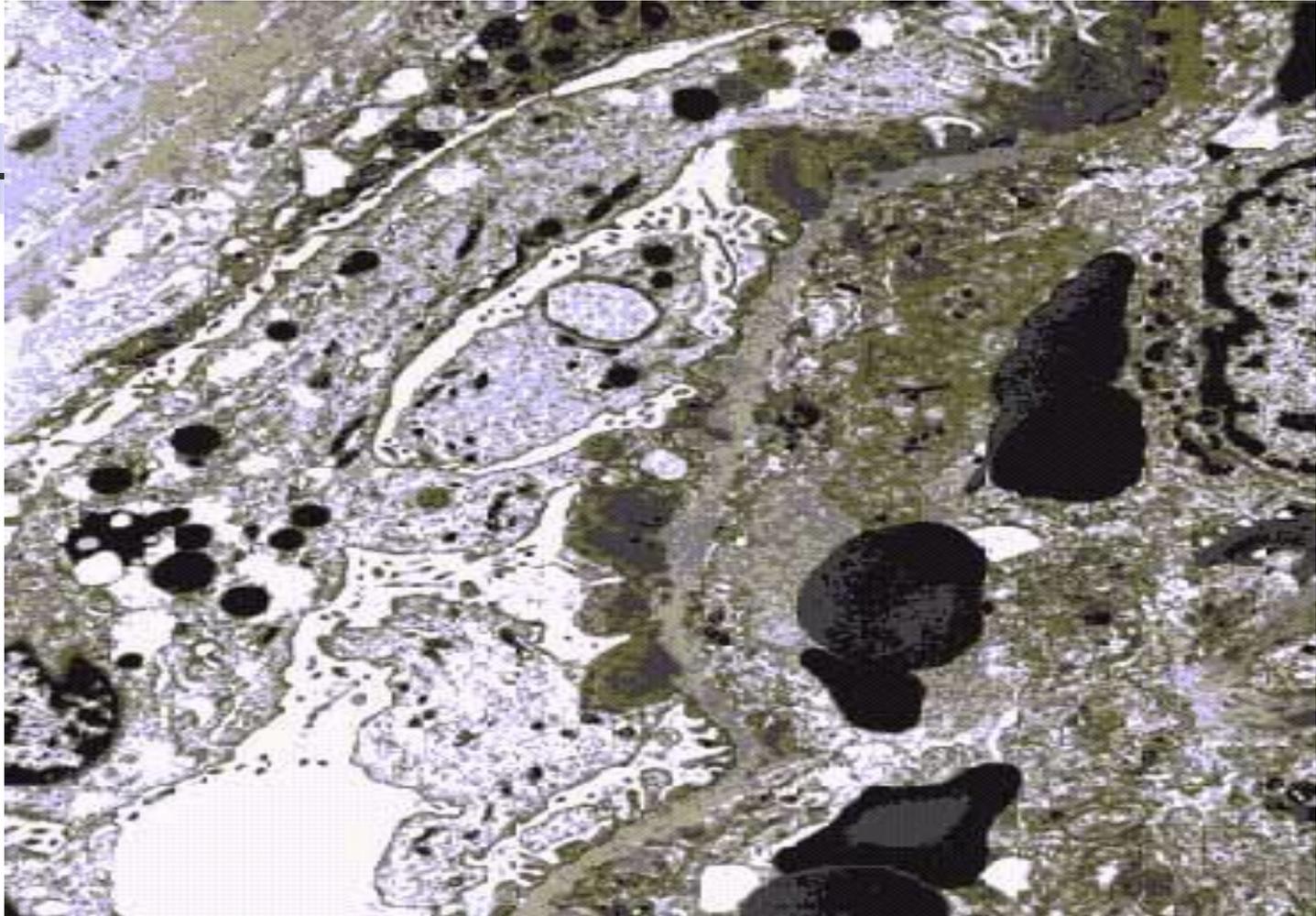


Гранулярные отложения С3 в клубочке (картина «звездного неба»)



Гранулярные отложения С3 в мезангии, в меньшей степени на периферии

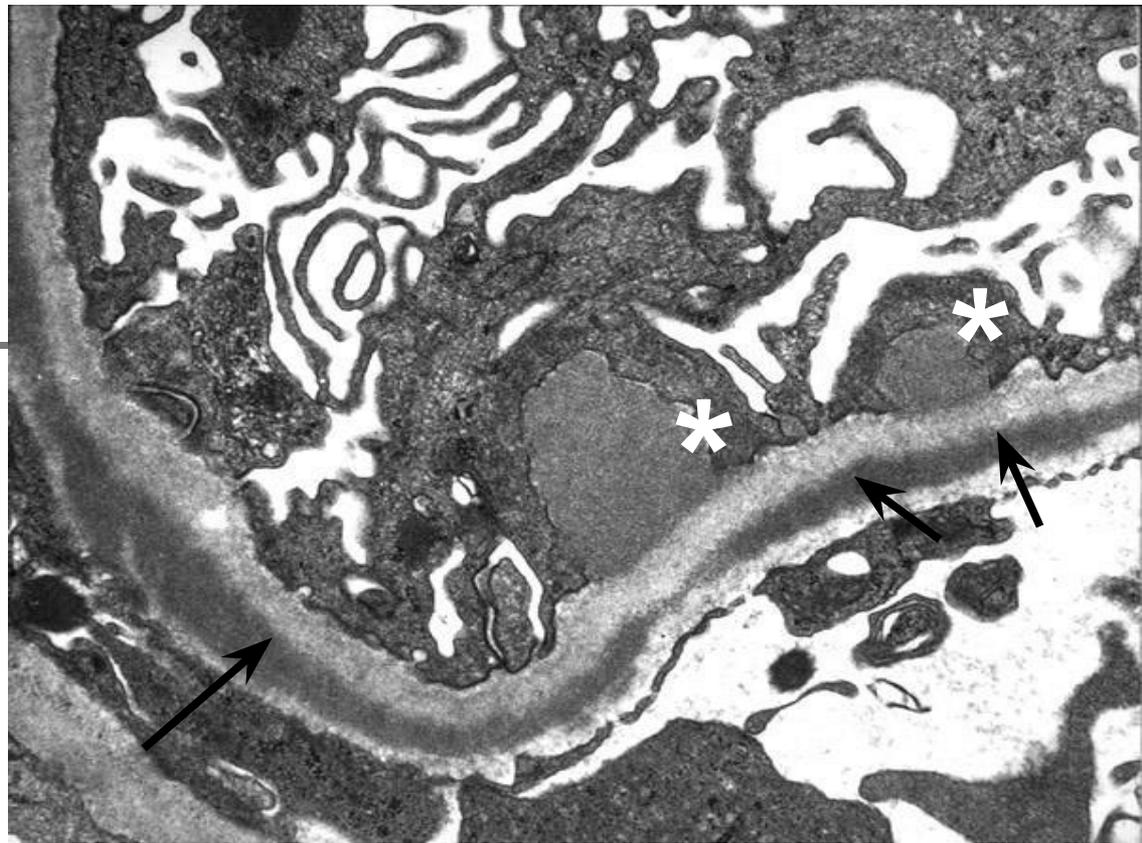
ОСТРЫЙ ЭНДОКАПИЛЛЯРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ



ЭМ: отмечаются большие субэпителиальные депозиты, похожие на "горбы", что типично для острого постинфекционного ГН (ЭМ, увеличение x 6,800).

Электронная микроскопия:

Большие электронно-плотные субэпителиальные депозиты независимо от патогена («горбы»); чаще мелкие мезангиальные, субэндотелиальные депозиты

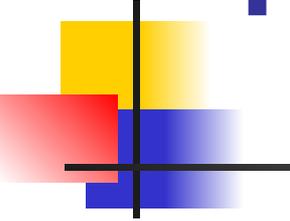


Диффузный пролиферативный ГН. ЭМ: петля капилляра с субэпителиальными «горбами» (звездочки) и большие сливные субэндотелиальные электронно плотные депозиты (стрелки)

Лабораторные признаки

- SCr : транзиторное повышение со спонтанным снижением
- Протеинурия: типично <0,5 г/сут в острую фазу
- Циркулирующие АТ: антистрептолизин О (ASO), анти-ДНК-аза В - обычно повышены до 3-6 мес (ASO титры могут подавляться а/б и менее выражены при кожной инфекции).
- Выраженное снижение уровня СН50 и С3, но не С4 (активация комплемента по альтернативному пути)
- Если снижение уровня С3 длится более 8 нед, следует предполагать другую форму нефрита.
- Гипокомplementемия (С3) отмечается у 35-80% взрослых и у 90% детей
- Часть пациентов с инфекционным эндокардитом имеют в

Диагностические критерии

- 
- 1. Клинические или лабораторные признаки инфекции, предшествующей ГН или на момент появления признаков нефрита;**
 - 2. Снижение комплемента сыворотки;**
 - 3. Эндокапиллярный пролиферативный и экссудативный ГН;**
 - 4. С3-доминантное или ко-доминантное свечение при ИФ;**
 - 5. Субэпителиальные «горбы» при ЭМ.**

Не менее 3 из 5 признаков требуется для диагноза

Течение воспалительного процесса при ДЭГН

- Разрешение патологического процесса в клубочках развивается через 4-8 нед.
- Значительная инфильтрация нейтрофилами (первые 2 нед) убывает к 4 нед до 20% состава и исчезает к 6 нед.
- В результате остается гиперцеллюлярность МзКл и экспансия мезангиального матрикса. Эти признаки могут разрешаться с полным восстановлением нормальной структуры клубочка (реституция)
- Сегментарные склеротические изменения капиллярных петель могут остаться как результат деструктивного воспаления (субституция).
- На месте активно протекавшего воспалительного процесса могут образовываться сморщенные капиллярные петли с утолщенными стенками.
- М.б. вариант ДЭГН, когда признаки воспаления в фокально-сегментарном варианте сохраняются >6 мес.
- В стадии разрешения субэпителиальные «горбы» резорбируются.

Дифференциальный диагноз

Причинами развития острого нефритического синдрома могут быть:

- **постинфекционный гломерулонефрит**
- **АНЦА-ассоциированные васкулиты,**
- **анти-ГБМ болезнь,**
- **мембранопролиферативный ГН,**
- **криоглобулинемический ГН,**
- **IgA-нефропатия,**
- **волчаночный нефрит.**

Дополнительные тесты назначаются с учетом анамнеза и данных объективного обследования (исследование на вирусы гепатита, криоглобулины, электроиммунофорез белков крови, мочи и др.).

Скрининговое исследование для исключения ряда системных заболеваний (**дорогостоящее, не всегда нужное, возможно выполнение в перспективе**) может быть необходимо, если имеется сильное подозрение, что причиной острого почечного повреждения (азотемии) является поражение клубочков, а течение заболевания приобретает черты БПГН.

- УЗИ почек
- Биопсия почки

Ценную информацию получают из уровня фракций комплемента

Гипокомплементемия (СН50, С3, С4)	Нормальный комплемент
<ul style="list-style-type: none">• Постинфекционный ГН• Вторичные формы МБПГН,• Криоглобулинемия,• Инфекционный эндокардит,• СКВ	<ul style="list-style-type: none">• АНЦА-ассоциированным васкулит• Анти-ГБМ болезнь

Тест на С3 и С4 факторы и общий гемолитической компонент (СН50).

С3 и С4 используются для выявления отклонений в **классическом и альтернативном пути активации** комплемента при заболеваниях, связанных с высокими уровнями ЦИК

Лечение

- **Эрадикация инфекции**
- **Лечение осложнений** (ограничение соли, антигипертензивные, диуретики), иАПФ, БРА (при протеинурии).
- **Иммуносупрессивная терапия не рекомендована для большинства больных.** Польза иммуносупрессивной терапии не исследовалось в рандомизированных проспективных исследованиях.
- КС назначаются в 22-48%, но польза не доказана
- **У пациентов с диффузными полулунным и некротизирующим ГН (особенно с АНЦА+) пульс КС ± ЦФ м.б. проведен при условии отсутствия текущей инфекции и иммунодефицита**

Исходы

Выздоровление

- у молодых 86-90%
- У детей -99%

Исход в ХБП у взрослых

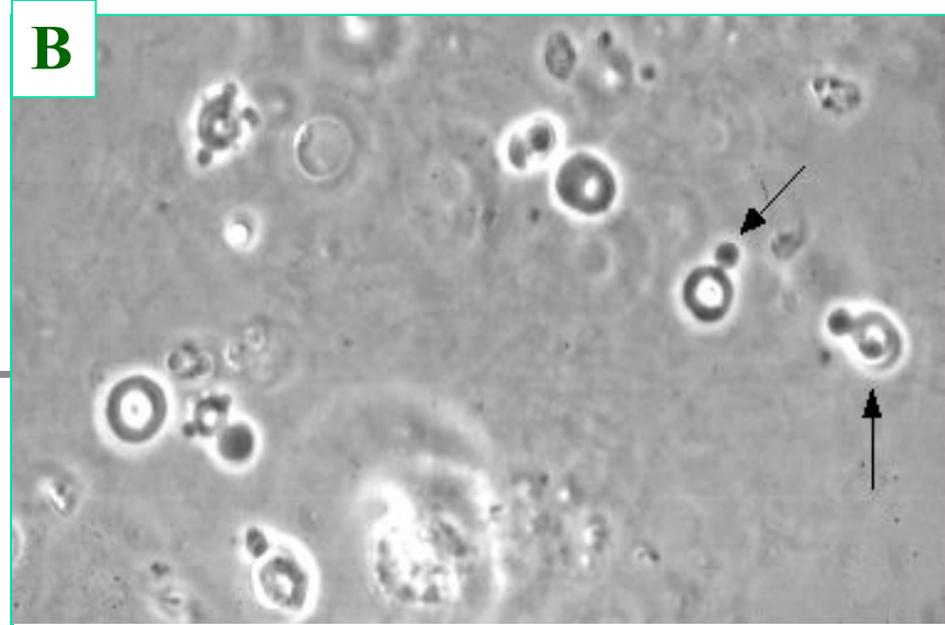
- 8-54% - ХБП
- 4-33 % – прогрессирование до ТПН

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The Current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1855–1864.

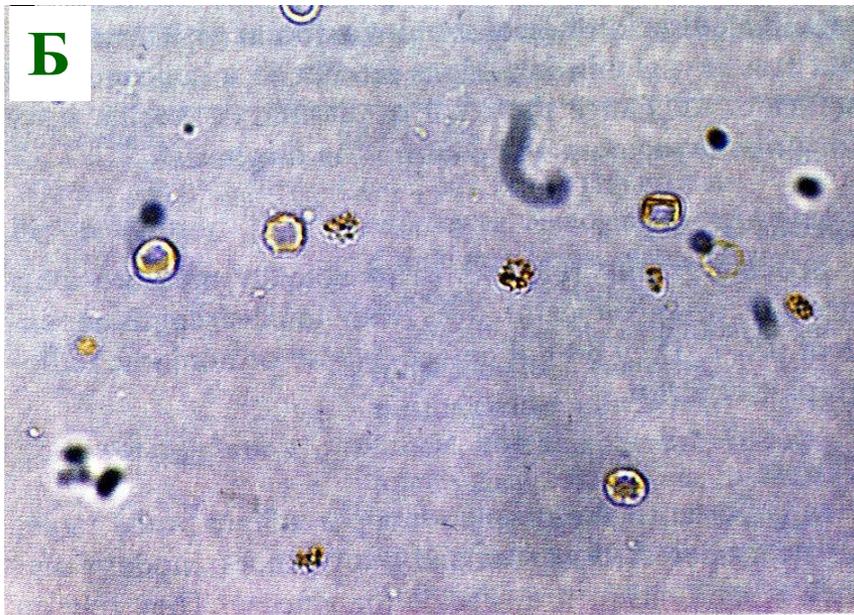
*S Sethi et al.: Postinfectious glomerulonephritis and alternative pathway abnormalities. **Kidney International (2013) 83, 293–299.***



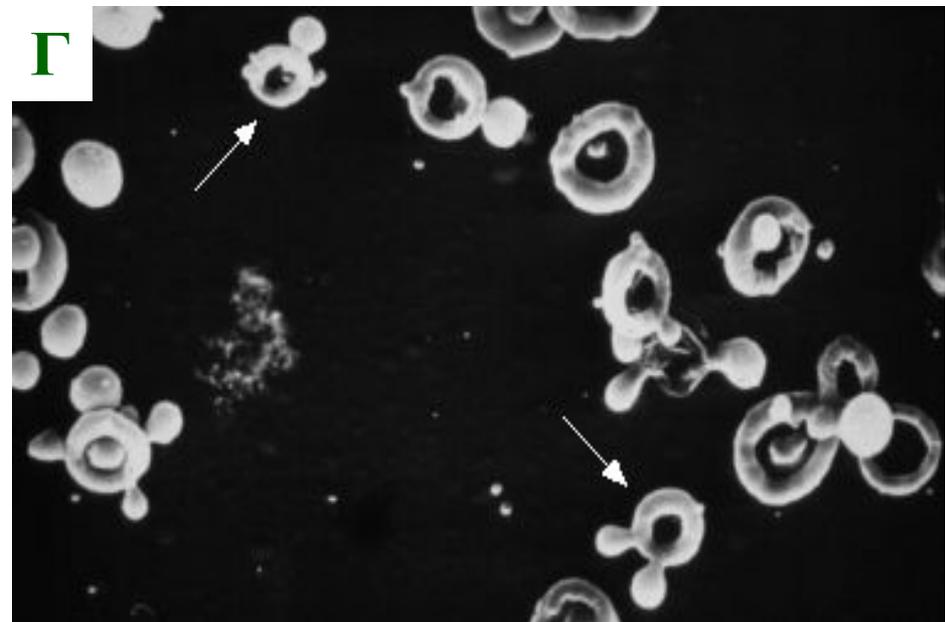
Дискоциты в осадке мочи



Фазовоконтрастная микроскопия: акантоциты



Дисморфизм эритроцитов (IgA нефропатия)



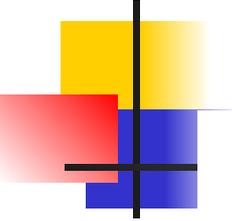
Электронная микроскопия: акантоциты

Анализ мочи при нефритическом синдроме



- Гематурия** (микро/макро-) с наличием
- **дисморфных эритроцитов** (клетки различной формы с неровными контурами) более 80% и
 - **акантацитов** (эритроциты, имеющие на поверхности выпячивания в виде «пузырьков» или булавовидных образований) более 5%,
 - **протеинурия,**
 - **цилиндрурия** (зернистые, эритроцитарные цилиндры);

ВАРИАНТЫ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИИ



При активации
классического пути

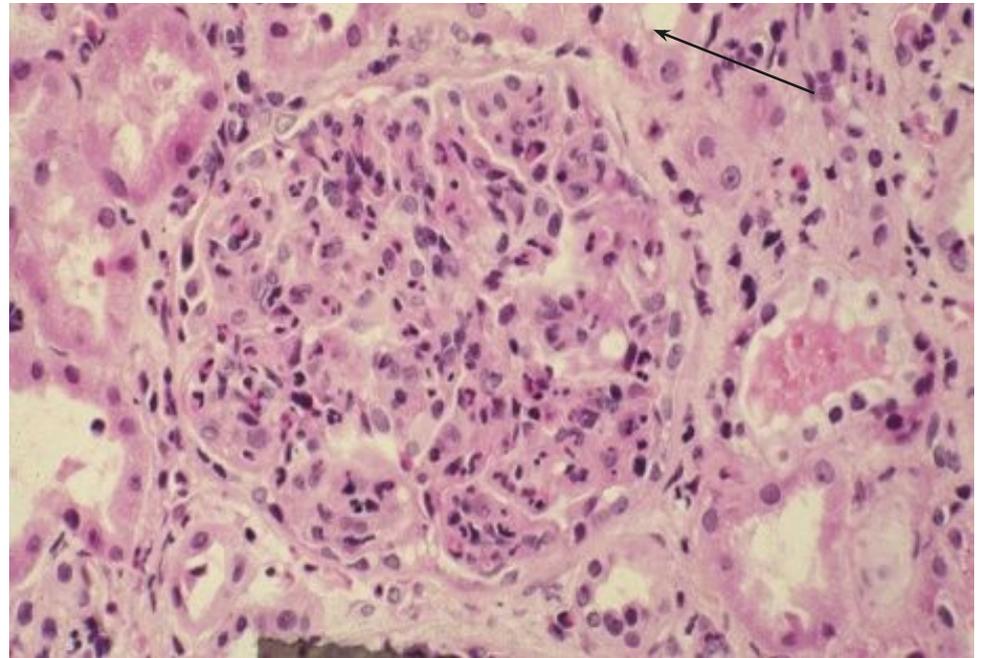
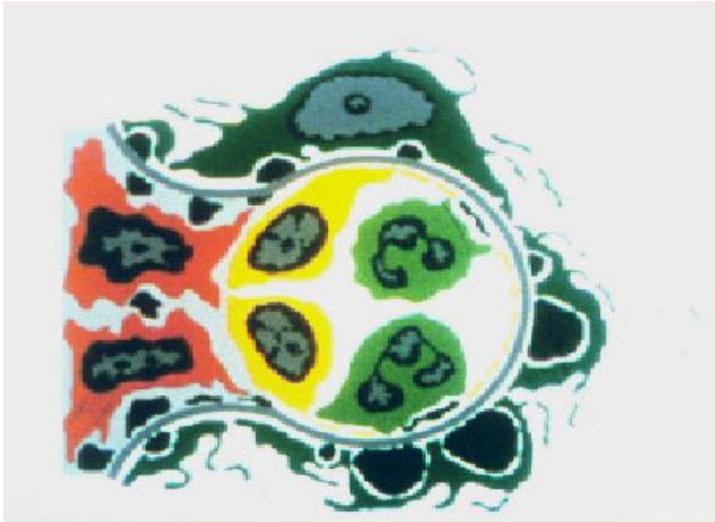
↓ C_2 , C_3 и C_4
(СКВ,
бактериальный
эндокардит,
криоглобулинемия)

При активации
альтернативного пути

↓ C_3 ($C_2, C_4 = N$)
(МПГН, острый
постстрептококковый ГН)

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В клубочках выявляются пролиферация мезангиальных, эндотелиальных клеток, т.н. «экссудативные» изменения: обильная диффузная аккумуляция нейтрофилов (+эозинофилы, моноциты, лимфоциты) в просвете капиллярных петель



Световая микроскопия. Высокая клеточность клубочка; многие капилляры содержат клетки крови, преимущественно нейтрофилы.

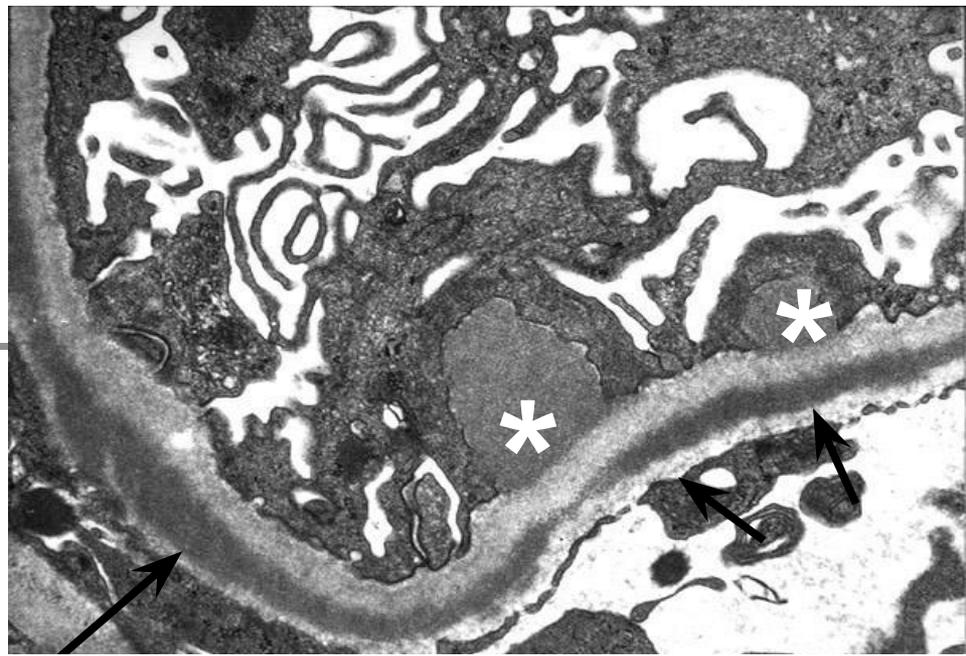
В дистальном канальце – эритроциты (стрелка). H&E

субэпителиальные «горбы»



ЭМ: ДЭГН. Эритроцит в процессе прохождения через стенки капилляра сквозь разрыв в ГБМ. Несколько агрегированных тромбоцитов готовы «заткнуть» дыру. Несколько эритроцитов уже находятся в мочевом пространстве

Очаговые разрывы, а так же участки расщепления и удвоении ГБМ – нередкая находка в острый период заболевания.



Диффузный пролиферативный ГН. ЭМ: петля капилляра с субэпителиальными «горбами» (звездочки) и большие сливные субэндотелиальные электронно плотные депозиты (стрелки)