

# Гломерулонефрит

клинико-морфологические варианты,  
дифференцированная терапия

# ДИАГНОСТИКА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

## ● **Терапевтический уровень**

- врач-терапевт (врач общей практики)
- обследование в терапевтическом отделении

## ● **Специализированный уровень**

- обследование в нефрологическом отделении (морфологическая верификация)

## ● **Высокоспециализированный (исследовательский) уровень**

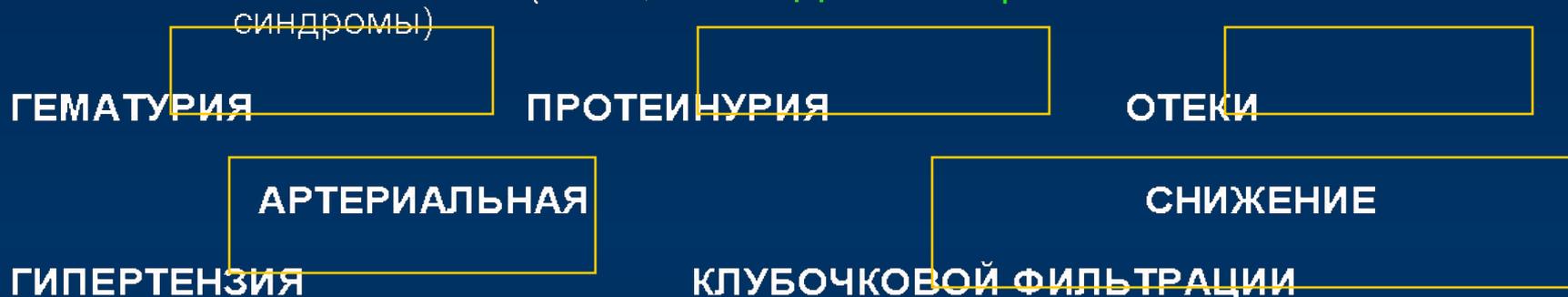
- обследование в нефрологическом отделении с выполнением максимально возможного комплекса исследований
- большой клинический опыт специалистов

Терапевтический уровень  
диагностики и лечения  
гломерулонефрита

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОЗУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

(гломерулонефропатии, гломерулопатии)

## I. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (синдромы)



## II. НАЛИЧИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ "ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ" СИМПТОМОВ



### III. СОВОКУПНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОЦЕНКА ИХ ДИНАМИКИ (клиническая классификация гломерулонефрита)

- **ОСТРЫЙ** – с развернутой клинической картиной (*циклическая форма*)
  - со стертыми клиническими проявлениями (*эфемерные отеки и артериальная гипертензия*)
  - изолированный мочевого синдром
- **ХРОНИЧЕСКИЙ** – изолированный мочевого синдром (*латентный нефрит*)
  - гипертоническая форма
  - нефротический синдром
  - нефротически-гипертоническая форма (*смешанная форма*)

а) фаза заболевания б) функциональный диагноз
- **БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ** (*подострый*)

# ПОСЛЕДСТВИЯ РАЗНЫХ УРОВНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Терапевтический уровень</b></li></ul>	<p>Ошибки диагноза в 30 - 70% случаев</p> <p>Только симптоматическое лечение</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Специализированный уровень</b></li></ul>	<p>Ясный диагноз</p> <p>Лечение по принципам «доказательной» медицины</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Высокоспециализированный уровень (исследовательский)</b></li></ul>	<p>Не всегда ясный диагноз</p> <p>Индивидуальный подход к терапии</p>

*МКБ-9, ВОЗ, Женева, 1975*

## **КЛАСС X – БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

### **НЕФРИТ, НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕФРОЗ (580–589)**

- **580 Острый гломерулонефрит**

- .0 Типа пролиферативного гломерулонефрита
- .4 Типа быстро прогрессирующего гломерулонефрита

- **581 Нефротический синдром**

- .0 С пролиферативным гломерулонефритом
- .1 С мембранозным гломерулонефритом
- .2 С мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом
- .3 С гломерулонефритом с минимальными изменениями
- .8 С другим уточненным

- **582 Хронический гломерулонефрит** поражением почек

- .0 Типа пролиферативного гломерулонефрита
- .1 Типа мембранозного гломерулонефрита
- .2 Типа мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита
- .4 Типа быстро прогрессирующего гломерулонефрита
- .5 С другим уточненным поражением почек

## **КЛАСС XIV - Болезни мочеполовой системы (N 00 - N 99)**

### **ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (N 00 - N 08)**

- N 00 Острый нефритический синдром
- N 01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- N 02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия
- N 03 Хронический нефритический синдром
- N 04 Нефротический синдром
- N 05 Нефритический синдром неуточненный
- N 06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- N 07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках
- N 08\* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках

# ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРОПАТИЙ

- **Изолированный мочево́й синдром**  
(протеинурия и/или гематурия)
- **Нефротический синдром**
- **Острый нефритический синдром**
- **Быстро прогрессирующий нефритический синдром**

## Наиболее частые ошибки диагностики гломерулонефрита на терапевтическом этапе

- Своевременно не распознается быстро прогрессирующий гломерулонефрит (*почти всегда*)
- Гипердиагностика острого гломерулонефрита
- Не распознается причина вторичного гломерулонефрита (васкулиты, опухоли, лекарства, инфекции, СКВ и другие)
- Гипердиагностика обострения хронического гломерулонефрита
- Гломерулонефритические маски амилоидоза, поликистоза, миеломы, интерстициального нефрита и других нефропатий и болезней мочевыводящих путей
- Гипердиагностика пиелонефрита при явном наличии нефритического синдрома

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

(роль терапевта)

## 1. Режим

- охранение от инфекций
- санация очагов инфекции
- ограничение прививок
- исключение экстремальной физической нагрузки
- отказ от курения
- ограничения, связанные с АГ, отеками и ХПН
- сохранение социальной активности

## Пагубное влияние курения на организм

- Стимуляция карциногенеза
- Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Учащение и утяжеление легочных заболеваний
- **Почечные проявления**
  - Изменения почечной гемодинамики, способствующее ускорению прогрессирования хронических нефропатий
  - Снижение выживаемости больных, получающих лечение программным диализом



## Влияние курения на почки

- **Острый эффект** курения на организм обусловлен прямым действием никотина и **проявляется усилением симпатической активности** (в т.ч. повышением уровня катехоламинов в крови)
- **Общие симптомы**
  - повышение АД ( $AD_{\text{сисст}}$  до 21 мм рт. ст.), тахикардия
- **Изменения почечной гемодинамики** (сужение афферентной артериолы, защищающее клубочек от острого  $\uparrow$  давления)
  - повышение сопротивления почечных сосудов (+ 11%)
  - снижение клубочковой фильтрации (-15%)
  - снижение фильтрационной фракции (-18%)
  - при заболеваниях почек вазоконстрикция дилатированной афферентной артериолы оказывается недостаточной, возникает интрагломерулярная гипертензия
  - почечные изменения предотвращаются бета-адреноблокаторами

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

(роль терапевта)

## 2. Диета

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

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

(роль терапевта)

## 3. Неотложная терапия осложнений и интеркуррентных болезней

## 4. Симптоматическая лекарственная терапия

- антигипертензивная
- противоотечная
- антипротеинурическая
- антигиперлипидемическая
- уменьшение симптомов почечной недостаточности

## Общие принципы коррекции артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом

- Установить наличие и уровень артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка
- Исключить другие причины гипертензии
- Оценить уровень потребления NaCl, массу тела, водный баланс (задержка жидкости, диурез)
- Определить целевой уровень АД:
  - $\leq 130/80$  мм рт. ст. при протеинурии  $<1$  г/сут
  - $\leq 125/75$  мм рт. ст. при протеинурии  $>1$  г/сут
- Ограничить потребление NaCl, назначить диуретики, диетические ограничения при избытке веса, немедикаментозные способы коррекции гипертензии
- Если эффекта нет, назначить антигипертензивные средства

## Схема антигипертензивной терапии

- Протеинурия  $<1$  г/сут
  - Целевой уровень АД  $\leq 130/80$
  - Назначить
    - ограничение потребления NaCl
    - диуретики
    - ингибиторы АПФ
    - бета-блокаторы
  - Протеинурия  $>1$  г/сут
  - Целевой уровень АД  $\leq 125/75$
  - Назначить
    - ингибиторы АПФ
    - ограничение потребления NaCl
    - антагонисты рецепторов ангиотензина II
    - бета-блокаторы
- 
- **Регистрировать в течение 4-6 нед.:**  
уровень АД, калия плазмы, протеинурии
  - **Если эффекта нет:**
    - уточнить, выполняются ли назначения?
    - увеличить дозу ингибитора АПФ
    - добавить диуретики, блокаторы  $Ca^{++}$  каналов
    - добиться успеха в течение 3 мес.

## Терапевтическая тактика ведения больного с нефротическим синдромом

- предупредить осложнения нефротического синдрома, вовремя их диагностировать и устранить
- уменьшить отеки симптоматическими средствами
- применять патогенетическую терапию только в случаях достоверной диагностики нозологического или морфологического варианта нефропатии
- при экспериментальной терапии кортикостероидами назначать полную дозу на срок не менее 4 нед.

## Осложнения нефротического синдрома

- **Циркуляторный коллапс** (гиповолемия) **ОПН**  
**Нефротический криз**
- **Общие инфекции** **Первичный перитонит**  
**Целлюлит**  
**Септициемия**
- **Тромбозы** (гиперкоагуляция) **Венозные** (в т.ч. легочной артерии и почечных вен)  
**Артериальные**
- **Гиперлипидемия** **? Усиленный атерогенез**
- **Дефицит белка** **Истощение, стрии**  
**Остеопения (+ уролитиаз)**
- **Смешанные** **Синдром Фанкони**

## Лечение больных со стойкими нефротическими отеками

- Обеспечить выполнение врачебных рекомендаций (режим, диета, прием лекарств)
- Уменьшить поступление NaCl < 75 – 100 мэкв/сут
- Сопоставить целесообразность и риск форсирования диуреза
- Прекратить (если возможно) прием лекарств, способствующих поддержанию отеков (НПВС, дифенин, пробенецид и др.)
- Увеличить дозу перорального петлевого диуретика до максимально безопасной: фуросемид, буметанид 10 мг/кг/сут, торасемид 3–5 мг/кг/сут; увеличить частоту приема (не < 2 р/сут); назначить салуретики внутривенно (постоянная инфузия при КФ < 30 – 50 мл/мин)
- Добавить дистально действующие диуретики (через день или ежедневно) в небольшой дозе: *per os*: метолазон 2,5–10 мг/сут, гипотиазид 50–100 мг/сут *внутривенно*: хлортиазид 800–1000 мг/сут
- Добавить калий-сохраняющие диуретики (при гипокалиемии или если она ожидается к развитию, а КФ > 30–50 мл/мин)
- Ввести низкосолевого сывороточный альбумин вместе с эквимольным количеством фуросемида (25 г альбумина + 150 мг фуросемида), вводить в течение 1–2–4 ч
- Экстракорпоральное удаление жидкости (ультрафильтрация, гемодиализация)
- Фармакологическая ампутация почек или нефрэктомия (одно- или двусторонняя)

## Антигиперлипидемическая терапия у больных с нефротическим синдромом

- **диета неэффективна**
- **медикаментозные средства должны применяться только в случаях длительного персистирования гиперлипидемии, то есть при некупируемом нефротическом синдроме**
  - не ранее 1 - 1,5 лет от дебюта нефротического синдрома
- **наиболее эффективны и безопасны статины, позволяющие проводить многомесячную (многолетнюю коррекцию гиперлипидемии)**

## Стандартные ошибки в лечении больных с нефротическим синдромом

- Пункционное удаление асцита и плеврального выпота
- Форсирование диуреза
- Избыточная ультрафильтрация
- Введение альбумина без достаточных показаний
- Отсутствие профилактики тромбозов
- Необоснованно длительная стероидная терапия, ведущая к стероидным осложнениям
- Неадекватная антигиперлипидемическая терапия
- Запоздалое решение о назначении цитостатиков

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

(роль терапевта)

## 5. «Патогенетическая» лекарственная терапия для терапевта является экспериментальной

- **глюкокортикоиды**

  - *преднизолон, метилпреднизолон*

- **иммунодепрессанты**

  - *циклофосфамид, азатиоприн, лейкеран, циклоспорин и др.*

- **антиагреганты** – *курантил, аспирин*

- **антикоагулянты** – *гепарин, фенилин, дикумарин*

- **ингибиторы АПФ**

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

(роль терапевта)

## 6. Неэффективные методы терапии

- фитотерапевтические средства
- гомеопатические средства
- физиотерапевтические методы

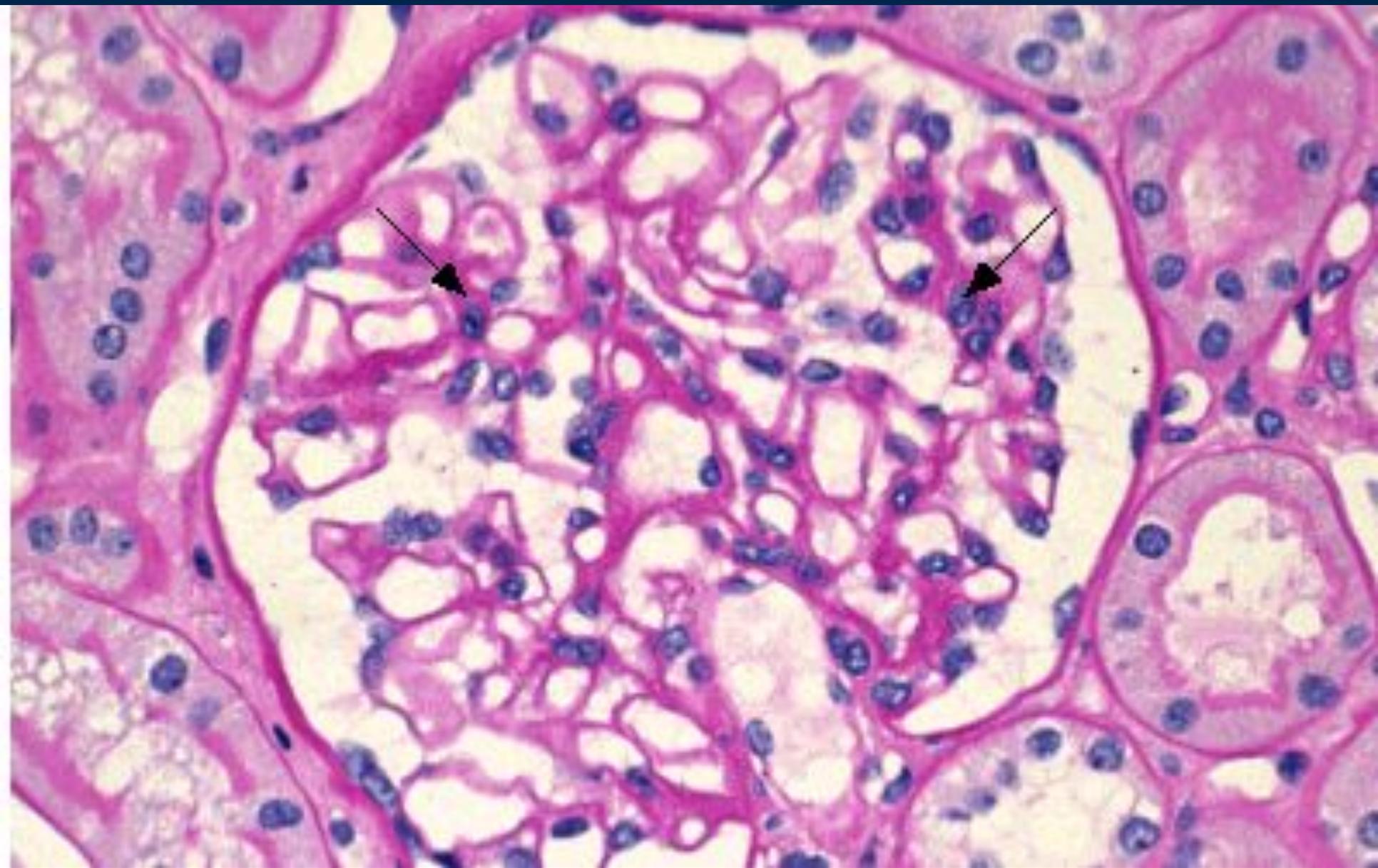
Могут применяться при отсутствии клинических/морфологических признаков активности болезни в качестве психотерапевтических средств при соответствующей потребности больного

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

## 7. Экспериментальная терапия

- эфферентные методы
  - плазмаферез
- иммуноглобулины
  - пентаглобин
- интерлейкин – беталейкин

Специализированный уровень  
диагностики  
и лечения гломерулонефрита



# МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОЗУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

(гломерулонефропатии, гломерулопатии)

## I. ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

ДИФФУЗНЫЕ  
(фокальные)

или

ОЧАГОВЫЕ

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ  
(глобальные)

или ( СЕГМЕНТАРНЫЕ

### НЕКРОЗ

**ЭКСУДАЦИЯ** — альбумин, эритроциты, лейкоциты, фибрин, мононуклеары

**ПРОЛИФЕРАЦИЯ** — гиперцеллюлярный клубочек

— гиперцеллюлярный клубочек

— эндотелиаль

— мезангиальная (интеркапиллярная) с расширением без него

—

— эндокапиллярная (интракапиллярная, мезангиально-эндотелиальная)

— экстракапиллярная (в том числе в виде полулуний)

### ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

—

**СКЛЕРОЗ, ГИАЛИНОЗ** — уплотнение, двухконтурность, депозиты, "шипы", разрывы

### ДЕПОЗИТЫ

(иммуноглобулины, амилоид, др. фибриллярные структуры)

## II.

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

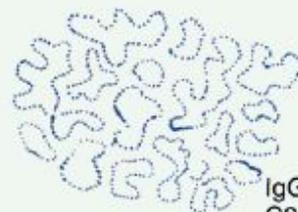
- Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный
- Мезангиопролиферативный – IgA-нефропатия (*болезнь Берже*), IgG- и IgM-нефропатии
- Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный)
- Экстракапиллярный (*гломерулонефрит с полулуниями*)
- Мембранозная нефропатия
- Липоидный нефроз (*гломерулонефрит / нефротический синдром с минимальными изменениями*)
- Очаговый гломерулосклероз (*фокальный сегментарный гломерулосклероз/гломерулоглериоз*)
- Фибропластический
- Редкие варианты – фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефрит, коллагеновая фибриллярная гломерулопатия, липопротеиновая гломерулопатия

Focal segmental glomerular sclerosis



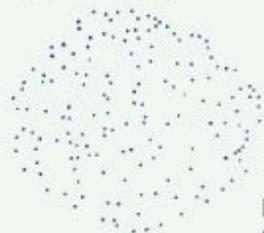
IgM

Membranous nephropathy



IgG  
C3

Proliferative and exudative (poststreptococcal) glomerulonephritis



IgG  
C3

Type I Membranoproliferative glomerulonephritis



IgG-IgM  
C1q-C4  
C3

Type II Dense deposit disease



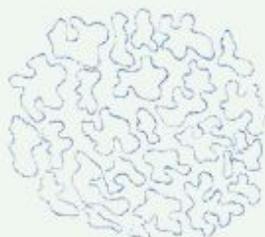
C3

IgA Mesangial nephropathy



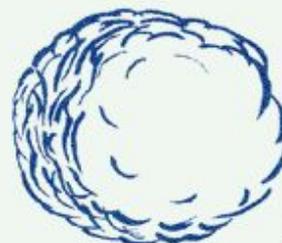
IgA-IgG  
C3

α-GBM glomerulonephritis



IgG  
C3

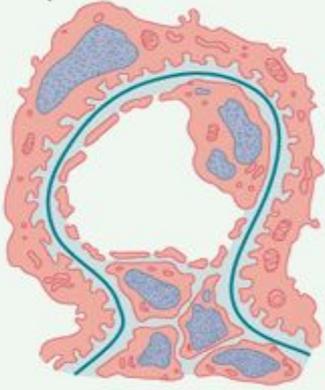
Crescentic glomerulonephritis



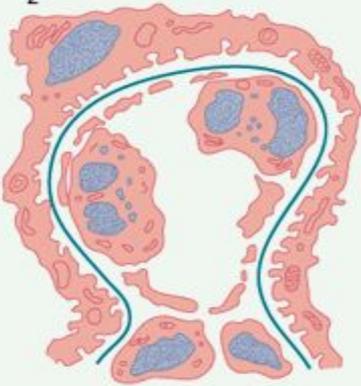
Fibrin

Cell changes

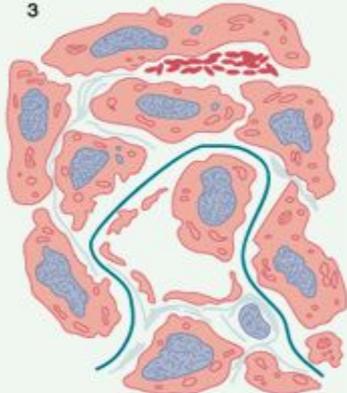
1



2



3

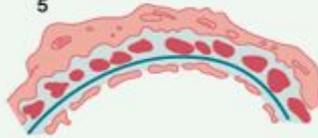


Deposits

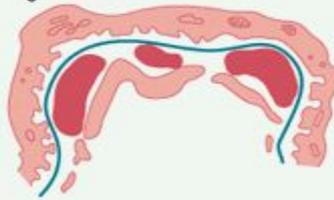
4



5



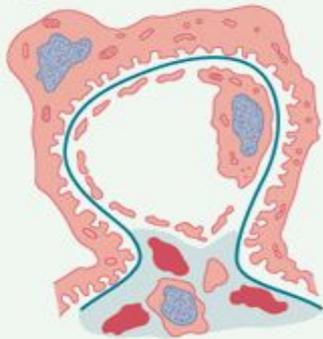
6



7

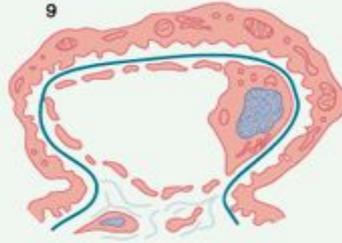


8

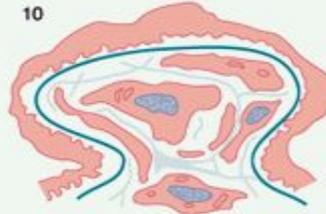


Extracellular structures

9



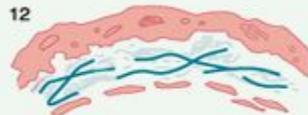
10



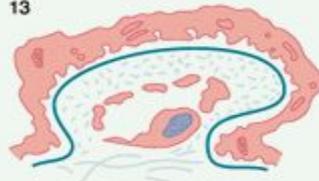
11



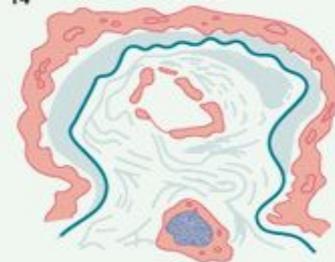
12



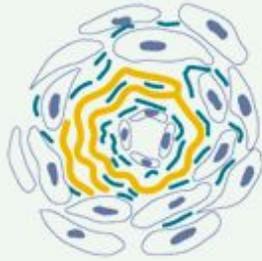
13



14

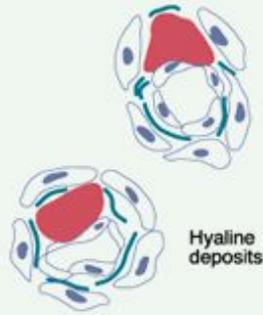


Arteries



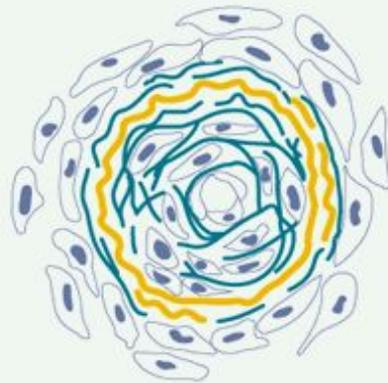
Fibrosis

Arterioles



Hyaline deposits

Arterial and arteriosclerosis



Proliferative



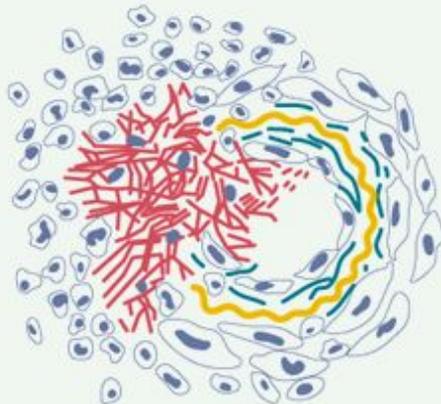
Mucoid-'onion skin'

Malignant hypertension  
Haemolytic uraemic syndrome-thrombotic  
thrombocytopenic purpura  
Scleroderma



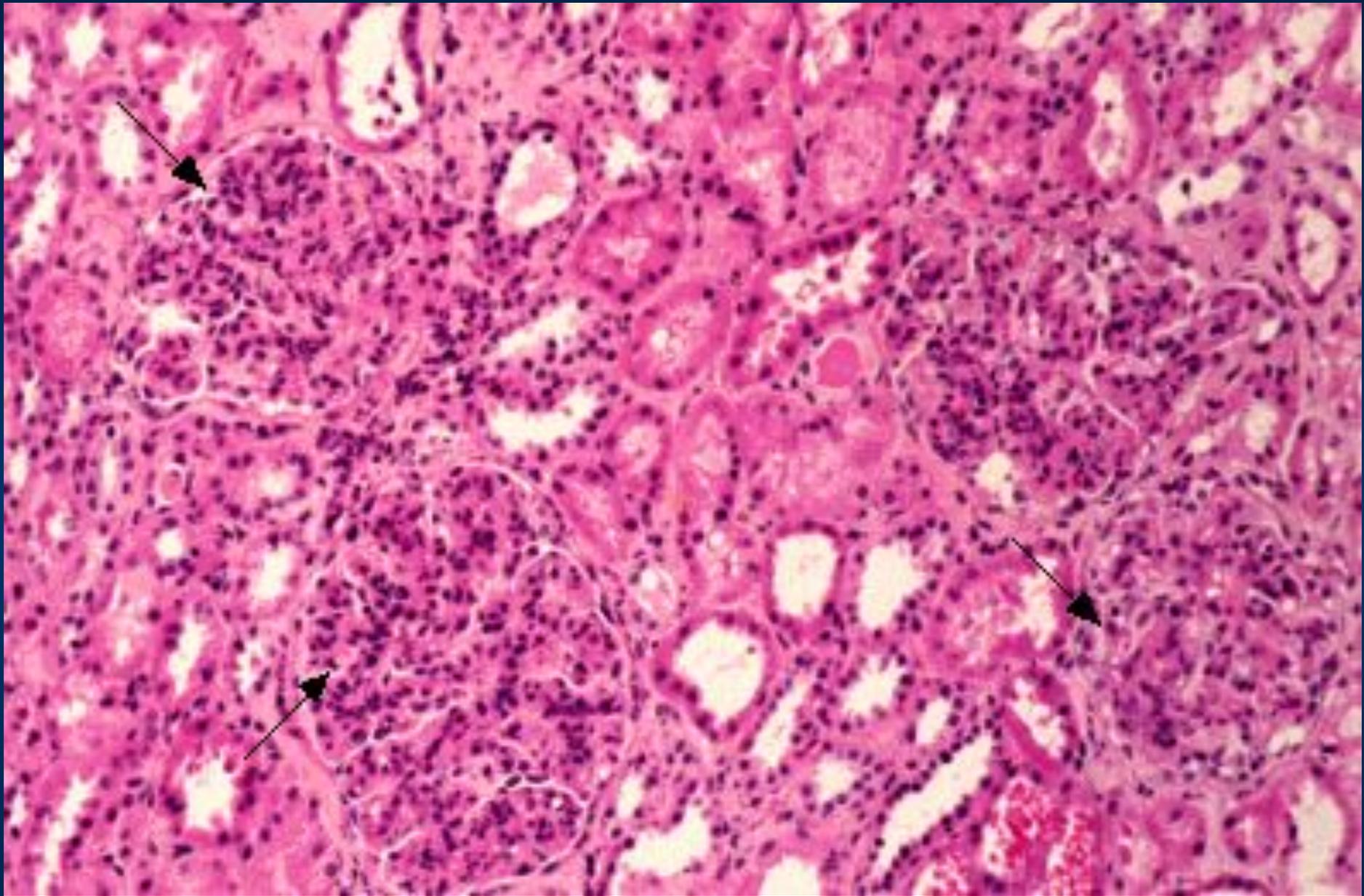
Fibrinoid necrosis

Thrombotic microangiopathy

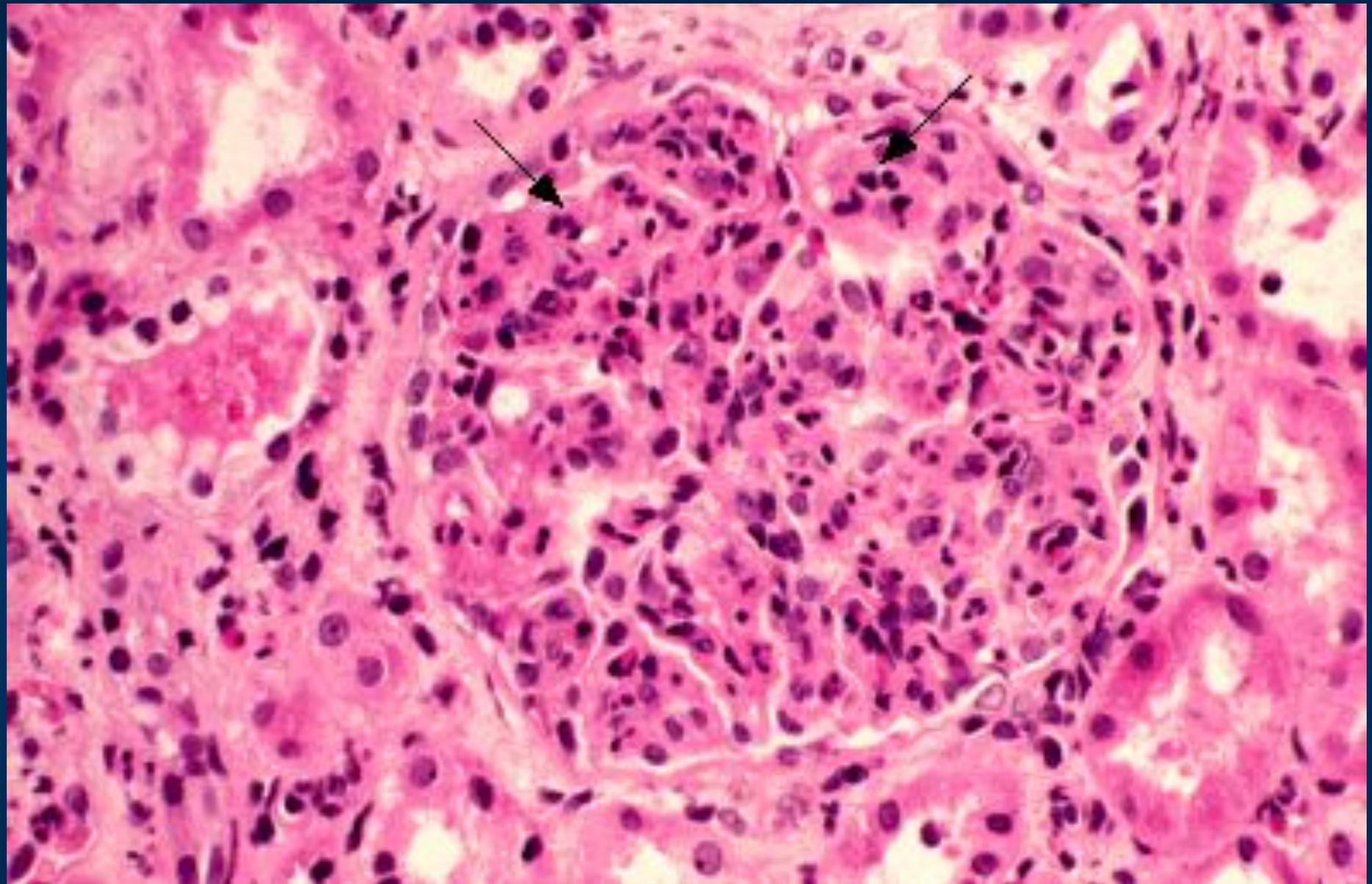


Necrotizing  
vasculitis

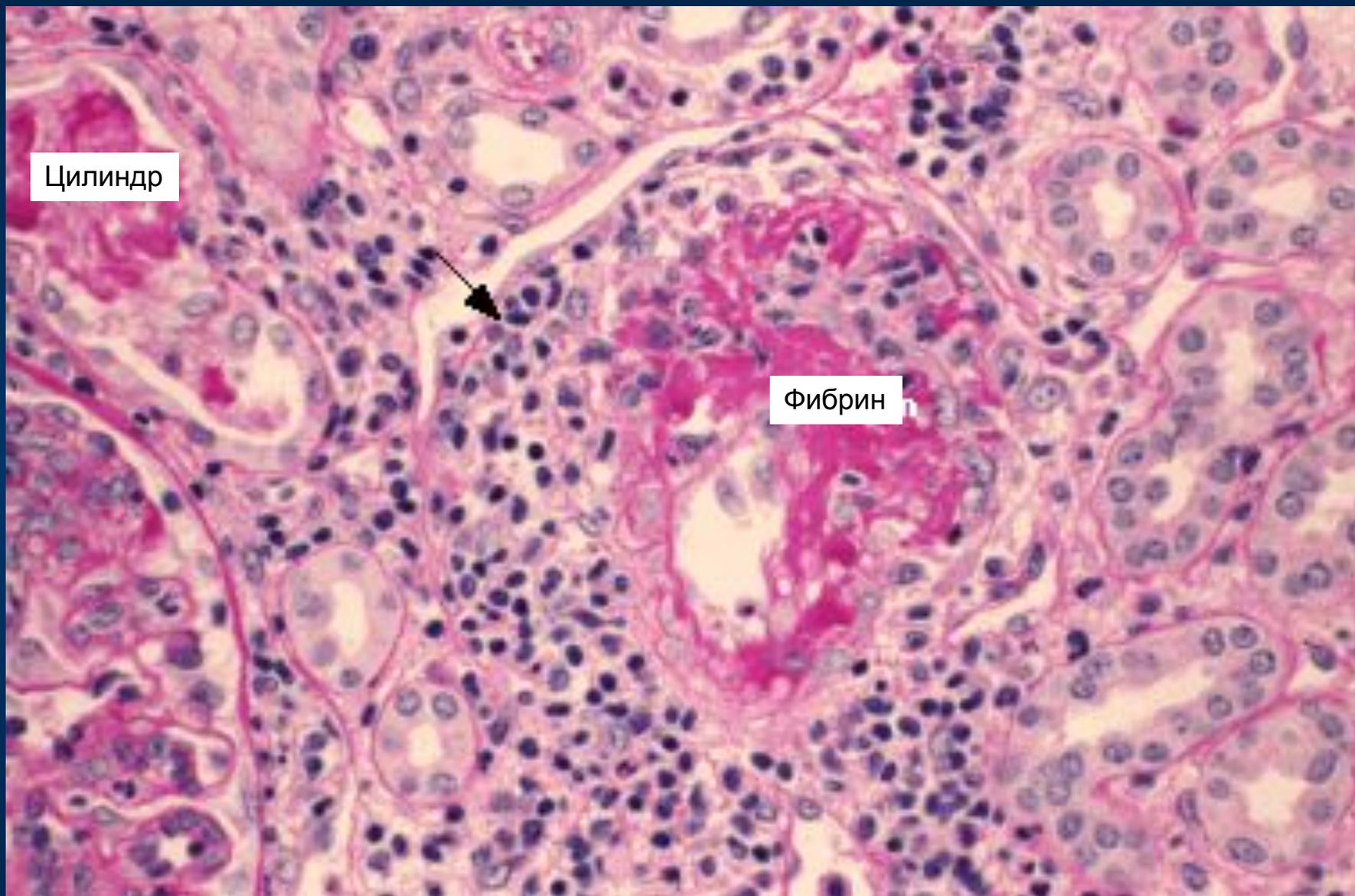
# Диффузный генерализованный экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит



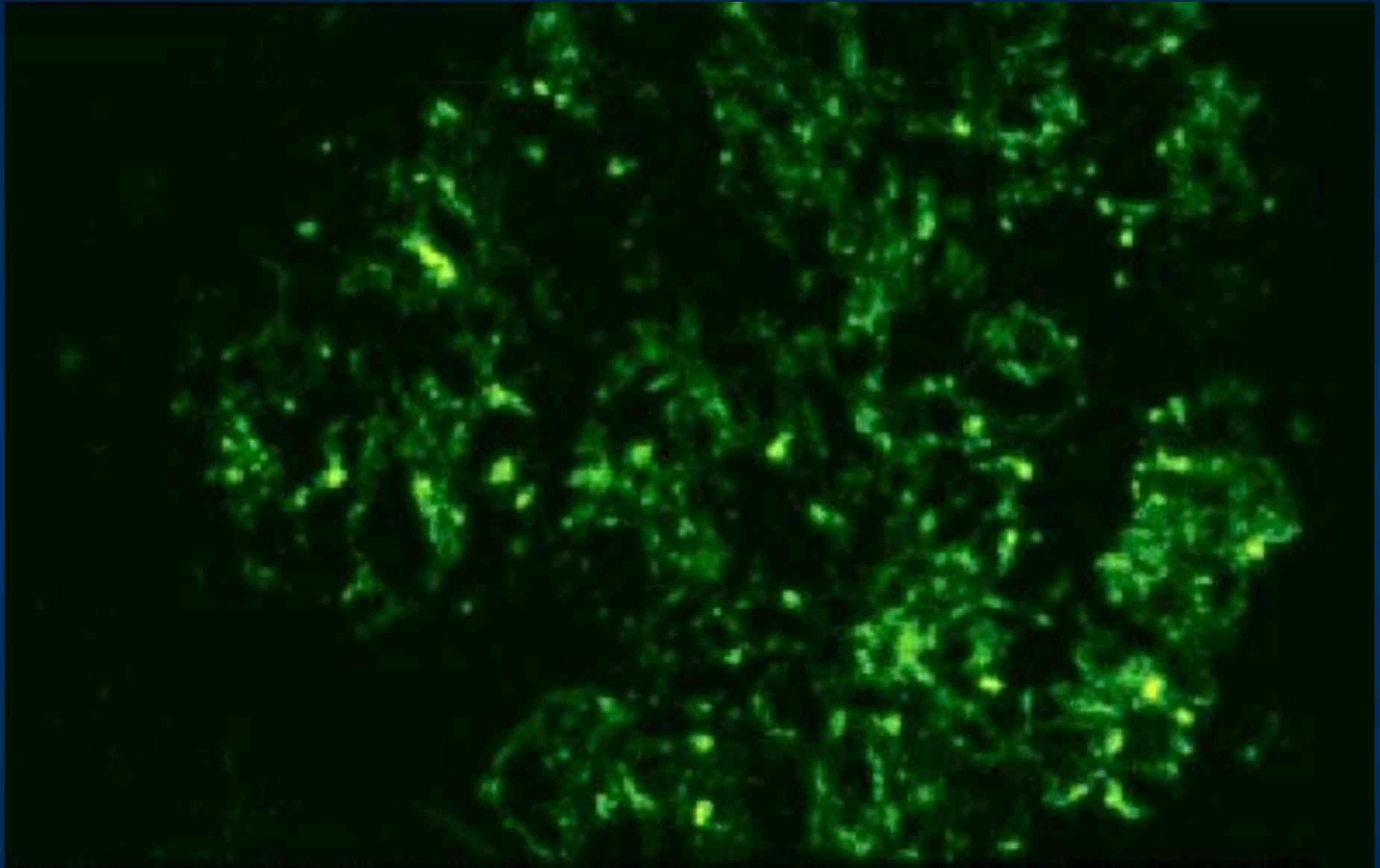
**Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный гломерулонефрит**



Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный гломерулонефрит



**Острый постстрептококковый гломерулонефрит.  
Фибриноидный некроз мелкой артерии, гиалиновый цилиндр и гиперцеллюлярный клубочек.**



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

# ДИФФУЗНЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ

(  
морфологический эквивалент острого гломерулонефрита)

**Синонимы:** –

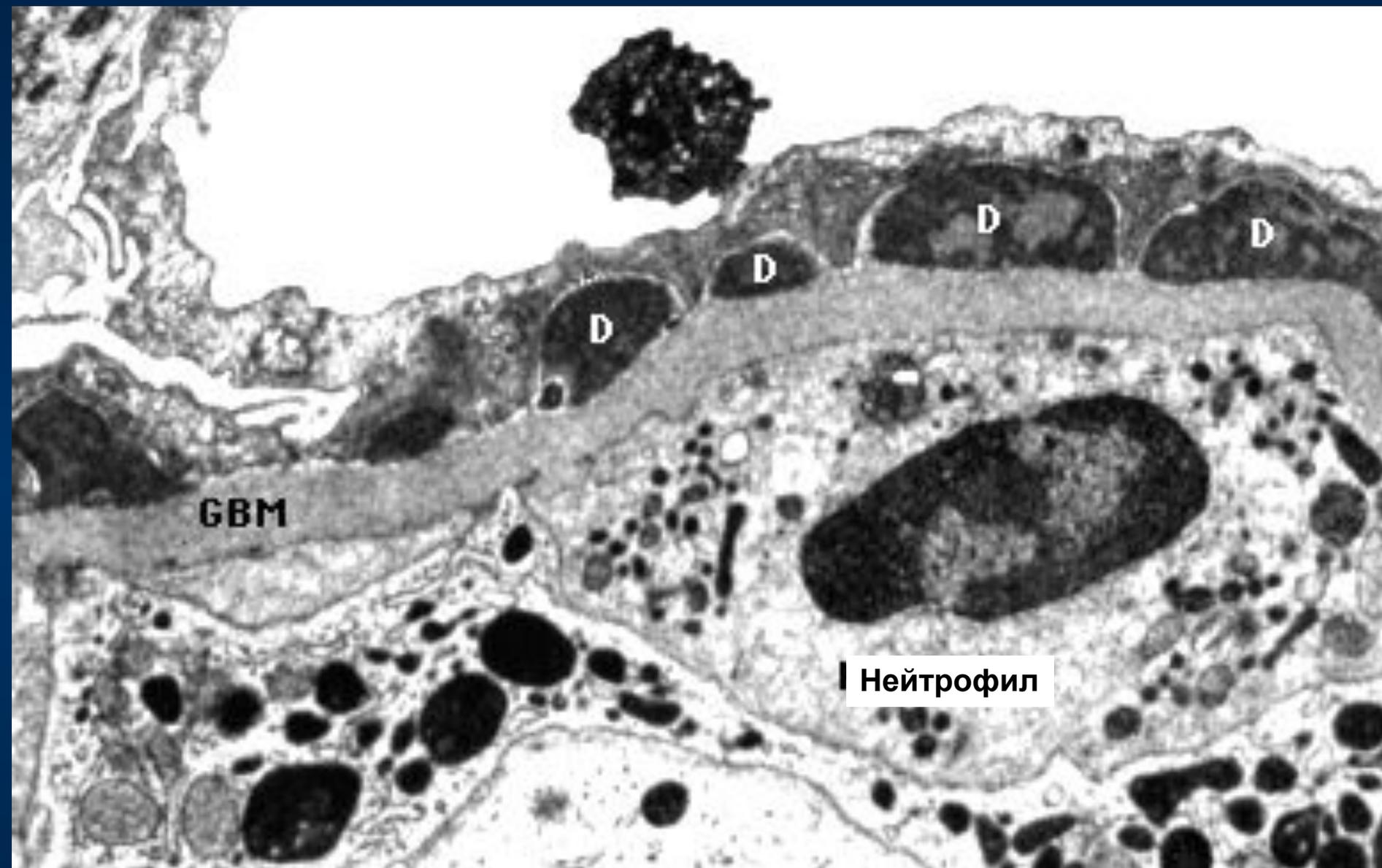
диффузный генерализованный экссудативно-пролиферативный  
постстрептококковый гломерулонефрит

**Морфология:**

**СМ** –  
клубочки с большой пролиферацией мезангия и эндотелия,  
резким сужением просвета капилляров и капсулы,  
в просветах капилляров нейтрофилы

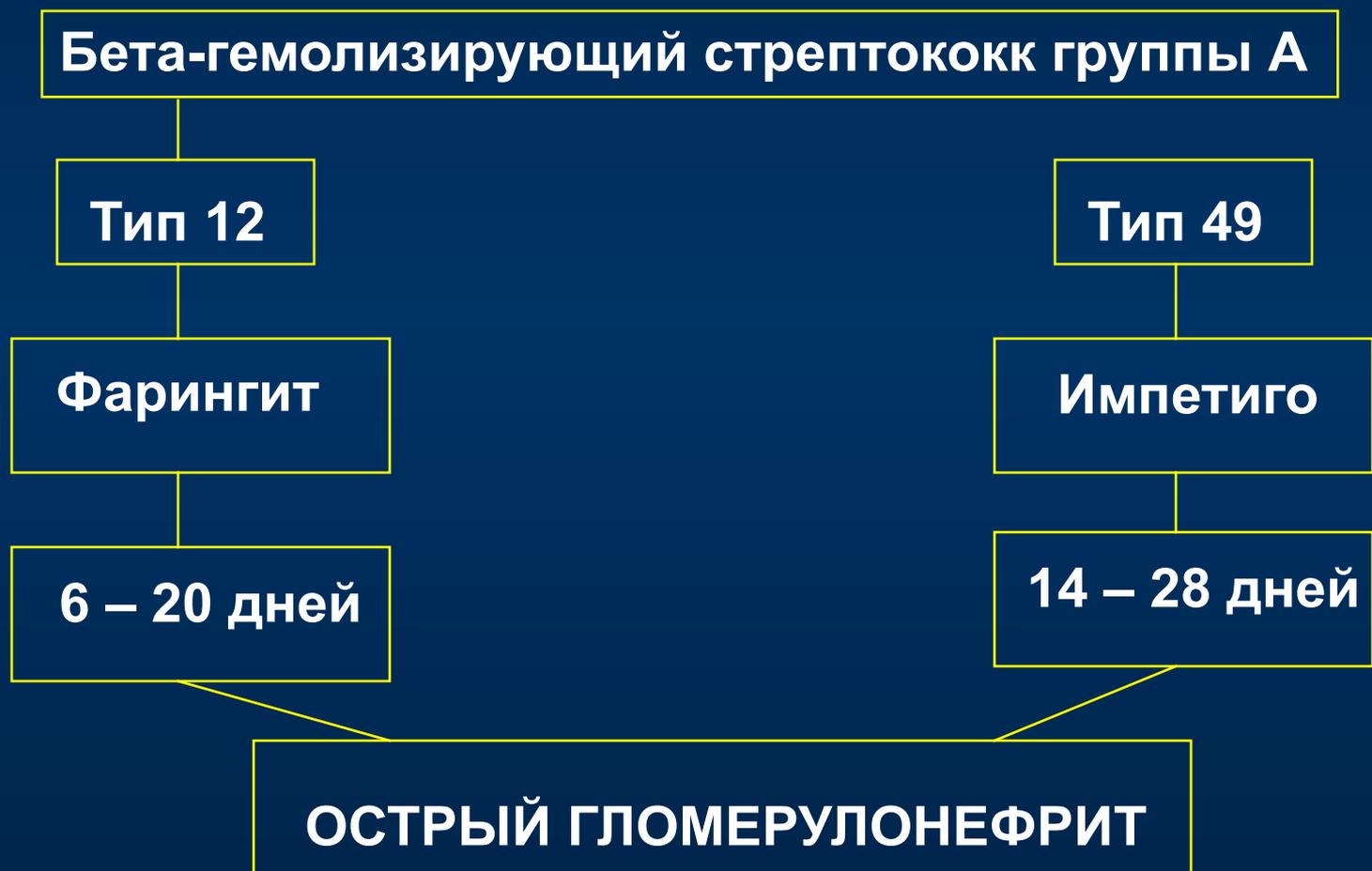
**ИФ** –  
гранулярные отложения IgG (реже IgM и IgA) в мезангии  
и капиллярных петлях

**ЭМ** –  
большие субэпителиальные электронноплотные отложения  
в мезангии при "горбы" или "шапки" на субэндотелиальных



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

## Острый постстрептококковый гломерулонефрит: схема развития



# Острый постстрептококковый гломерулонефрит: диагностические критерии

- **Клинические:**

## ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ,

ассоциированный с инфекцией:

макрогематурия, отеки, артериальная гипертензия

- **Лабораторные:**

## ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЯ

– снижение уровня С3 или СН-50

## ПРИЗНАКИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

– повышение титра ASO или АН

- **Морфологические:**

## ДИФФУЗНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ

## ЭКСУДАТИВНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

## Причины и частота гипокомплементемии

- Системная красная волчанка – 80 – 90%
- Постинфекционный гломерулонефрит  
(постстрептококковый, при бактериальном  
эндокардите или шунтовом нефрите) – 90%
- Криоглобулинемия – 85%
- МПГН (тип I 50 – 80%, тип II 80 – 90%)
- Холестериновая эмболия 25 – 70%

## Варианты гипокомплементемии

### При активации классического пути

↓  $C_2, C_3$  и  $C_4$   
(системная красная волчанка, бактериальный эндокардит, шунтовой нефрит, криоглобулинемия)

### При активации альтернативного пути

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

↓  $C_3$  при МПГН:  
I тип 20 – 25%  
II тип 60 – 75%  
(высокий уровень  $C_3NeF$ )

## Причины острого нефритического синдрома

### Ассоциированный с инфекцией

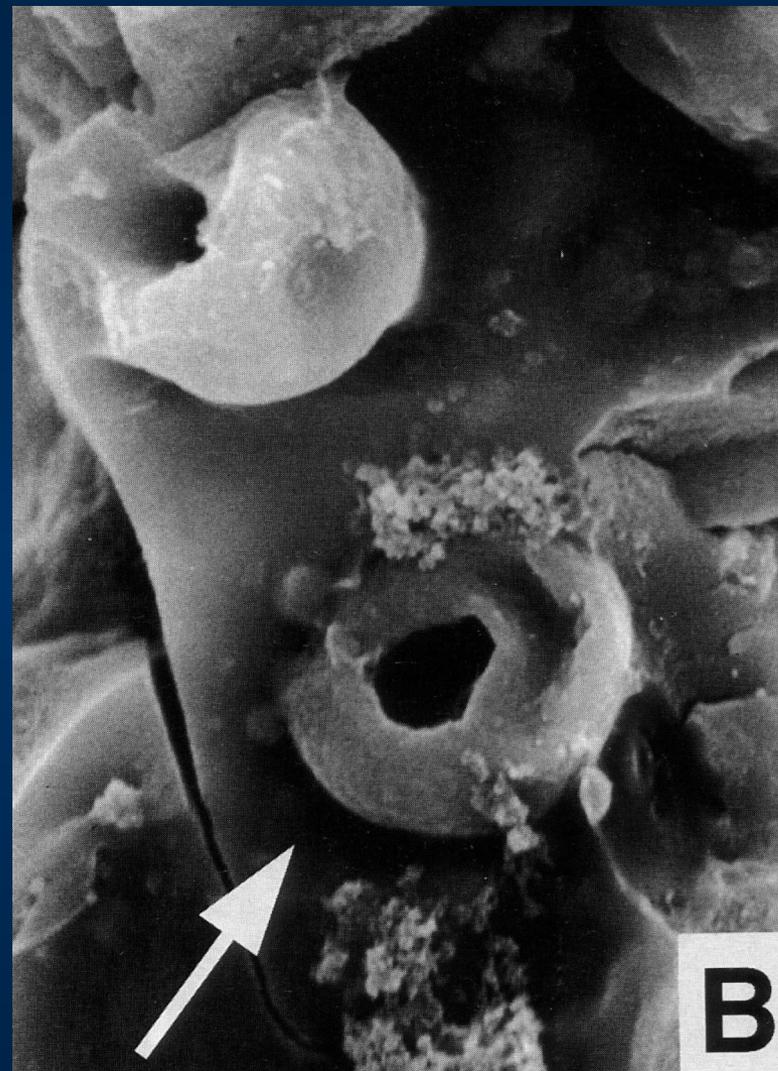
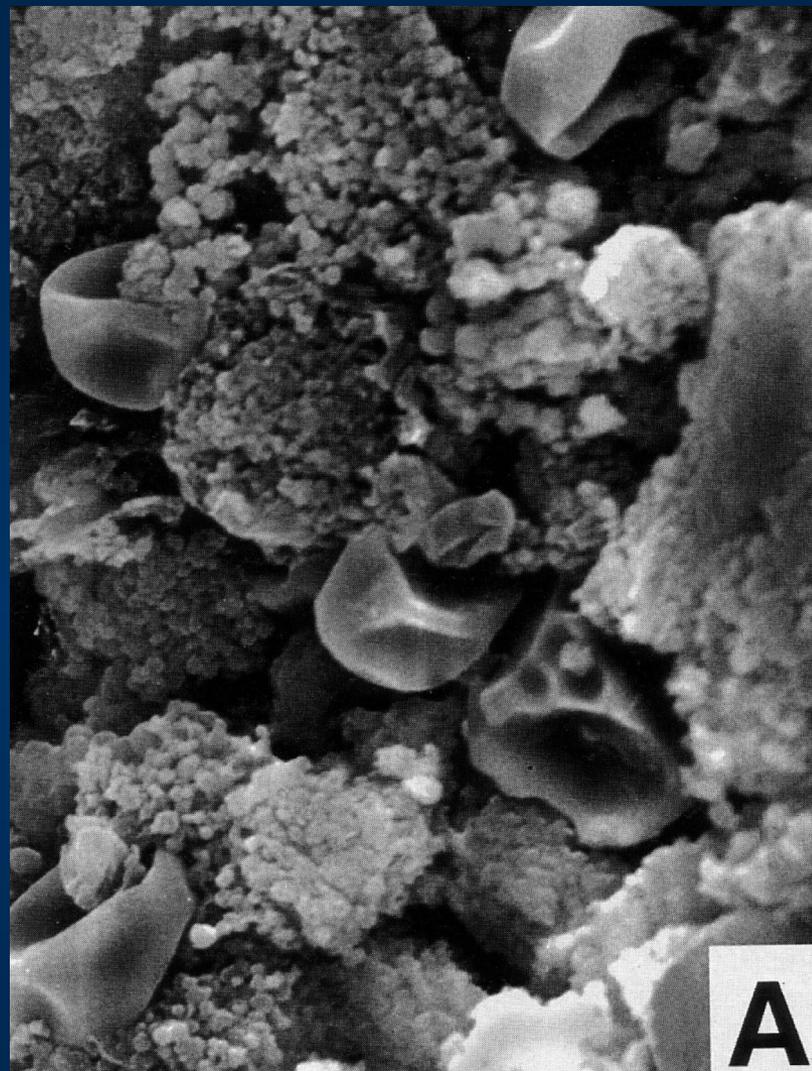
- острый постстрептококковый гломерулонефрит
- гломерулонефрит при инфекционном эндокардите, висцеральных абсцессах, шунт-нефрит
- гломерулонефрит, вызванный пневмококком, менингококком, микоплазмой, вирусом Epstein-Barr и др.

### Не связанный с инфекцией

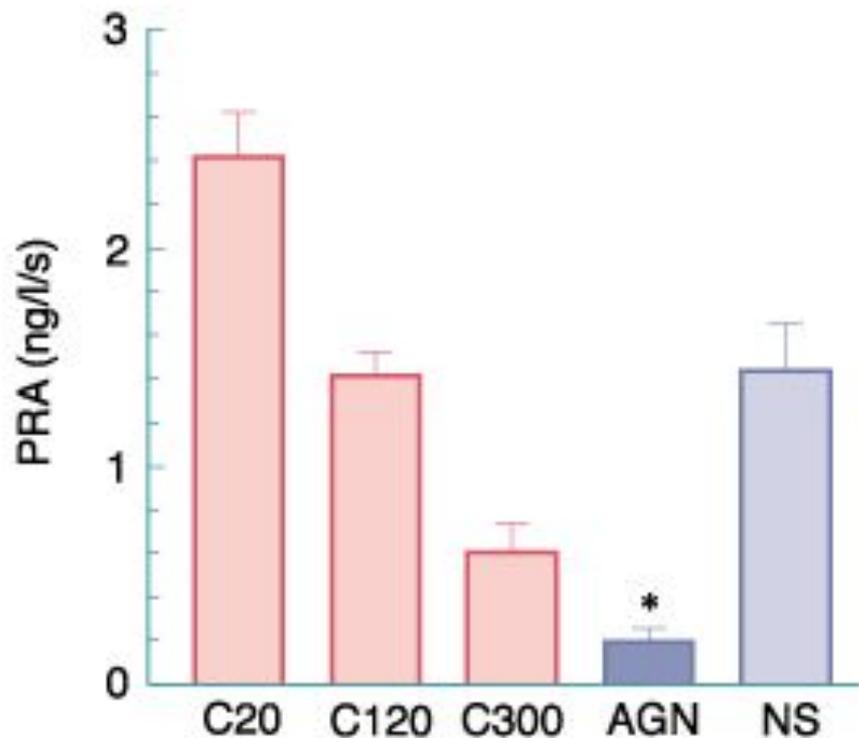
- мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
- системная красная волчанка
- гранулематоз Вегенера
- гиперчувствительный васкулит
- узелковый полиартериит
- микроскопический полиартериит
- геморрагический васкулит

## Тактика ведения больного с острым нефритическим синдромом

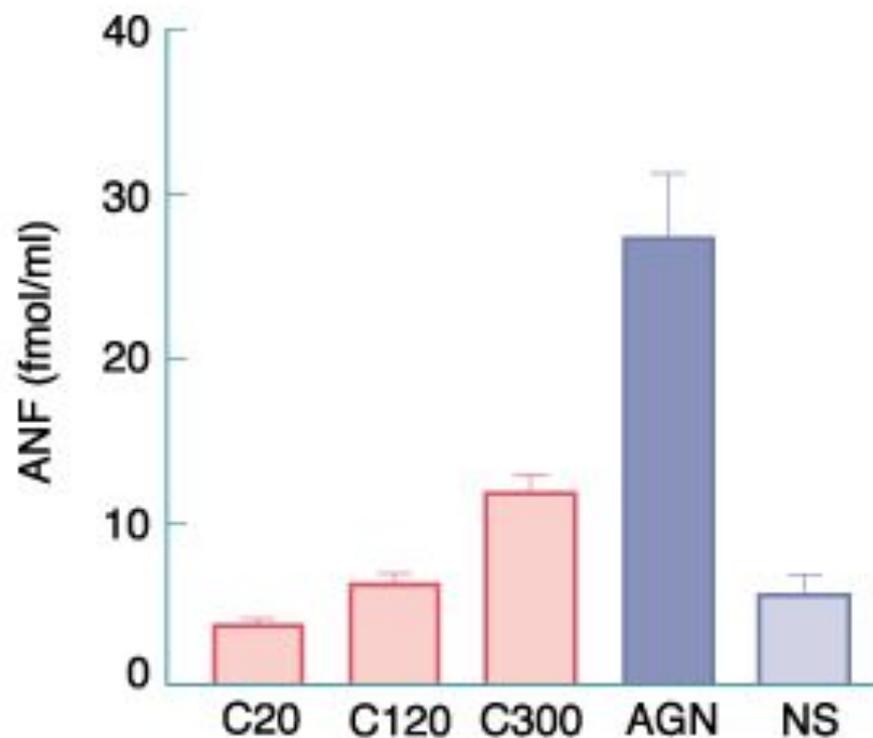
- профилактика гипертензивной энцефалопатии и острой сердечной недостаточности (антигипертензивные средства, кровопускание)
- установить (или исключить) связь с какой-либо инфекцией
- диагностическая нефробиопсия может не производиться:
  - при быстром и полном разрешении нефритического синдрома
  - у детей при достоверной связи со стрептококковой инфекцией
- антибактериальная терапия проводится только при наличии явного очага инфекции
- лечение: ограничение поваренной соли, диуретики, профилактика тромбозов
- по исключении острого гломерулонефрита - лечение в соответствии с вариантом гломерулонефрита



### Активность ренина плазмы

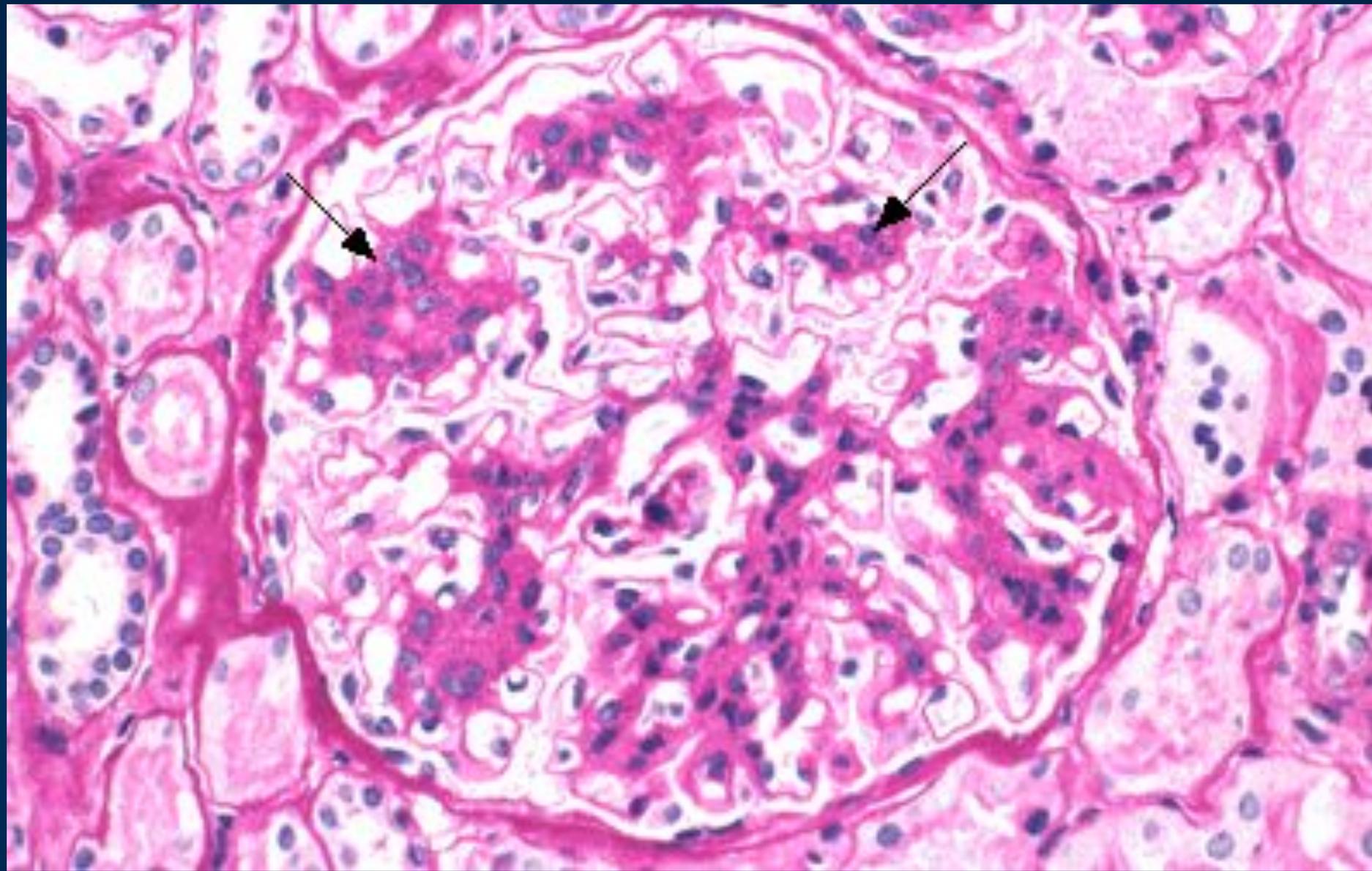


### Предсердный натриуретический фактор

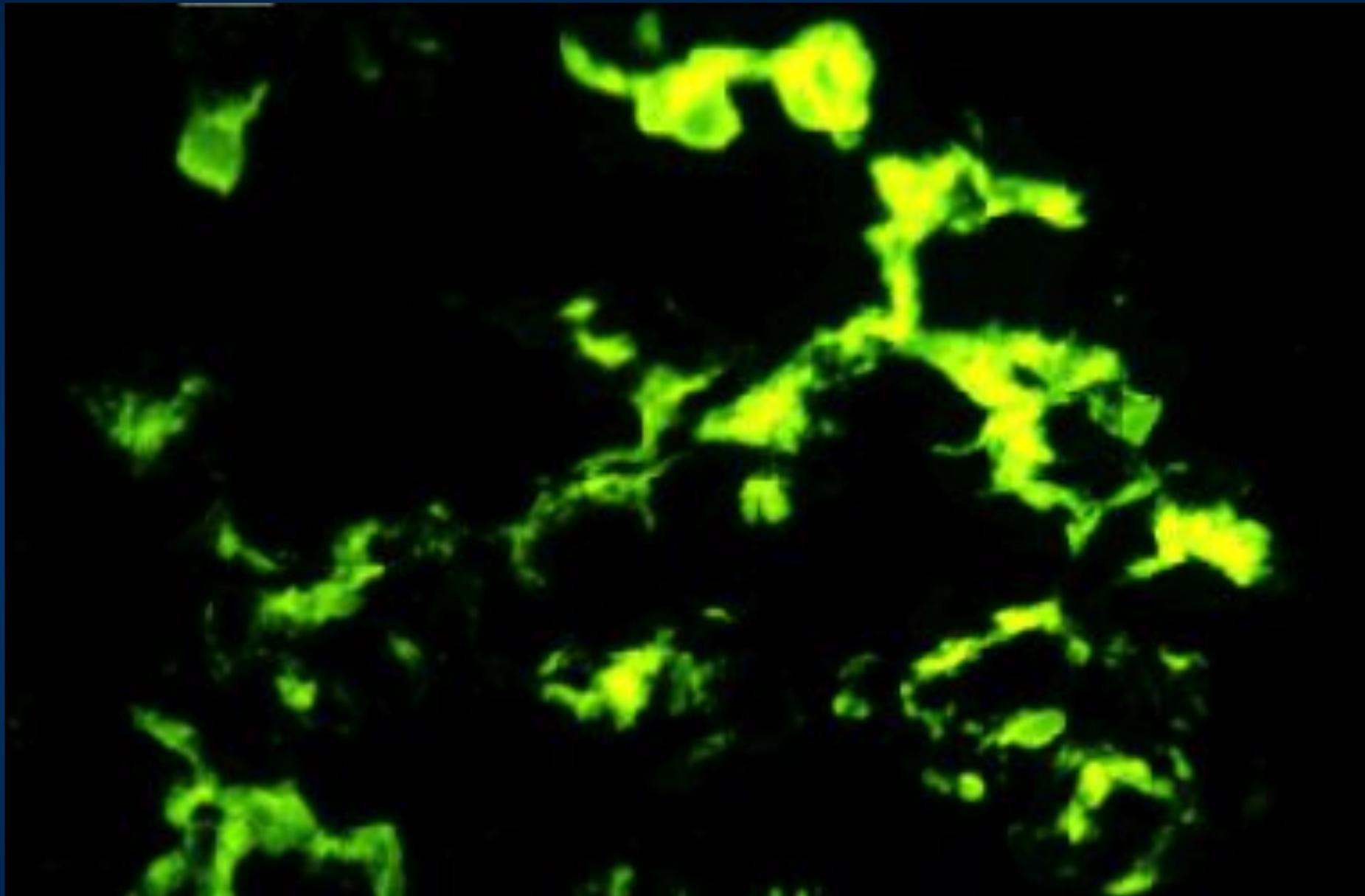


# Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

**IgA** нефропатия



**Мезангиопролиферативный гломерулонефрит**



Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (депозиты IgA в мезангии)



**Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (электронноплотные депозиты в мезангии)**

# МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ( мезангиально-пролиферативный)

## Морфология:

- СМ** – пролиферация мезангиоцитов и расширение мезангиального матрикса легкой или умеренной степени, изменения очаговые или диффузные, преимущественно сегментарные)
- ИФ** – участки утолщения базальной мембраны в парамезангиальной области IgA, IgM, C3, C4
- ЭМ** – гранулярные отложения в мезангии IgG, пролиферация мезангия, электронноплотные депозиты в мезангии

## Клинические проявления

- острое начало у 1/3 больных,
- у большинства регистрируется случайным обнаружением изолированного мочевого синдрома, эсцирует с развитием артериальной гипертензии
- медленно прогрессирование с развитием почечной недостаточности (не у всех больных),

# ОСОБЫЕ ФОРМЫ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

- **Болезнь Берже – первичная IgA-нефропатия**

*Синонимы* – первичная IgA-IgG нефропатия  
– фокальный сегментарный IgA-нефрит

*Клинический эквивалент* – гематурический нефрит  
преимущественно доброкачественного течения

- **IgM–мезангиальная нефропатия**

*Клинические особенности* – высокая частота  
стероидорезистентного нефротического синдрома  
с плохим прогнозом; гематурия улучшает прогноз.

## *Les dépôts intercapillaires d'IgA - IgG*

par MM. J. Berger et N. Hinglais (\*)

Sur les biopsies rénales de 25 malades, ont été mis évidence par immunofluorescence des dépôts intercapillaires fixant le sérum anti-IgA et moins intensément les sérums anti-IgG et anti- $\beta_1$  C-globuline. En revanche, il n'y avait aucune fixation sur ces dépôts, des sérums anti-IgM, anti-fibrinogène, anti-albumine, anti-coeruloplasmine, anti- $\alpha_2$ -macroglobuline et anti- $\beta$ -lipoprotéine. Les dépôts intercapillaires étaient présents dans tous les glomérules.

L'existence de dépôts intercapillaires n'avait été reconnue en microscopie optique que dans 3 cas. Dans la moitié des cas, le diagnostic histologique avait été celui de glomérulonéphrite focale: en effet, une partie des glomérules présentaient des lésions focales hyalines ou quelquefois nécrotiques, mais les autres glomérules paraissaient normaux. Dans les autres cas, le diagnostic histologique avait été celui de glomérulonéphrite inclassée, de néphrite chronique, d'altérations artériolaires isolées ou de rein normal.

La présence de dépôts denses et finement granuleux situés entre la membrane basale et les cellules intercapillaires a été vérifiée par la microscopie électronique dans les 10 cas qui ont été étudiés par cette technique.

Tous les patients avaient une protéinurie modérée et une hématurie microscopique. Dans la moitié des cas, étaient survenues une ou plusieurs hématuries macroscopiques, suivant habituellement une angine. La fonction rénale était normale dans la grande majorité des cas. Trois malades étaient hypertendus.

La durée d'évolution de la néphropathie depuis sa découverte jusqu'à la biopsie allait de quelques mois à douze ans.

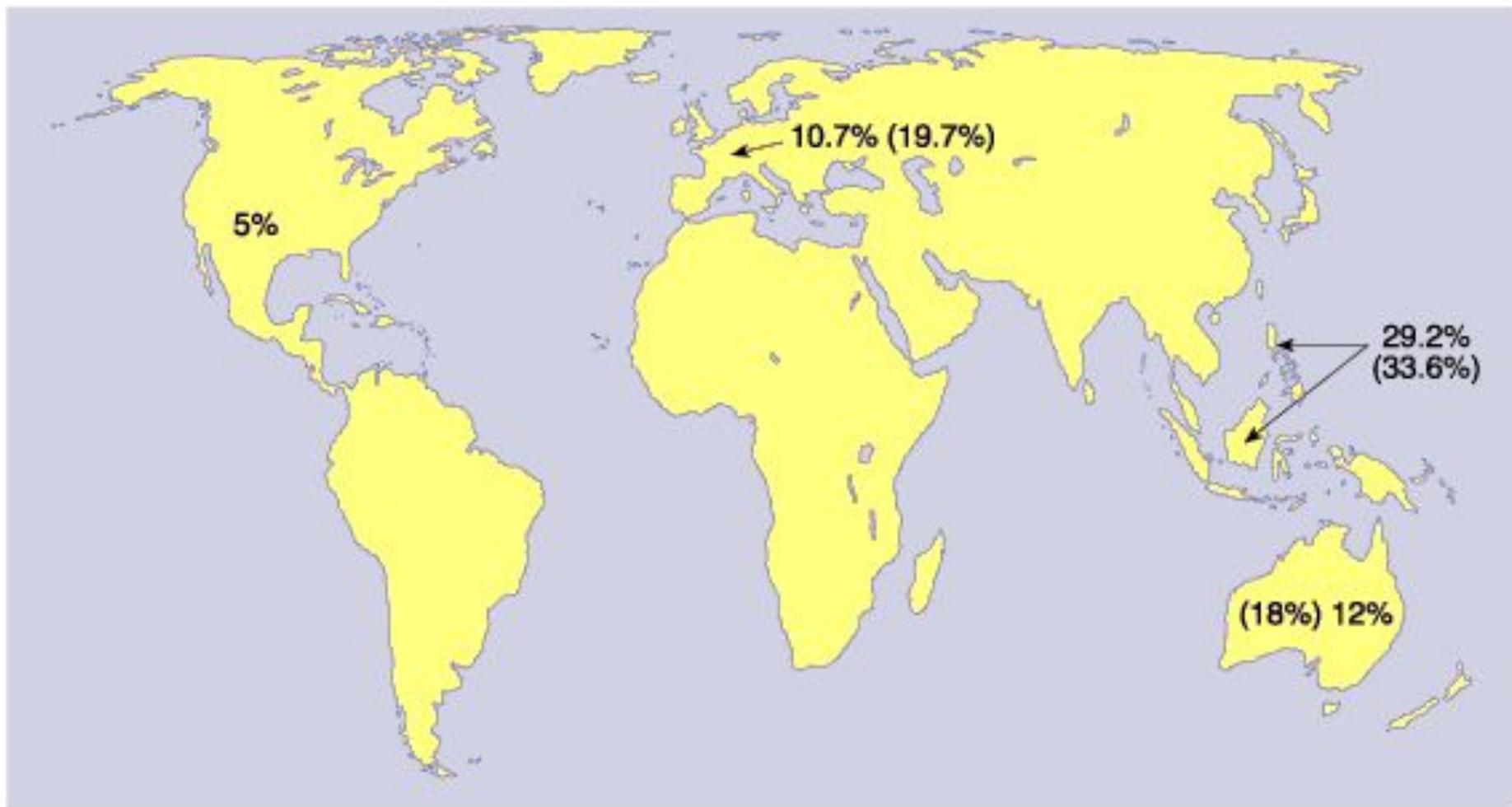
Il apparaît donc que dans la plupart des cas de glomérulonéphrite «focale» chronique, il existe en plus des lésions focales, des dépôts intercapillaires diffus. Cette constatation, outre son intérêt théorique, a une utilité pratique: l'immunofluorescence permet de faire très aisément le diagnostic de cette variété de glomérulonéphrite dans les cas où la microscopie optique ferait croire à tort que le rein est normal ou atteint d'autres lésions.

(Clinique néphrologique [Professeur J. Hamburger], Hôpital Necker, Paris.)

## Статья Жана Берже и Николь Хинглайс

# Морфология **IgA** нефропатии

- **Определяющий симптом - диффузные отложения IgA в мезангии, коррелирующие с электронноплотными депозитами в мезангии при электронной микроскопии**
- **Могут наблюдаться депозиты C3, IgG, реже IgM, а также IgA в капиллярной стенке**
- **При световой микроскопии - от минимальных изменений до сегментарной или диффузной мезангиальной гиперцеллюлярности, с развитием фокального сегментарного склероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза**
- **При электронной микроскопии - высокая частота фокального истончения ГБМ**



Распространенность IgA нефропатии в различных регионах

# Патогенез IgA нефропатии

- Энзиматически дегликолизированный IgA1 полимеризуется, приобретает сродство к внеклеточным белкам – фибронектину, ламинину, коллагену IV типа. При отложении в клубочке возникает инфильтрация его нейтрофилами.
  - *Sano et al., NDT 2002, 17, 1, 50-56*
- Концентрация IgA в сыворотке 3,15 г/л является диагностическим критерием IgA нефропатии
  - *Tomino et al., J Clin Lab Anal 2000, 14:220-223*

# Природа и происхождение гломерулярного IgA

- При IgA нефропатии снижена продукция IgA<sub>1</sub> и J-цепи в слизистых, тогда как продукция полимерного IgA<sub>1</sub> в костном мозге увеличена

# Клинические проявления IgA нефропатии

- Ведущий симптом - бессимптомная микрогематурия, изолированная или сопровождаемая протеинурией
- У 40-50% больных - кратковременные эпизоды макрогематурии, провоцируемые респираторной или кишечной инфекцией, или физической нагрузкой
- Частота нефротического синдрома - не более 5%

## **IgA** иммунная система

- Мономерный IgA может образовывать димеры и более крупные полимеры с помощью J-цепи
- В крови циркулирует преимущественно мономерный IgA<sub>1</sub> костномозгового происхождения
- IgA, продуцируемый в иммунной системе слизистых оболочек, транспортируется через эпителий посредством полимерного Ig рецептора и входит в состав их секрета .  
Продукция секреторного IgA находится под контролем  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

# Диагностика **IgA** нефропатии

- Диагноз IgA нефропатии требует выполнения диагностической нефробиопсии
- Микрогематурия с протеинурией  $< 1$  г/сут обычно рассматривается как «неопасный» мочевого синдром. В клинической практике нефробиопсия, как правило, выполняется при стабильной протеинурии более 1 г/сут.
- Ожидаемые результаты при изолированной микрогематурии
  - IgA нефропатия
  - синдром тонкой базальной мембраны
  - врожденные нефропатии

# Редкие варианты IgA нефропатии

- Иногда на фоне макрогематурии развивается ОПН, однако она может быть вызвана и IgA экстракапиллярным гломерулонефритом
- ОПН - показание для диагностической нефробиопсии с целью распознавания IgA экстракапиллярного гломерулонефрита
- Редкие варианты
  - синдром Гудпасчера с линейными отложениями IgA
  - IgA ANCA при IgA нефропатии или геморрагическом васкулите
  - IgG ANCA при IgA нефропатии с признаками микроскопического полиангиита или гранулематоза Вегенера

# Ig-A нефропатия

–  
– персистирующая гематурия  
мезангиальные отложения IgA

ичная

вторичная

**болезнь**

**системные болезни**

**болезни печени**

**Берже**

геморрагический васкулит  
системная красная волчанка  
криоглобулинемия

*Berger J. & Hinglais N.*

*J Urol Nephrol, 1968*

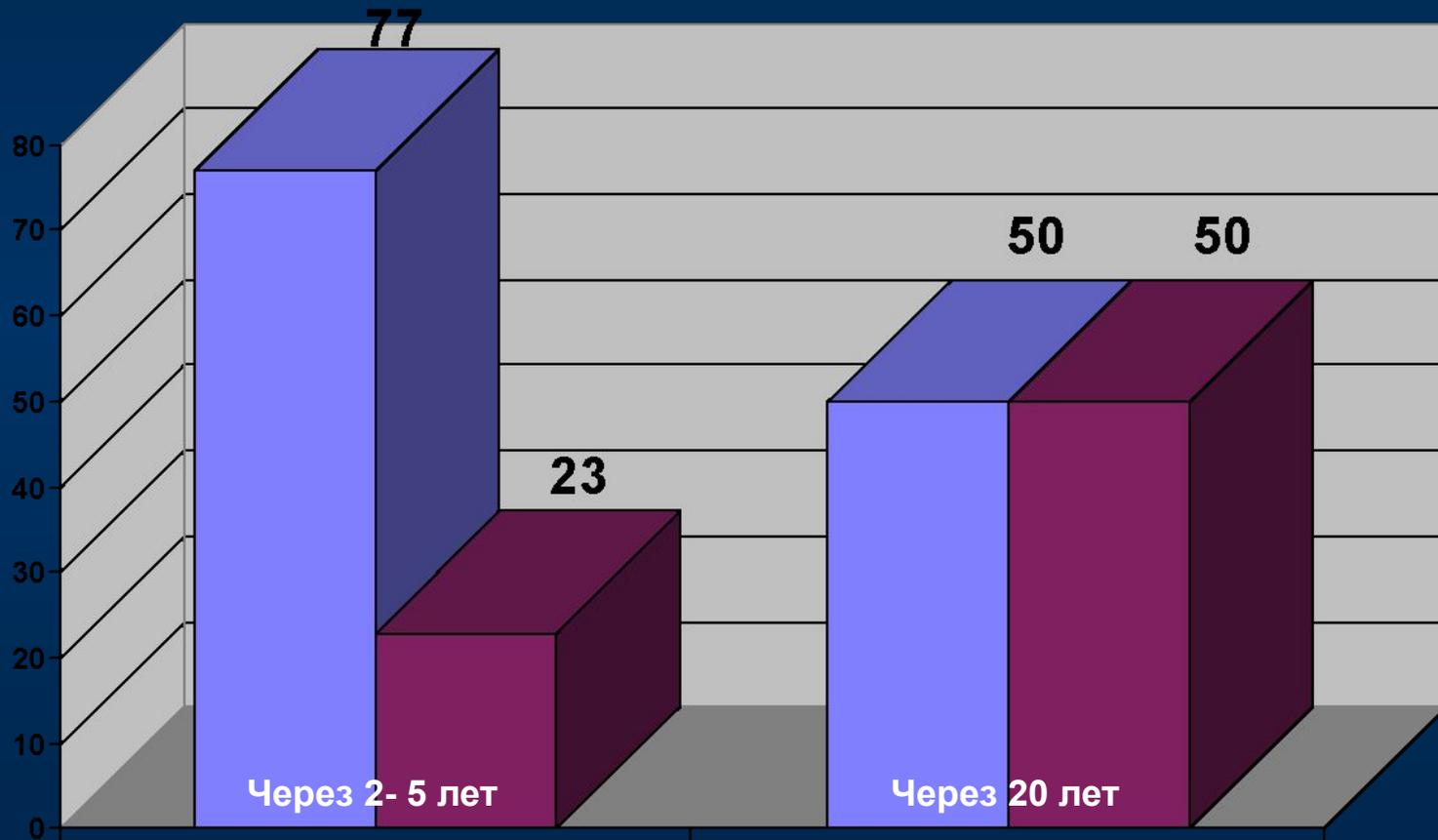
*Интеркапиллярные депозиты IgA*

# Болезни, спорадически ассоциированные с отложением IgA в мезангии

- **Болезни соединительной ткани** – анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани, постинфекционный артрит
- **Болезни кишечника** – целиакая, язвенный колит, региональный энтерит
- **Кожные болезни** – герпетиформный дерматит, псориаз
- **Опухоли** – карциномы (бронхогенные, ларингеальные, муцин-секретирующие), IgA-гаммапатия, фунгиоидный микоз, неходжкинская лимфома
- **Болезни крови** – циклическая нейтропения, смешанная криоглобулинемия, иммунная тромбоцитопения, полицитемия
- **Другие болезни** – идиопатический легочный гемосидероз, саркоидоз, ретроперитонеальный фиброз, амилоидоз, миастения, лепра, ВИЧ-инфекция, синдром тонкой базальной мембраны

*(John H. Galla, 1995, KI, 47, 2, 377-87, Cincinnati, Ohio, USA)*

# Частота снижения функции почек при болезни Берже



*Schena, 1990; Lee et al., 1982*

# Естественное течение первичной IgA нефропатии

(2500

больных, кумулятивные данные, 1976-94 гг.)

**Почечная выживаемость** 10 лет 85%  
20 лет 67%

Прогностические факторы	Относительный риск
Мужской пол	1,3 – 2
Возраст > 35 лет	2
Артериальная гипертензия	2,2 – 2,8
Протеинурия > 1 г/сут	1,5 – 2,7
> 2 г/сут	2,5
> 3 г/сут	5,2
Гломерулосклероз	3,7
Интерстициальный фиброз	2,8
Полулуния	1,9

*Прогноз лучше при эпизодах макрогематурии*

# Первичная **IgA** нефропатия:

## лечение

- Кортикостероиды – в дебюте клинических проявлений, сроком от 6 до 36 мес. Отчетливый эффект при явной протеинурии, особенно у больных с сохраненной функцией почек.
- Рыбий жир – результаты исследований неоднозначны. Доза – 12 г/сут.
- Диета с низким содержанием антигенов – аглютеновая, без молочных и мясных продуктов.
- Циклоспорин не применяется.
- Внутривенное введение больших доз иммуноглобулина.
- Ингибиторы АПФ. Эффект замечен при DD-генотипе.

# Первичная IgA нефропатия: стратегия лечения

- При недавнем анамнезе отбор больных на активную терапию по клиническим и морфологическим признакам активности и плохого прогноза. Назначение глюкокортикоидов и/или ЦФ на срок не менее 6 мес, первые 2 мес. в полной дозе.
- Далее, а также при отсутствии признаков активности, антитромбоцитарная терапия – курантил ~ 250 мг/сут + аспирин 100 мг/сут на длительный срок – до 2,5 лет
- Далее, а также если протеинурия не уменьшается и/или присутствует артериальная гипертензия – ингибиторы АПФ.
- Препараты рыбьего жира. Низкоантигеновая диета.

# Первичная IgA нефропатия: антитромбоцитарные препараты

- 1988 – 1973 больных IgA нефропатией, 150 мг дипиридамола × 2 р/сут в течение 6 мес. Суточная протеинурия снизилась с 2,29 г до 1,64 г ( $p < 0,01$ ). Дипиридамолом оказался эффективным в 70,2% случаев (в плацебо-группе – 33,8%,  $p < 0,01$ ).

Наибольший эффект, включая улучшение почечных функций, наблюдался в группе больных с активными пролиферативными изменениями в клубочках

*(S. Tojo, Heart & Circulation, 1988, 3, 3, 14 - Ибараки, Япония)*

- 1988 – 34 больных первичным МПГН. 16 больных в течение года получали дипиридамолом 100 мг/сут и аспирин 500 мг b.d. У 8 больных клиренс креатинина возрос на 20%, у других оставался стабильным. В плацебо-группе функция почек была стабильной или ухудшалась, 2 больных начали лечение диализом. Среди 6 больных с ХПН КФ возросла от 49 до 60 мл/мин в первые 6 мес. и далее оставалась стабильной.

*(G. Millet, Heart & Circulation, 1988, 3, 3, 14 - Мадрид, Испания)*

# Первичная IgA нефропатия: антитромбоцитарные препараты

- 1988 – 1973 больных IgA нефропатией, 150 мг дипиридамола × 2 р/сут в течение 6 мес. Суточная протеинурия снизилась с 2,29 г до 1,64 г ( $p < 0,01$ ). Дипиридамолом оказался эффективным в 70,2% случаев (в плацебо-группе – 33,8%,  $p < 0,01$ ).

Наибольший эффект, включая улучшение почечных функций, наблюдался в группе больных с активными пролиферативными изменениями в клубочках

*(S. Tojo, Heart & Circulation, 1988, 3, 3, 14 - Ибараки, Япония)*

- 1988 – 34 больных первичным МПГН. 16 больных в течение года получали дипиридамолом 100 мг/сут и аспирин 500 мг b.d. У 8 больных клиренс креатинина возрос на 20%, у других оставался стабильным. В плацебо-группе функция почек была стабильной или ухудшалась, 2 больных начали лечение диализом. Среди 6 больных с ХПН КФ возросла от 49 до 60 мл/мин в первые 6 мес. и далее оставалась стабильной.

*(G. Millet, Heart & Circulation, 1988, 3, 3, 14 - Мадрид, Испания)*

# Первичная IgA нефропатия: рыбий жир ( $\omega$ -3 жирные кислоты)

- 1994 – 106 больных, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, длительностью 2 года. Рыбий жир снизил риск 50% увеличения креатинина сыворотки на 82%, а риск тХПН или смерти на 67%. Снижение клиренса креатинина - 0,3 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>/год проти 7,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год в плацебо-группе. Эти данные были подтверждены и через 6,4 г. дальнейшего наблюдения.

*(JV. Donadio, New Engl J Med, 1994, 331, 1194-1199 - Mayo Clinic)*

*(JV. Donadio, J Am Soc Nephrol, 19994, 10, 1772-1777 - Mayo Clinic)*

- 1988 – 34 больных первичным МПГН. 16 больных в течение года получали дипиридамоп 100 мг/сут и аспирин 500 мг b.d. У 8 больных клиренс креатинина возрос на 20%, у других оставался стабильным. В плацебо-группе функция почек была стабильной или ухудшалась, 2 больных начали лечение диализом. Среди 6 больных с ХПН КФ возросла от 49 до 60 мл/мин в первые 6 мес. и далее оставалась стабильной.

*(G. Millet, Heart & Circulation, 1988, 3, 3, 14 - Мадрид, Испания)*



Фридрих Байер  
(1825-1880)



1899

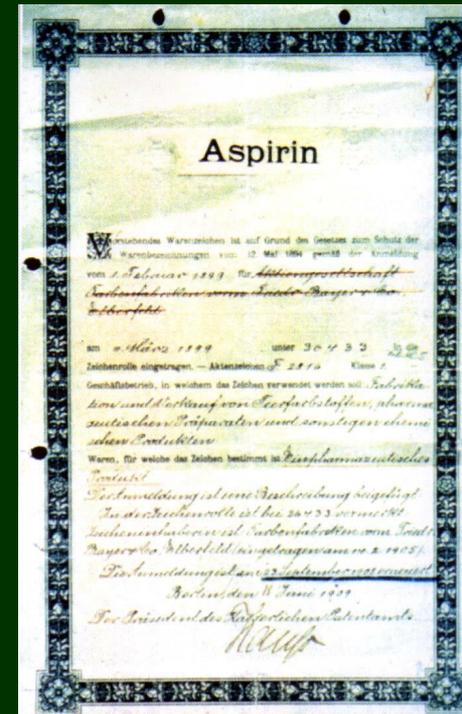


микрoкапсулированный



в энтерорастворимой оболочке

Bayer

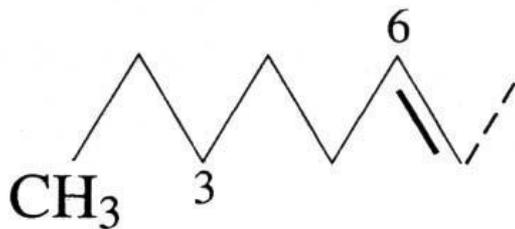


# Ненасыщенные жирные кислоты

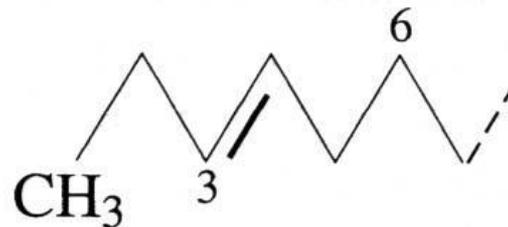
**Линоленовая к-та**  
**(растительные масла)**

**$\alpha$ -Линоленовая к-та**  
**(морские рыбы)**

**$\omega$ -6**

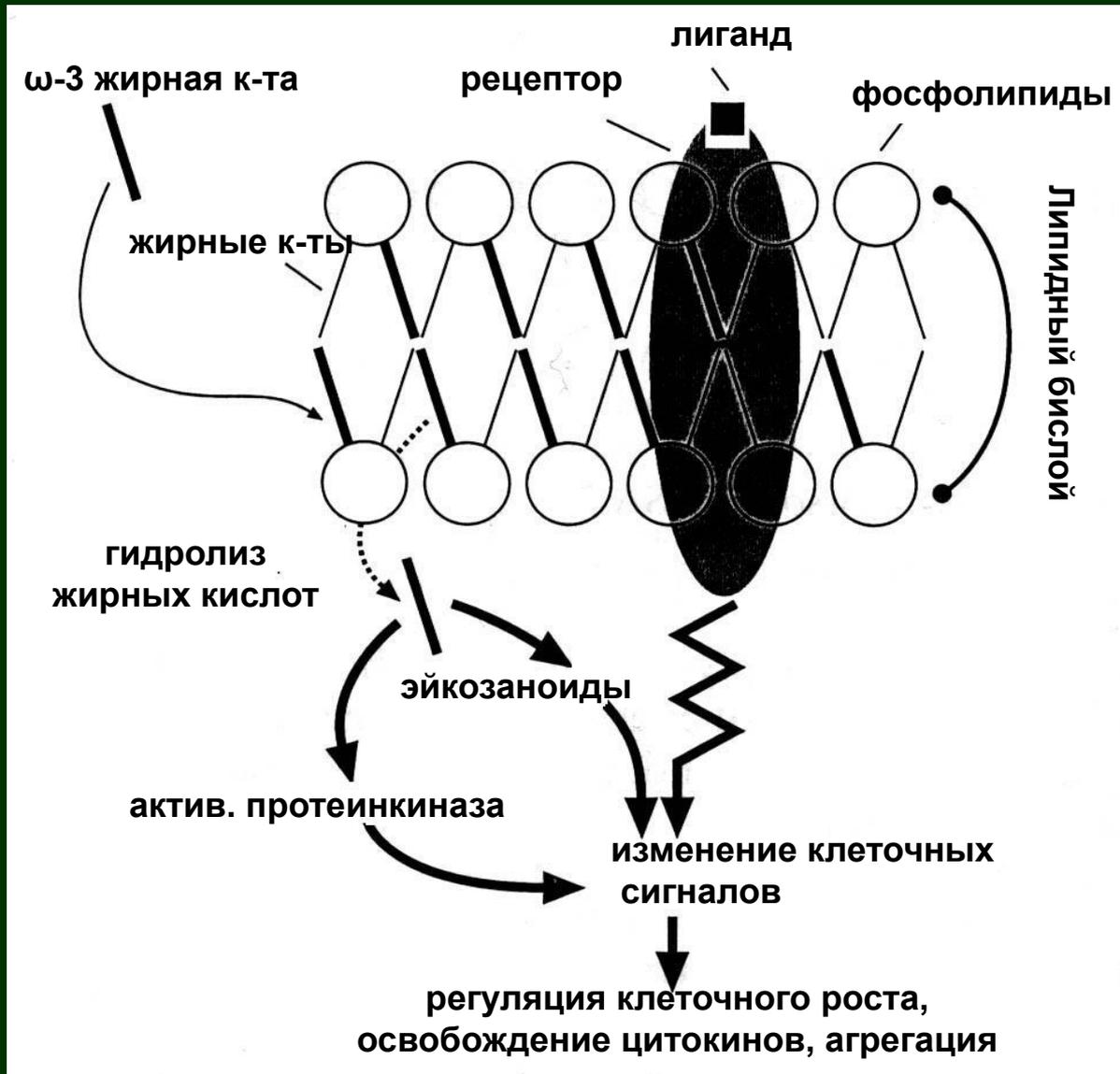


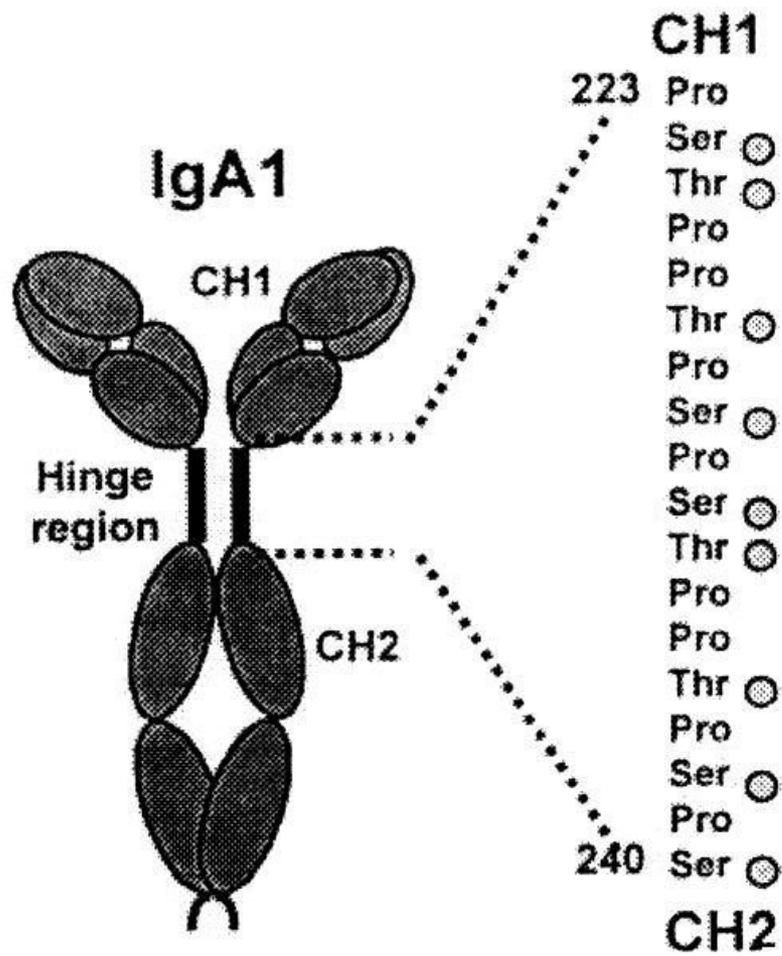
**$\omega$ -3**



**эйкозопентаеновая к-та**  
**докозогексаеновая к-та**

# Эффект $\omega$ -3 жирных кислот на клетку

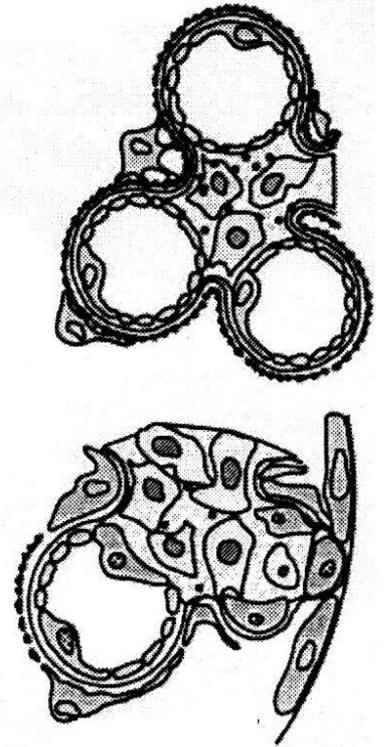
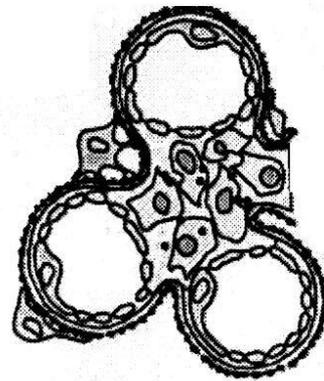
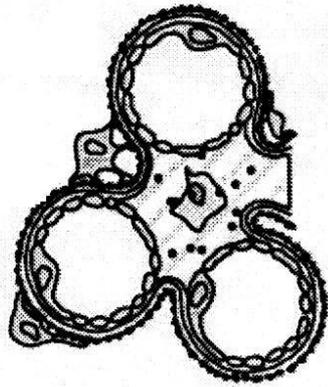
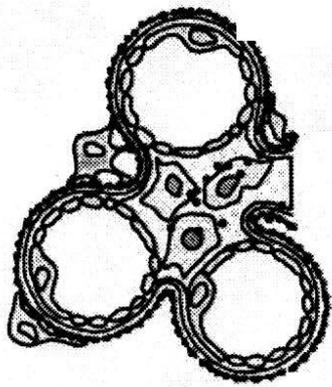


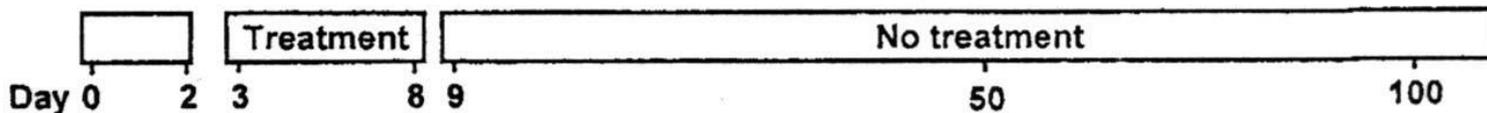


? ↓ В клетках 1, 3 GT

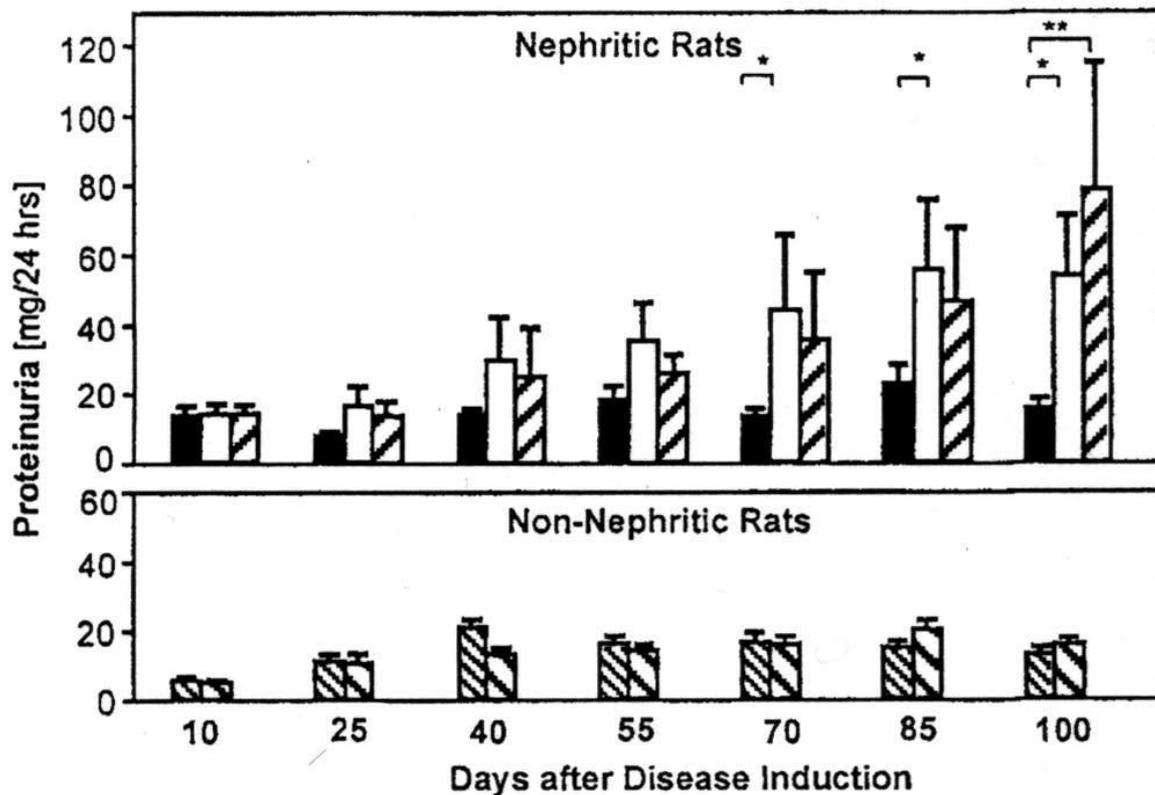
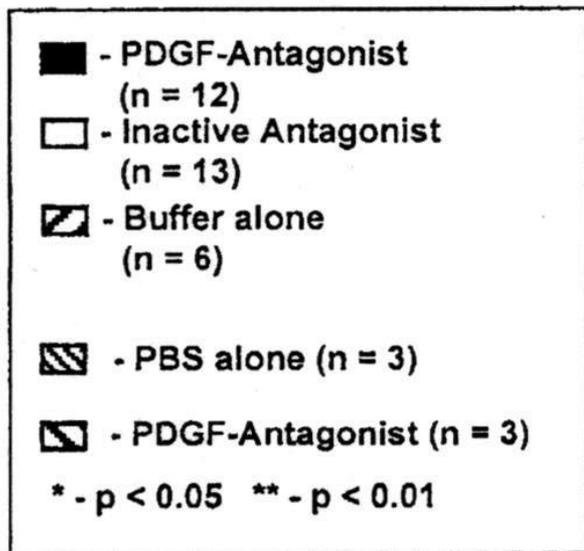
Ser / Thr - O - GalNac ---  $\beta$ 1,3 --- Gal - Sialic acid

↓ IgA<sub>1</sub> в сыворотке  
и мезангиальных  
депозитах





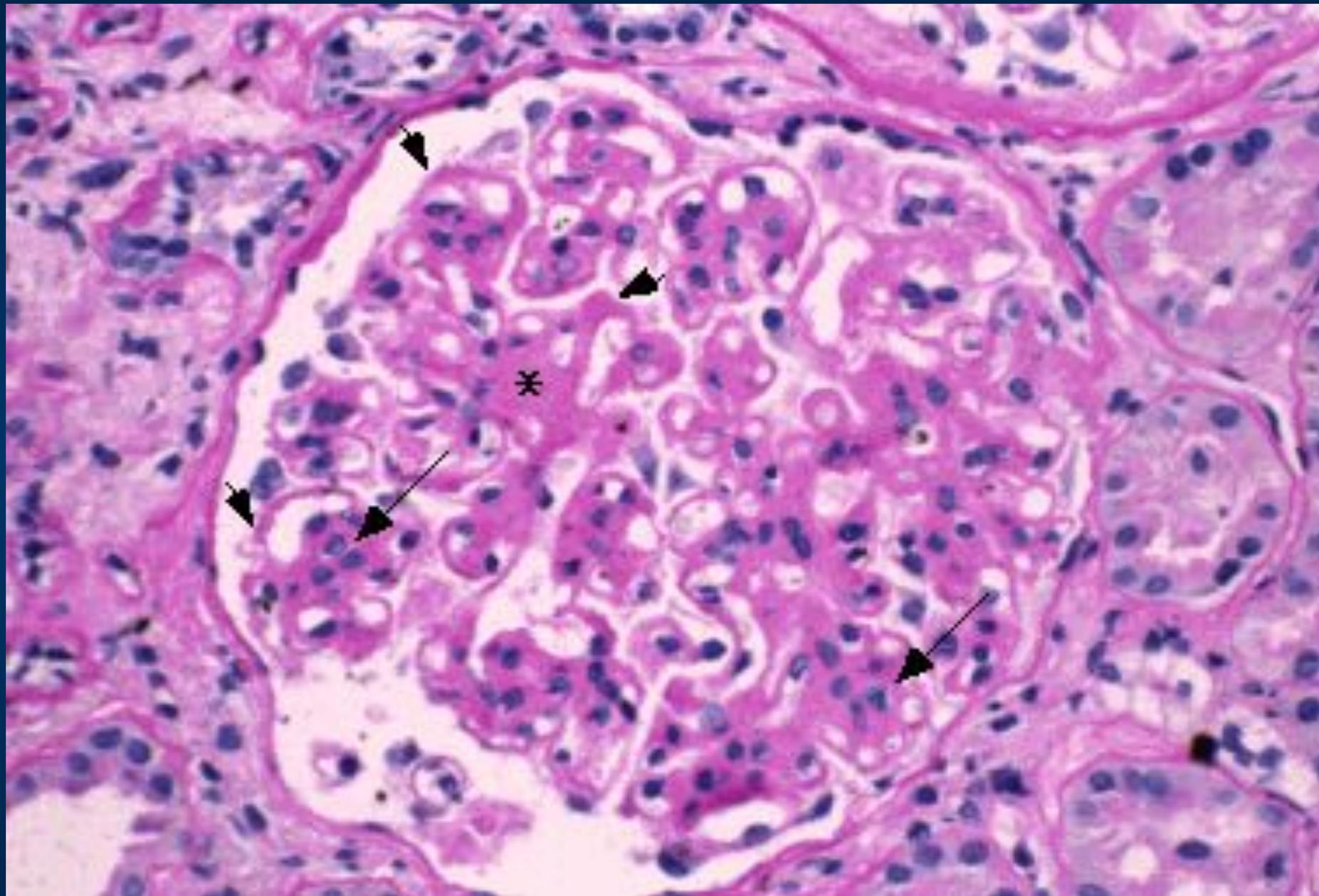
Uninephrectomy with (nephritic) or without (non-nephritic) injection of anti-mesangial cell antibody



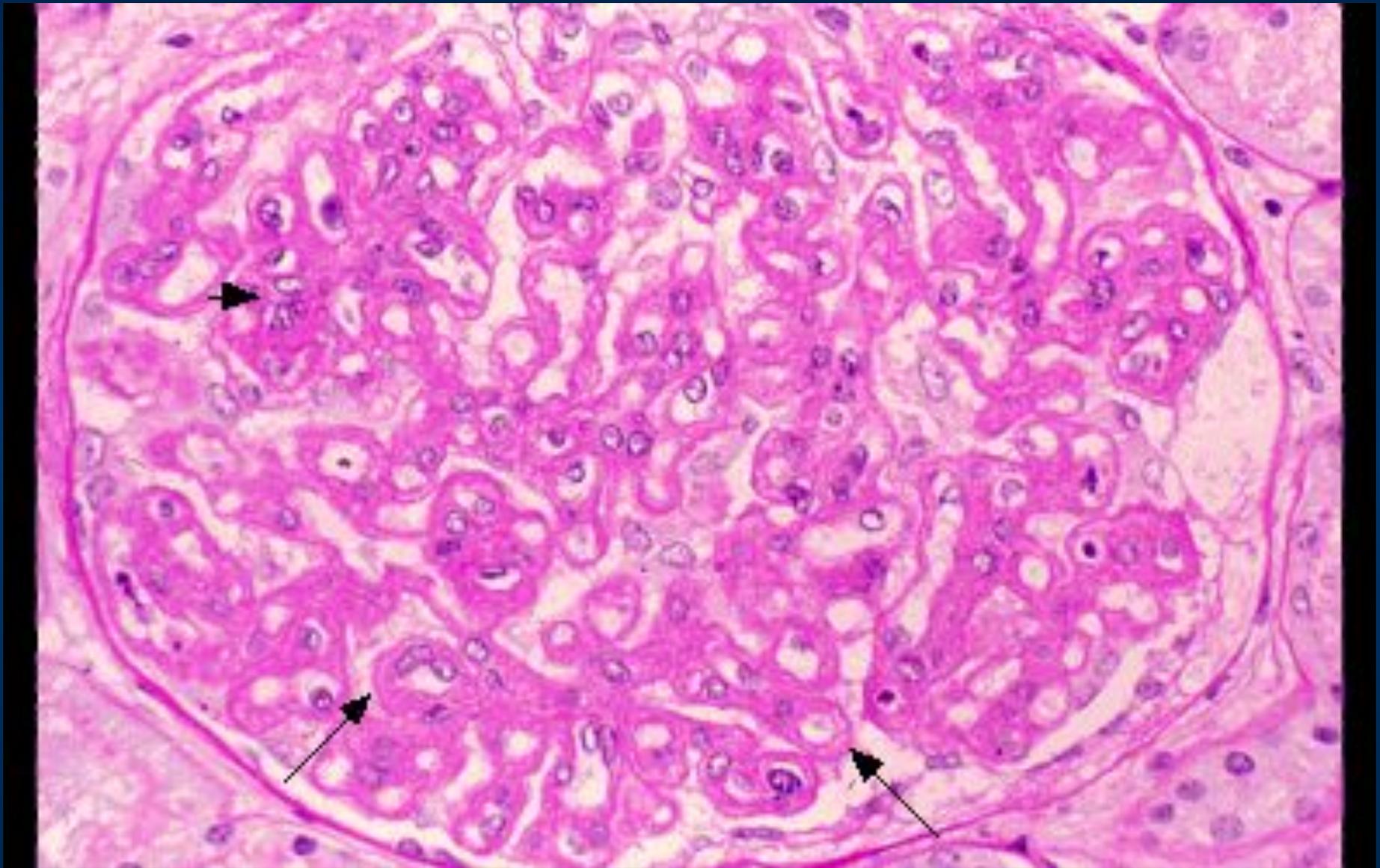
# Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит

(мезангио-капиллярный  
или лобулярный гломерулонефрит)

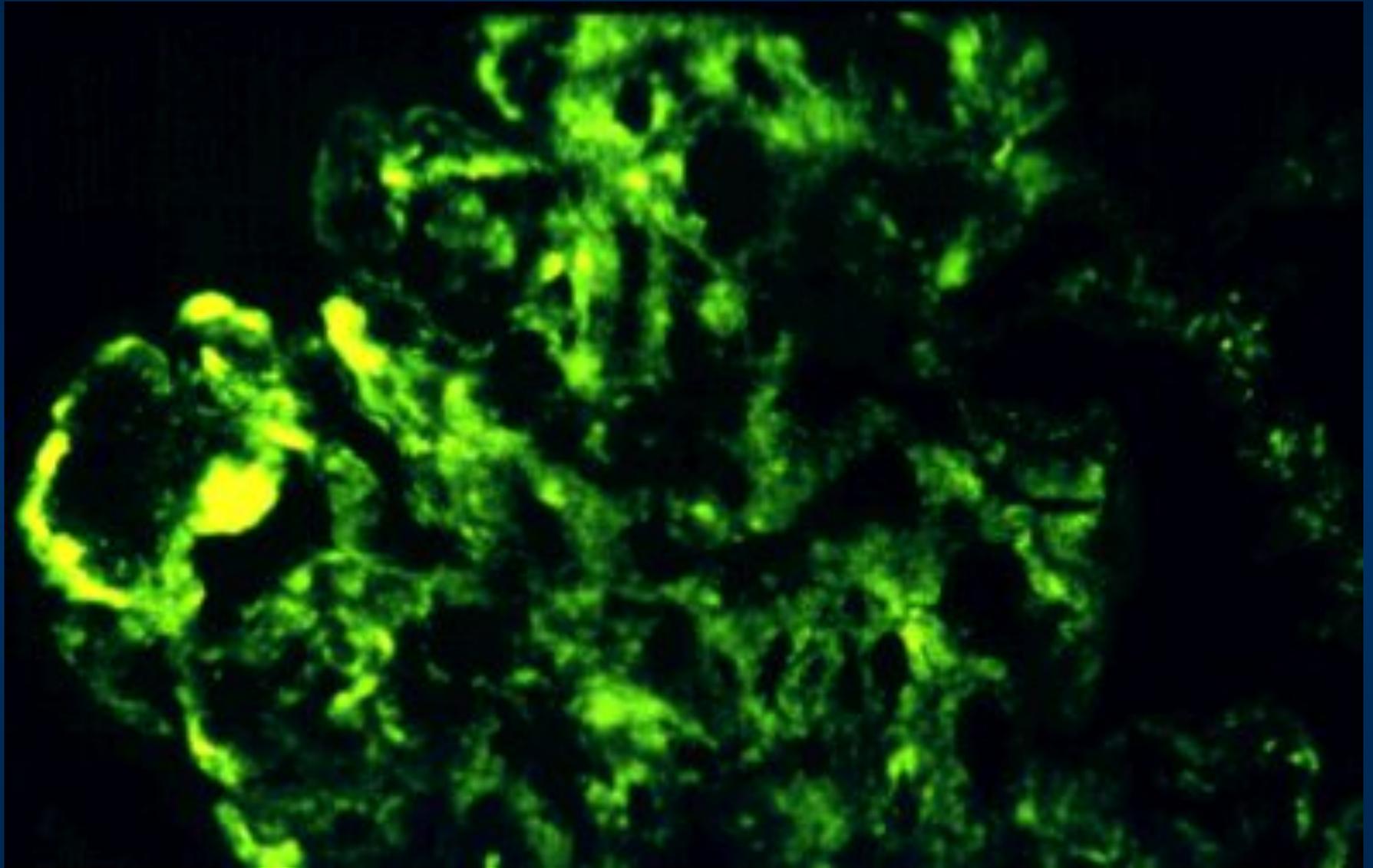
*С. Боровой, 2003*



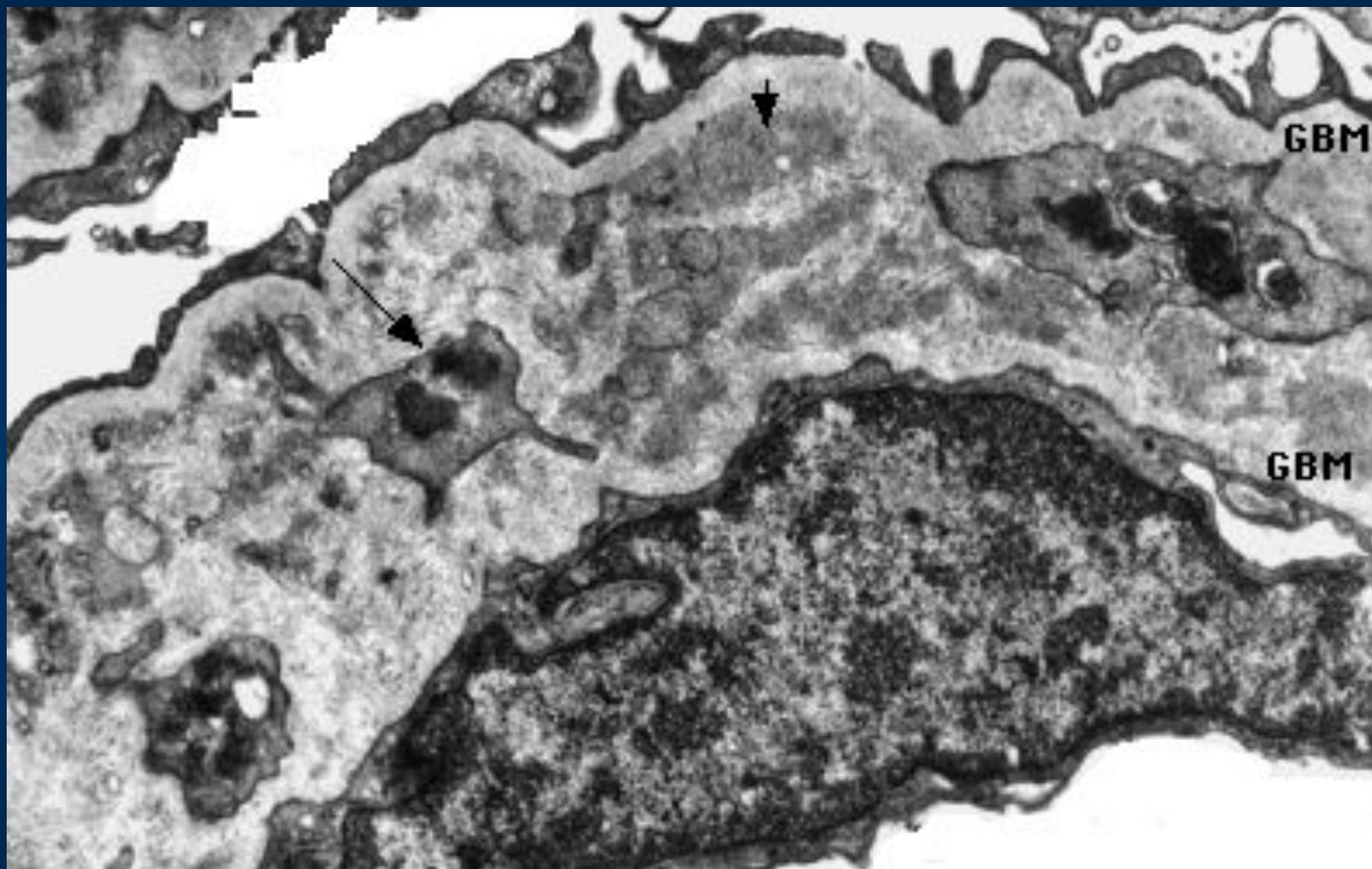
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит



Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит



Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит



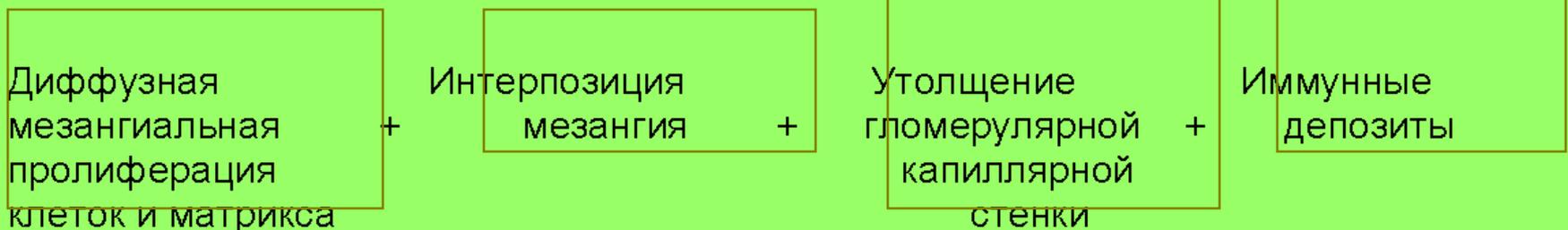
**Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит  
(интрамембранозные электронноплотные депозиты, интерпозиция мезангиоцитов)**

# МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

## Синонимы

–  
\_мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит  
мезангиокапиллярный гломерулонефрит

## Морфологическая характеристика



## Морфологические варианты:

а) **ИФ** –

по локализации  
иммунных отложений  
субэндотелиальные

**тип I**

мезангиальные и  
интрамембранозные

**тип II Dense Deposit Disease**

б)

**светомикроскопические:**

– (классический)

дростой (классический)  
добулярный

с полулуниями (в отдельных клубочках)

# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА I ТИПА

## А. Первичный

(илиопатический)

## Б. Вторичный

Гепатит С (с криоглобулинемией или без нее)

Гепатит В

Системная красная волчанка

Серповидно-клеточная анемия

Синдром Шегрена

Саркоидоз

Шунтовой нефрит

Дефицит антитрипсина

4-дневная малярия

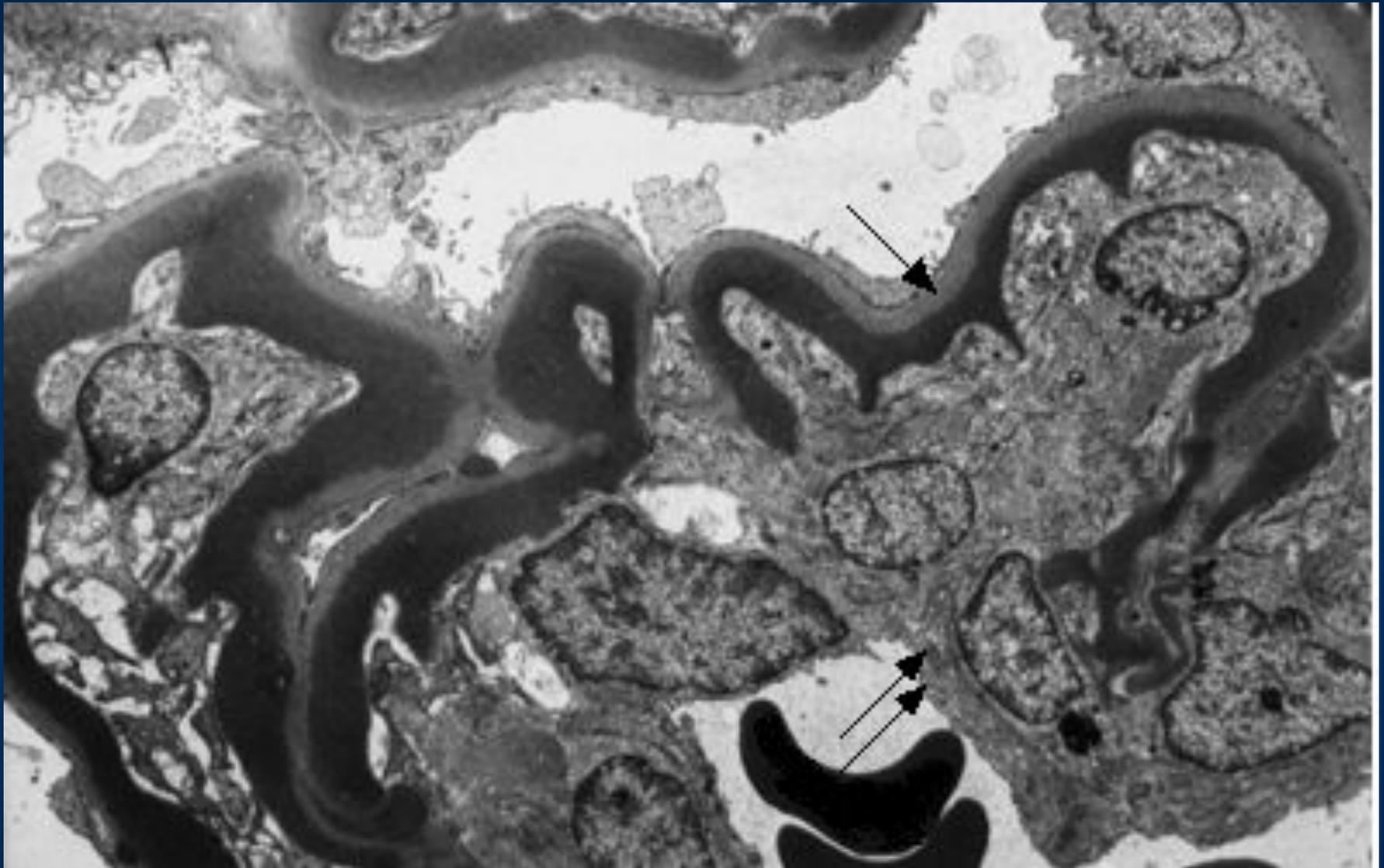
Хроническая тромботическая микроангиопатия

Синдром Buckley

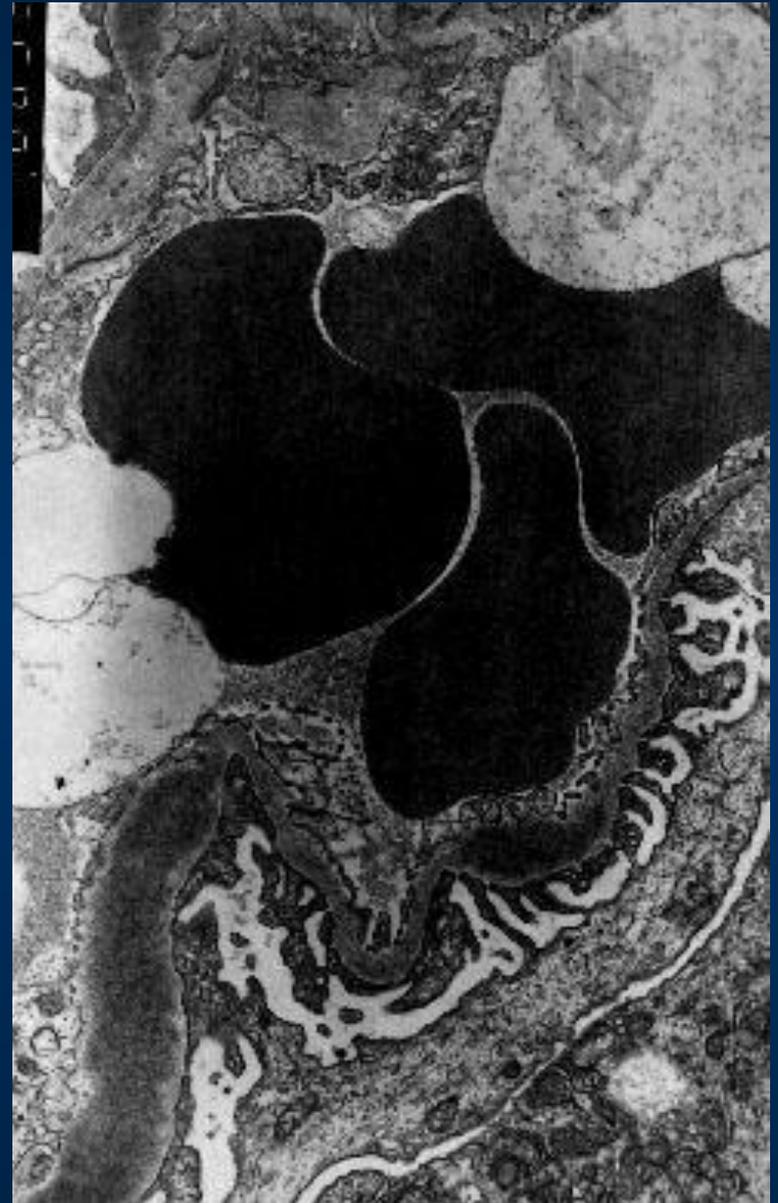
Болезнь отложений легких или тяжелых цепей

# Гистологические варианты МПГН

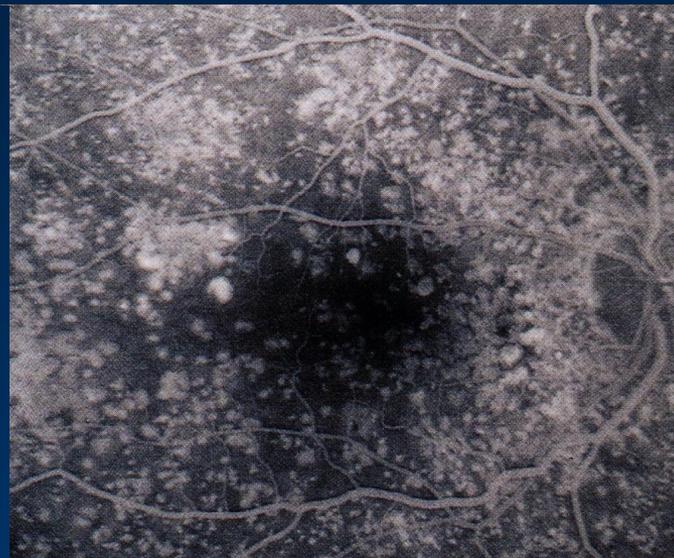
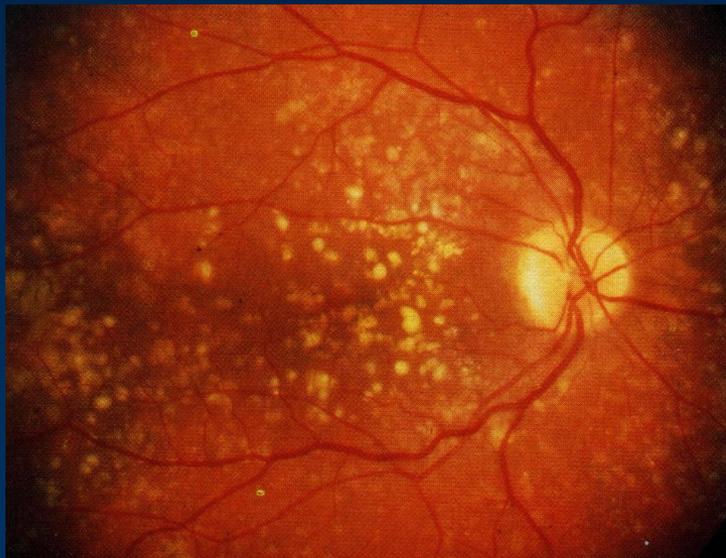
- **Тип I – хроническая иммунокомплексная болезнь**
  - иммунные депозиты в мезангии и субэндотелии
  - ассоциируется с гепатитом C, смешанной криоглобулинемией, гепатитом B, бактериальным эндокардитом
- **Тип II – болезнь плотных депозитов**
  - C3 при иммунофлуоресценции, но без иммуноглобулинов
  - аутоантитела к C3 конвертирующему ферменту (C3Nef)
  - в 90% случаев рецидивирует в трансплантате
- **Тип III – хроническая иммунокомплексная болезнь**
  - в отличие от I типа имеются субэпителиальные депозиты и разрушение базальной мембраны с прозрачными лакунами



**Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (DDD)**



**Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (DDD)**



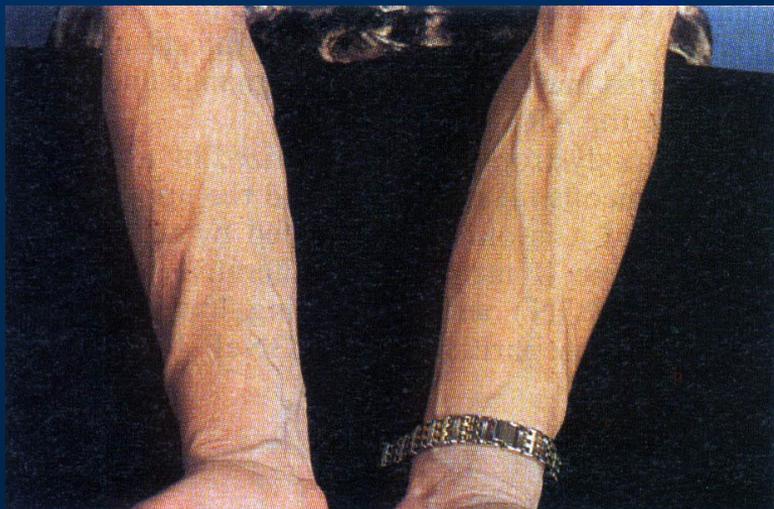
Изменения глазного дна при МПГН II типа



Парциальная липодистрофия

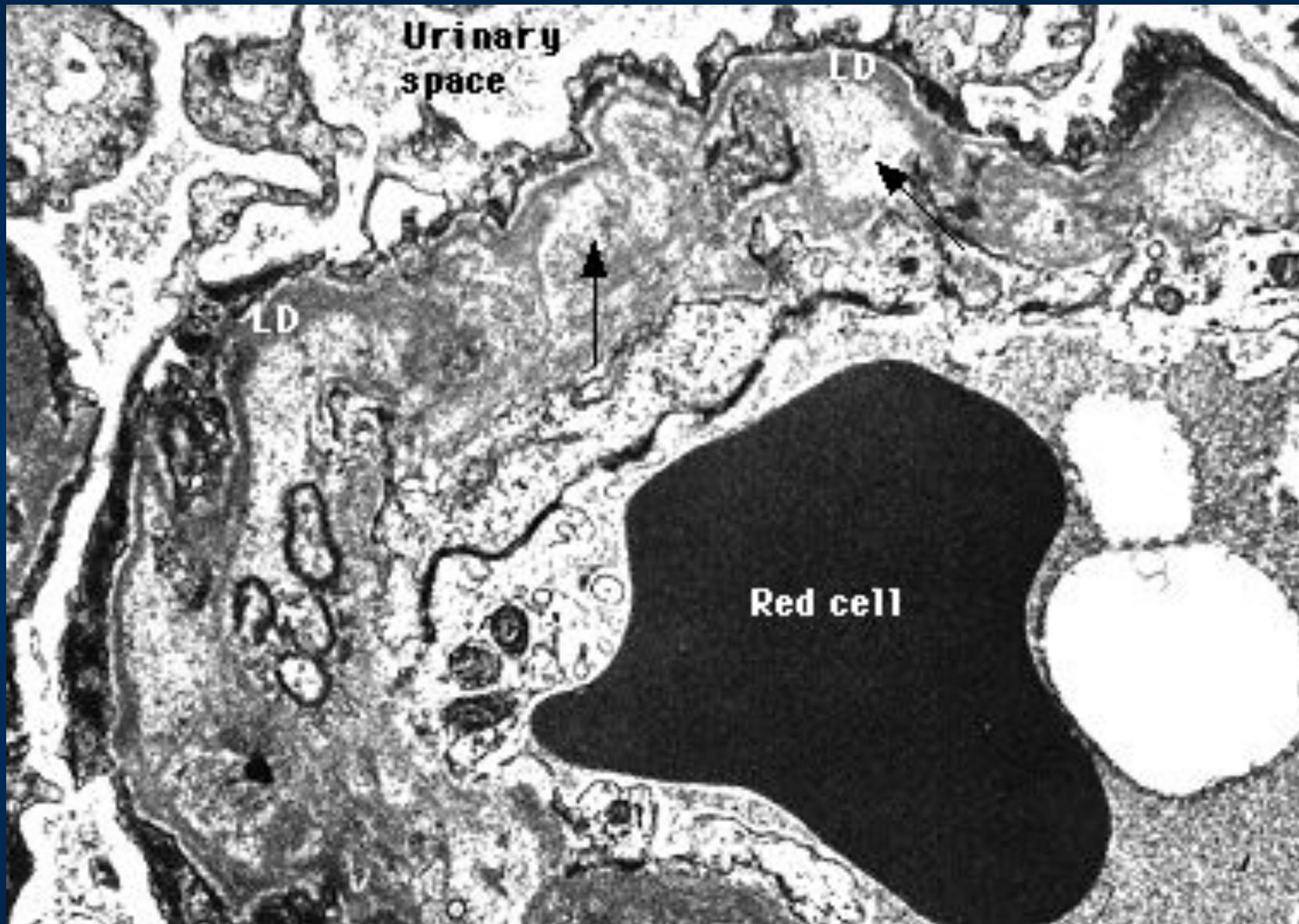


Парциальная липодистрофия



*Постинфекционный МПГН и ОПН у 36-летней  
первородящей на 24 неделе беременности,  
леченной преднизолоном и 9-дневным диализом.*

*Demetriou et al., NDT, 1998, 13:2121*



МПГН, III тип. Грубые изменения ГБМ, резкое утолщение, лакуны, истончение плотной пластины, субэпителиальные депозиты

## Мембранопролиферативный гломерулонефрит: лечение

- Кортикостероиды – имеют эффект в дебюте клинических проявлений, у детей, при МПГН I типа. Пульс-терапия №3, далее в полной дозе 6–12 мес, поддерживающая доза 20 мг/ч.день в течение 3–4–10 лет. Эффект такой терапии у взрослых не изучен.
- Антитромбоцитарные средства – аспирин 1 г/сут + курантил 200–250 мг/сут – не менее 1 года.
- Циклофосфамид – достоверных данных о полезности нет. Лучше сочетать с кортикостероидами.

# Мембранопролиферативный гломерулонефрит: стратегия лечения

- **Чем короче анамнез, тем агрессивней терапия.**
- **Комбинированная иммунодепрессия – при коротком анамнезе или быстром прогрессировании**
  - Преднизолон – пульс-терапия №3, далее пероральный прием по альтернирующей схеме
  - ЦФ ежедневным введением по 200 мг 1,5–2 мес, далее уменьшение дозы методом урежения его введения
  - Длительность лечения – не менее 8 мес.
- **При отсутствии эффекта или признаков активности**
  - курантил + аспирин длительно (до 2–3 лет)
  - ингибиторы АПФ
  - симптоматические средства, подготовка к гемодиализу

Мембранозный гломерулонефрит

(мембранозная нефропатия)

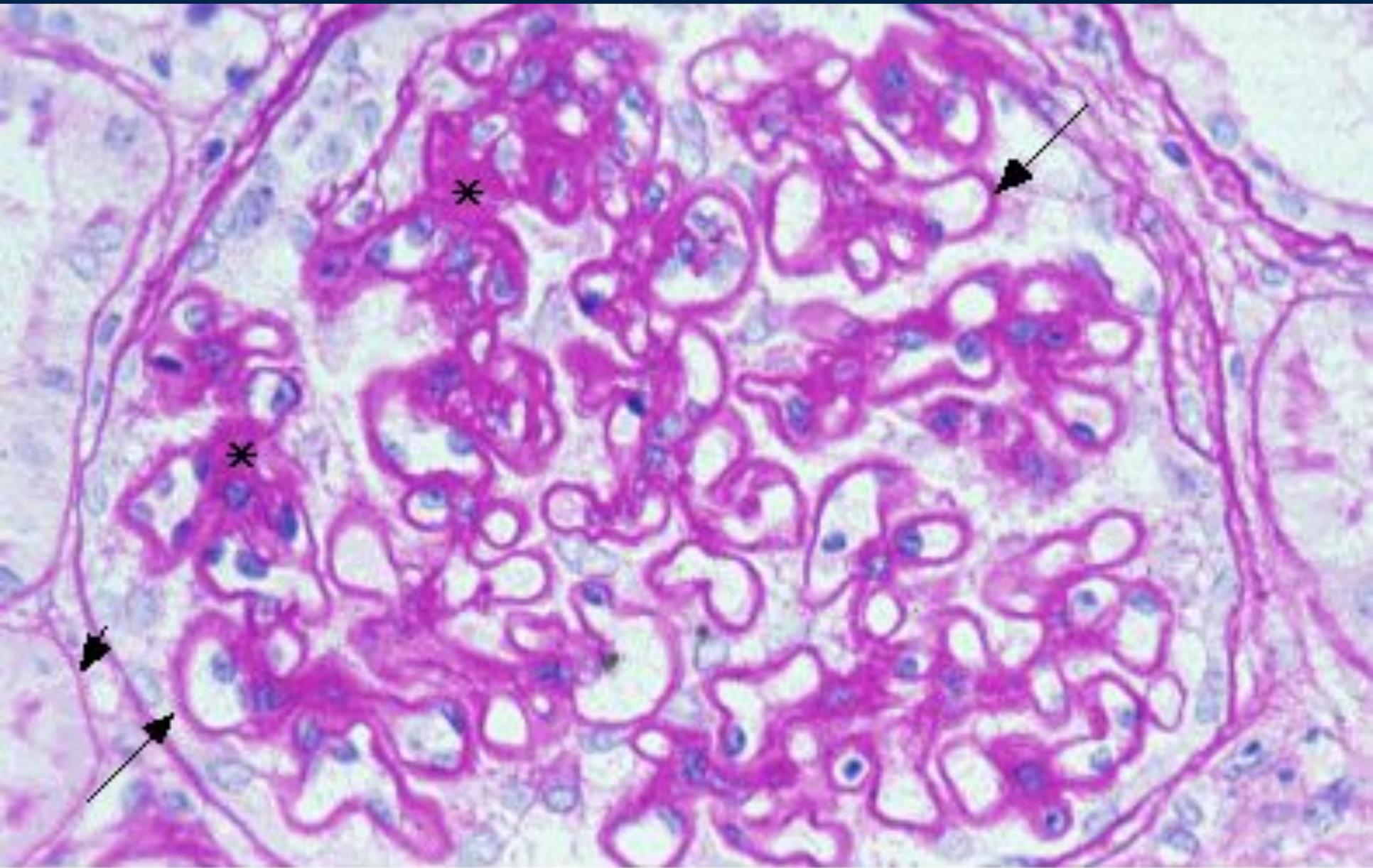
*С. Боровой, 2003*

Больной М., 42 лет, обратился к врачу из-за внезапно развившихся отеков. Раньше считал себя здоровым, каких-либо анамнестических указаний на хроническую нефропатию не нашлось. При осмотре: массивные отеки ног и поясницы. Одышки нет. АД 135/80 мм рт. ст.

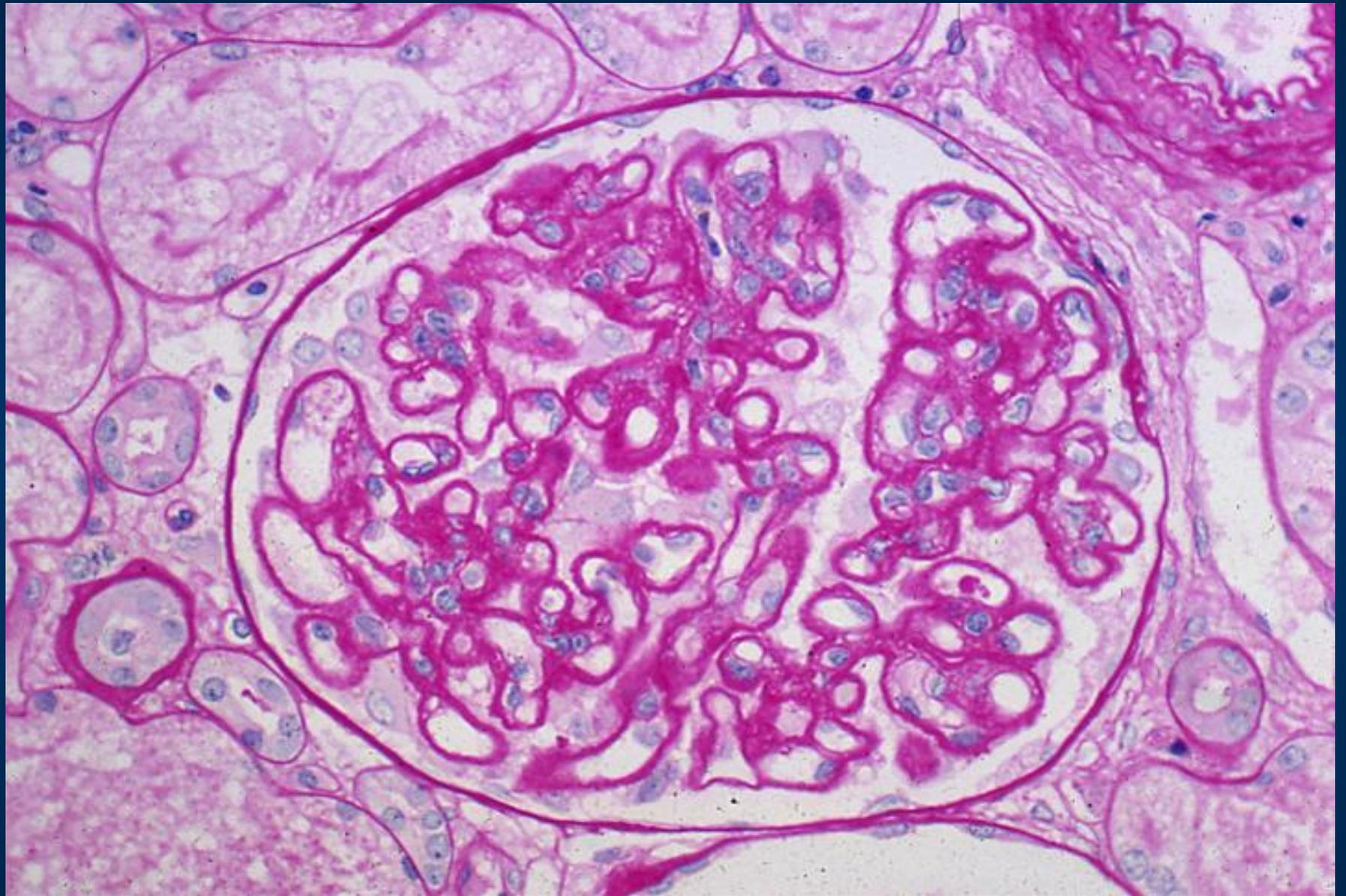
Лабораторные данные: креатинин сыворотки крови 0,11 ммоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л, общий белок 49 г/л, альбумин 17 г/л.

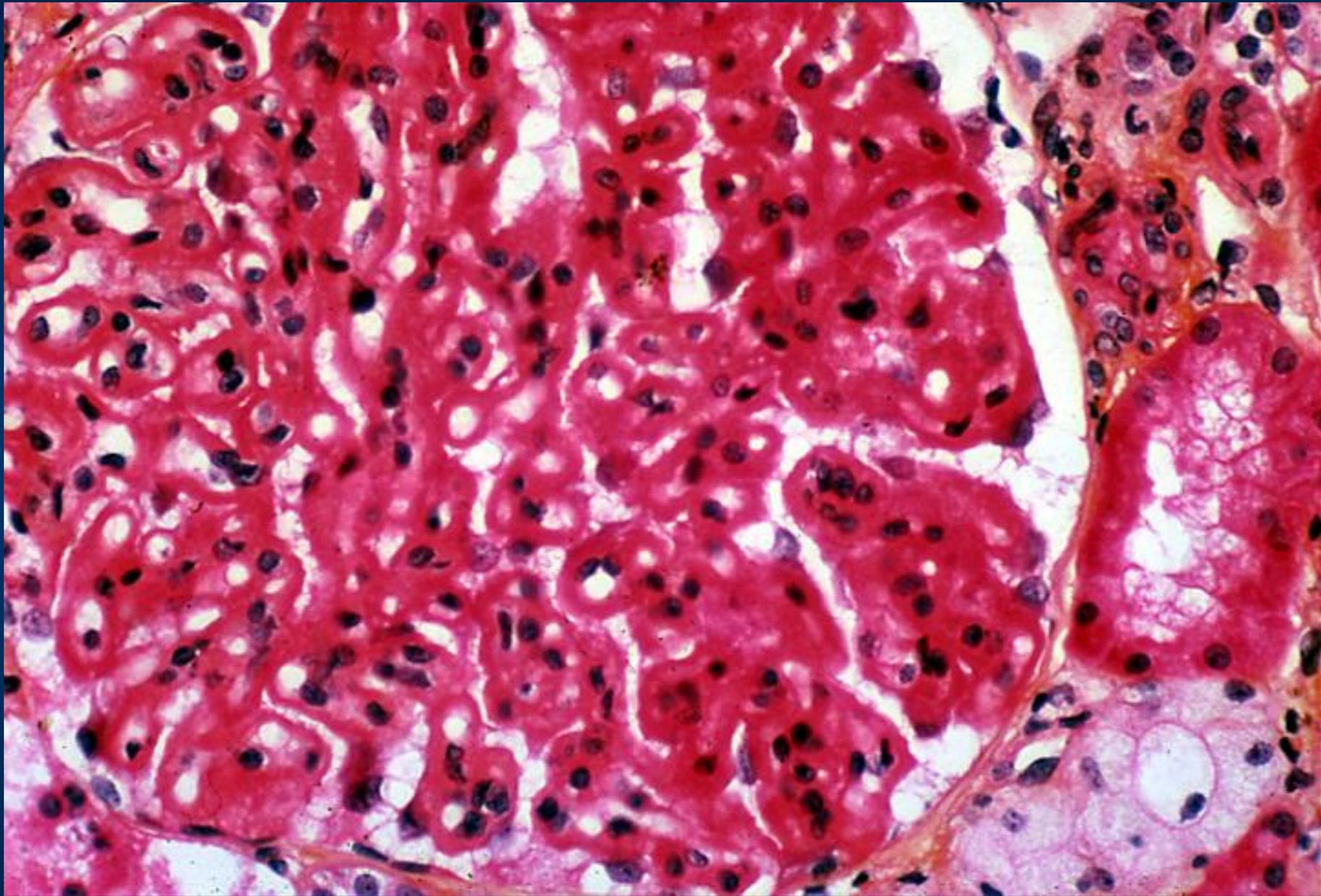
Протеинурия 6,8 г/л. Осадок мочи: эритроцитов 1-3 в п. зр., лейкоцитов 4-6 в п. зр., редкие гиалиновые цилиндры, овальные жировые тельца.

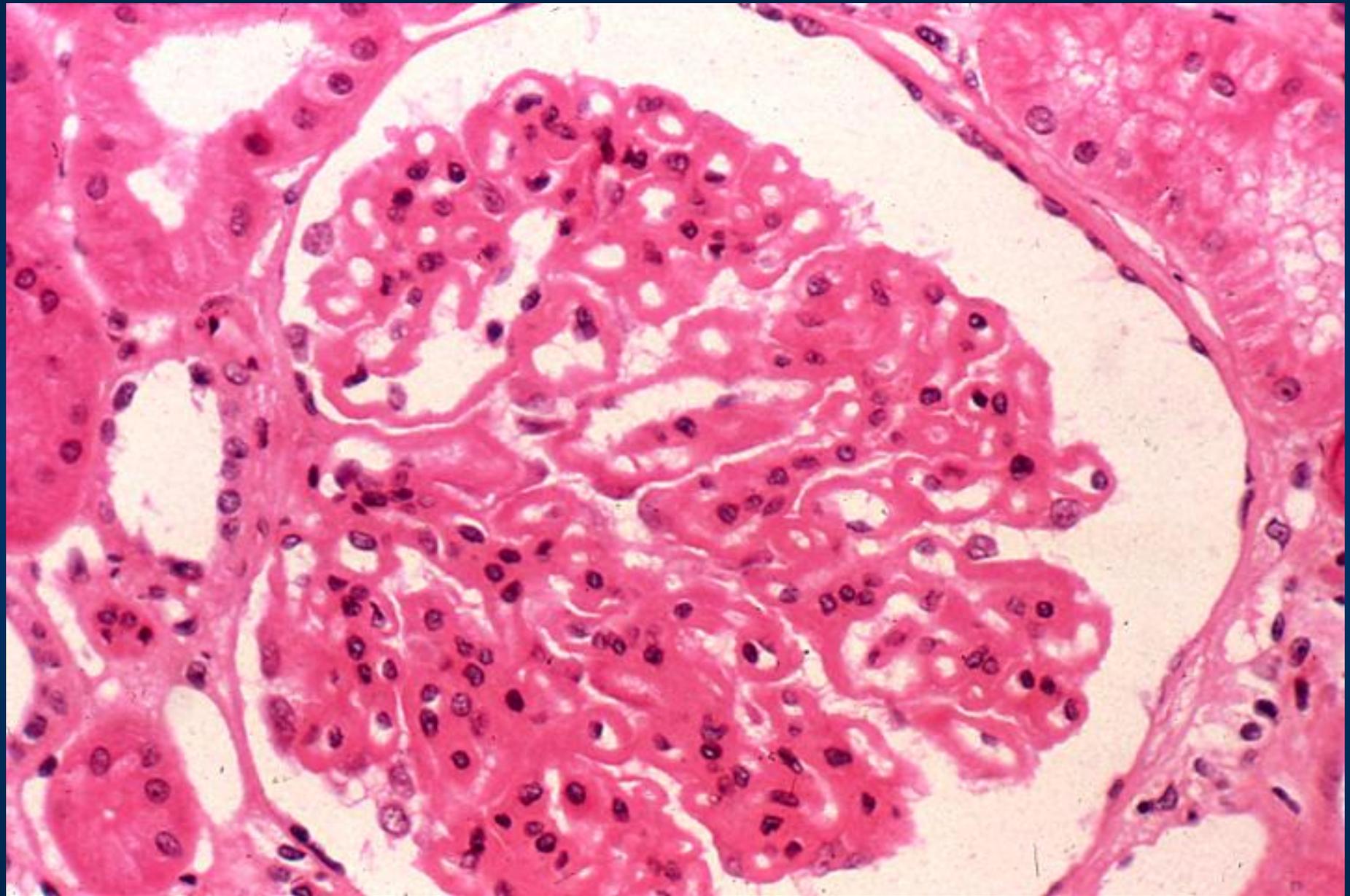
Диагноз: Первичная мембранозная нефропатия, нефротический синдром при сохраненной функции почек.

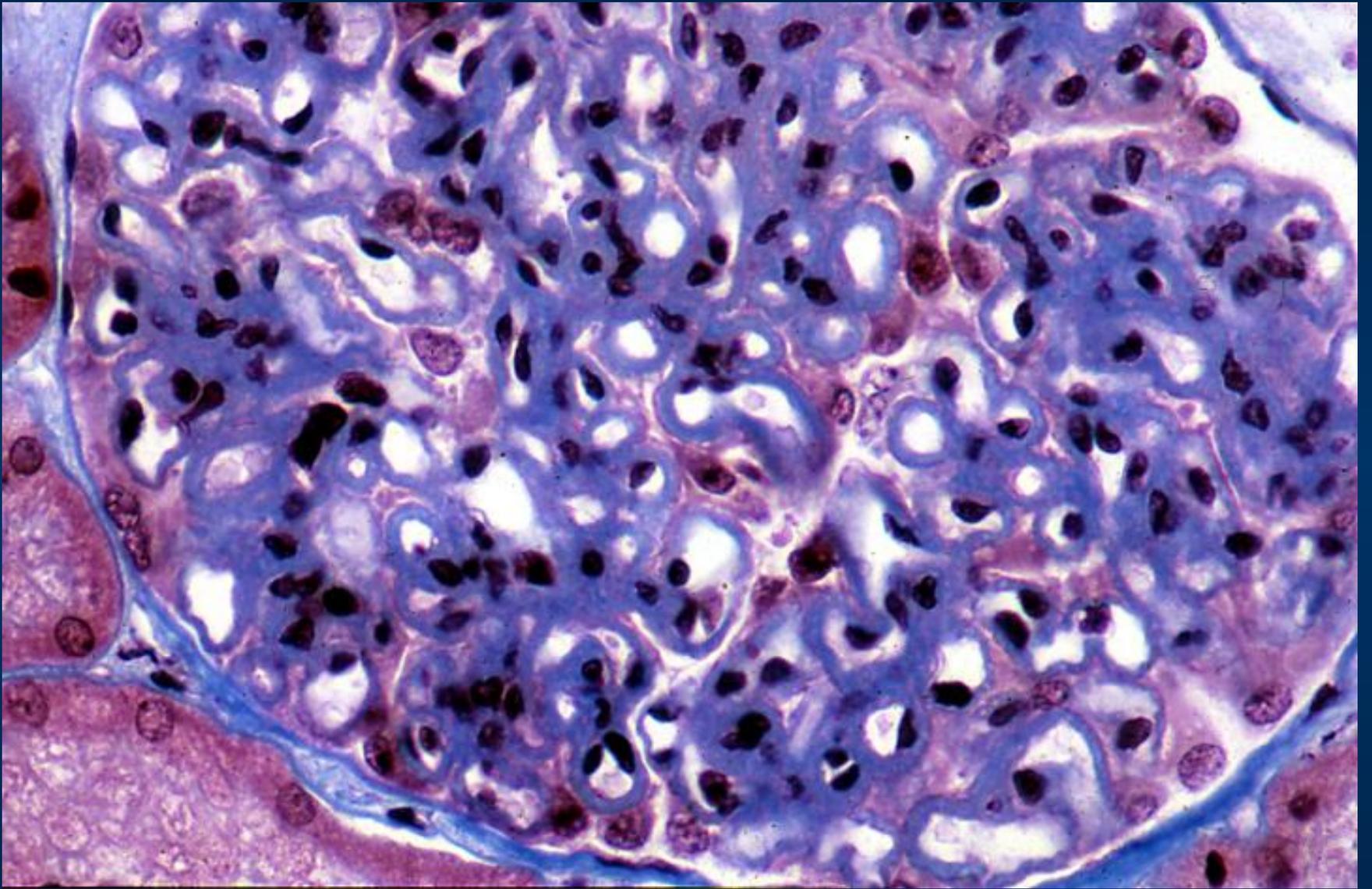


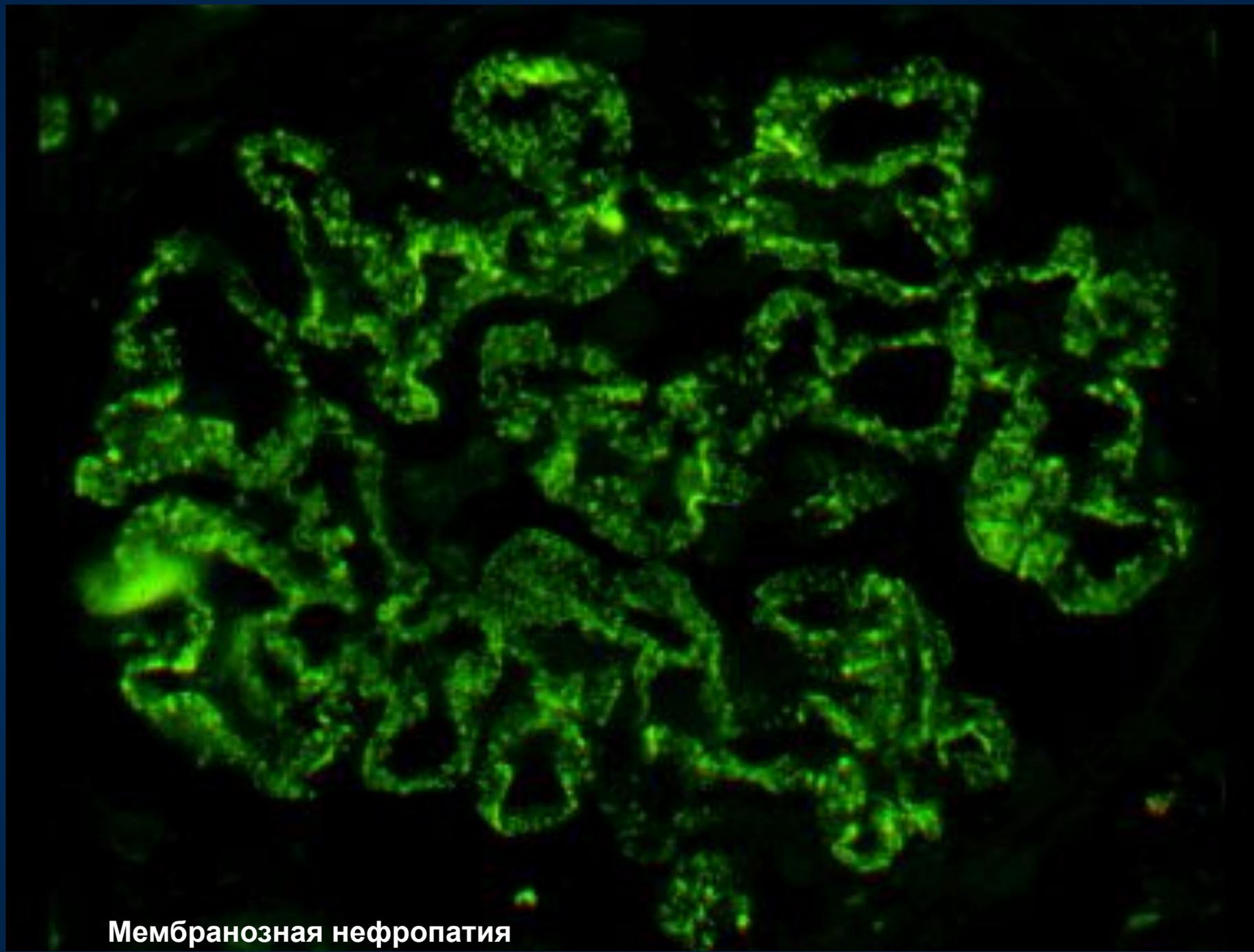
Мембранозная нефропатия



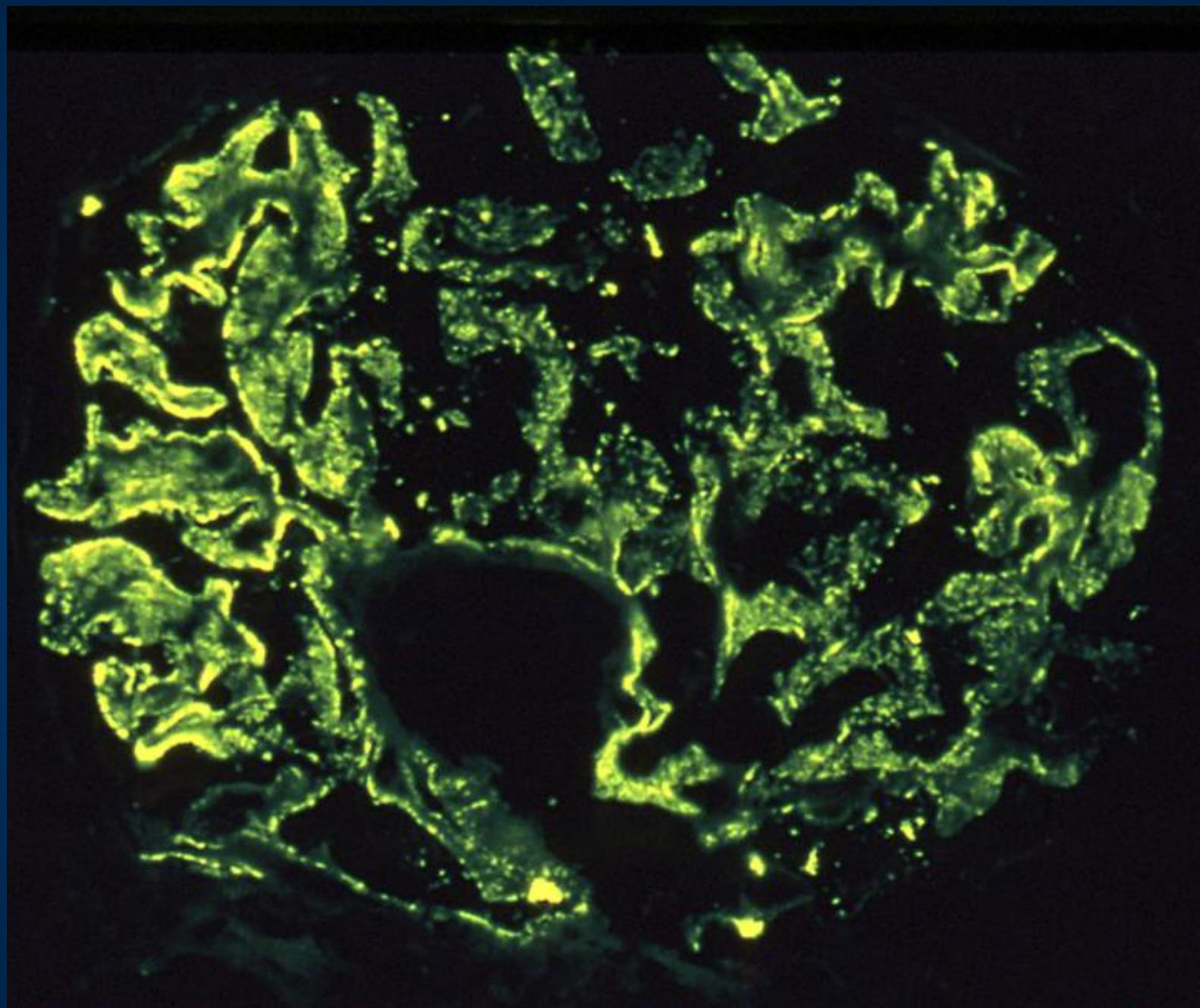


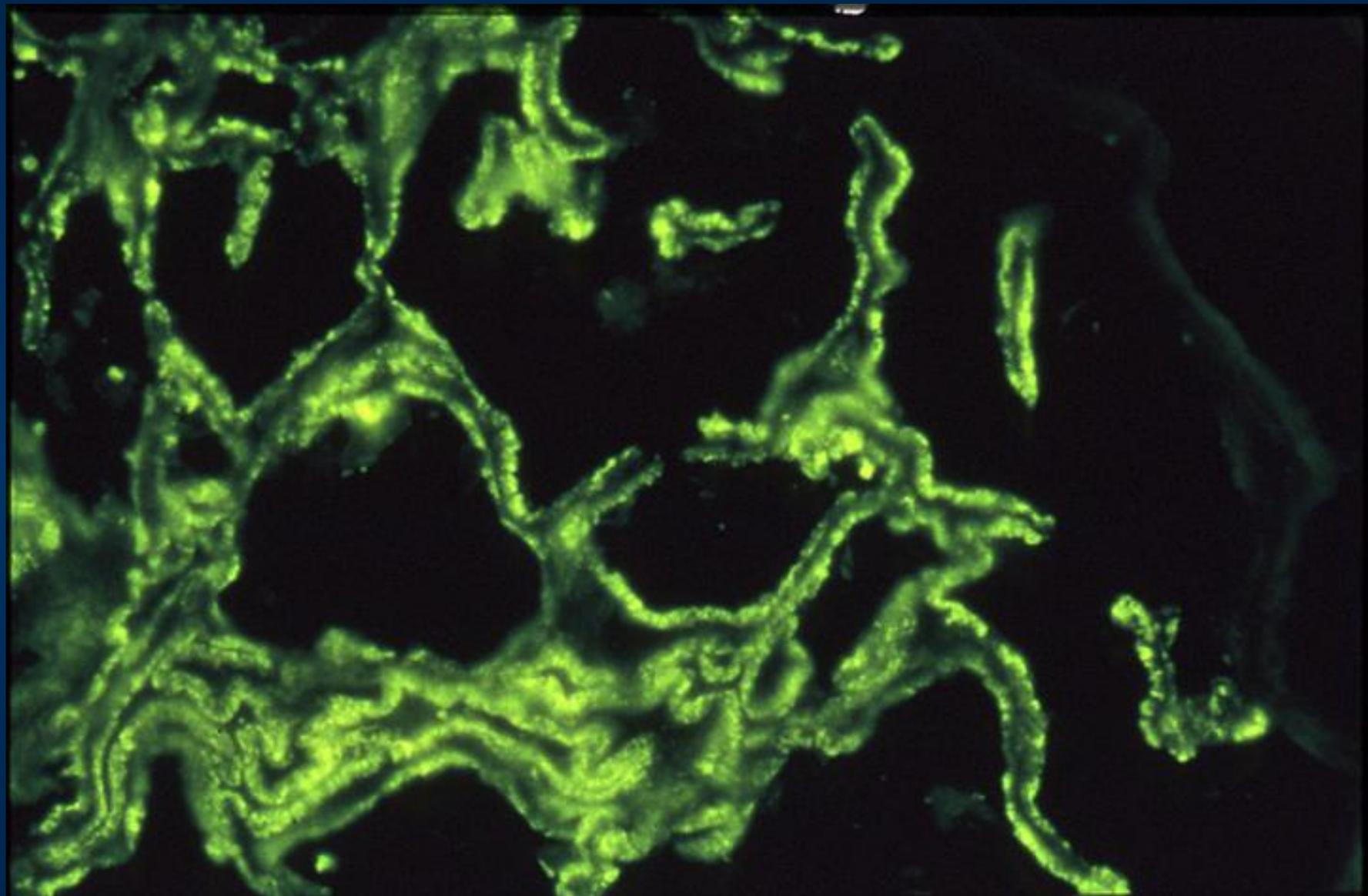






**Мембранозная нефропатия**





# МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

**Синонимы:** –

- мембранозная нефропатия
- мембранозная гломерулопатия
- мембранозная нефропатия с субэпителиальными депозитами
- гломерулонефрит
- экстрамембранозный нефрит

## Морфологический критерий

субэпителиальные отложения  
иммунных комплексов

+

мембранозная  
трансформация

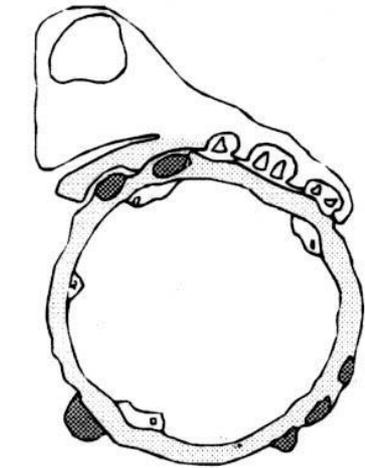
**Гистологические  
стадии:**

- 1) субэпителиальные депозиты без шипов ("зипы" и "купола")
- 2) депозиты внутри базальной мембраны
- 3) толстая мембрана с резорбированными депозитами ("изъеденная мембрана", подобно швейцарскому сыру)

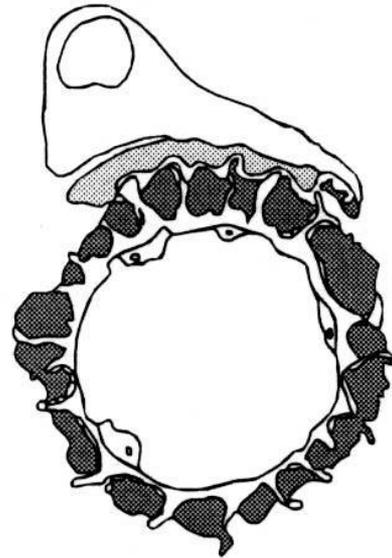
**Морфологический признак активности**

- мелкие субэпителиальные депозиты

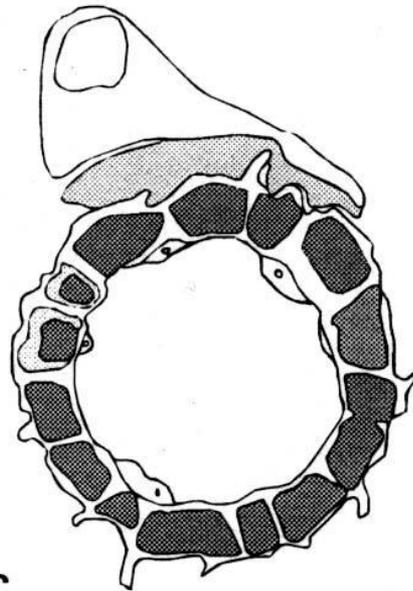
## Эволюция изменений ГБМ при мембранозной нефропатии



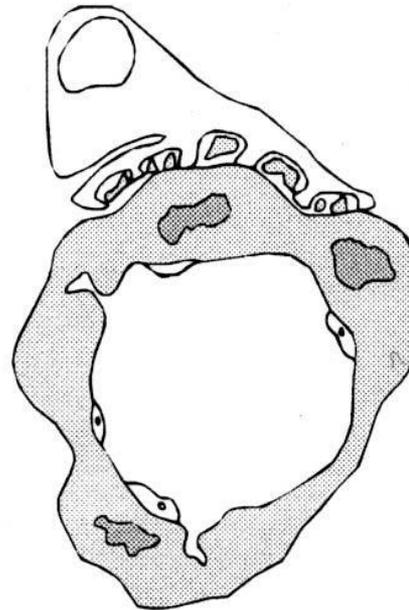
A



B



C



D

A. Мелкие  
субэпителиальные  
депозиты (IgG)

B. «Шипы»

C. «Купола»

D. Резорбция иммунных  
депозитов

*Churg et al., 1995*

## Эволюция изменений ГБМ при мембранозной нефропатии

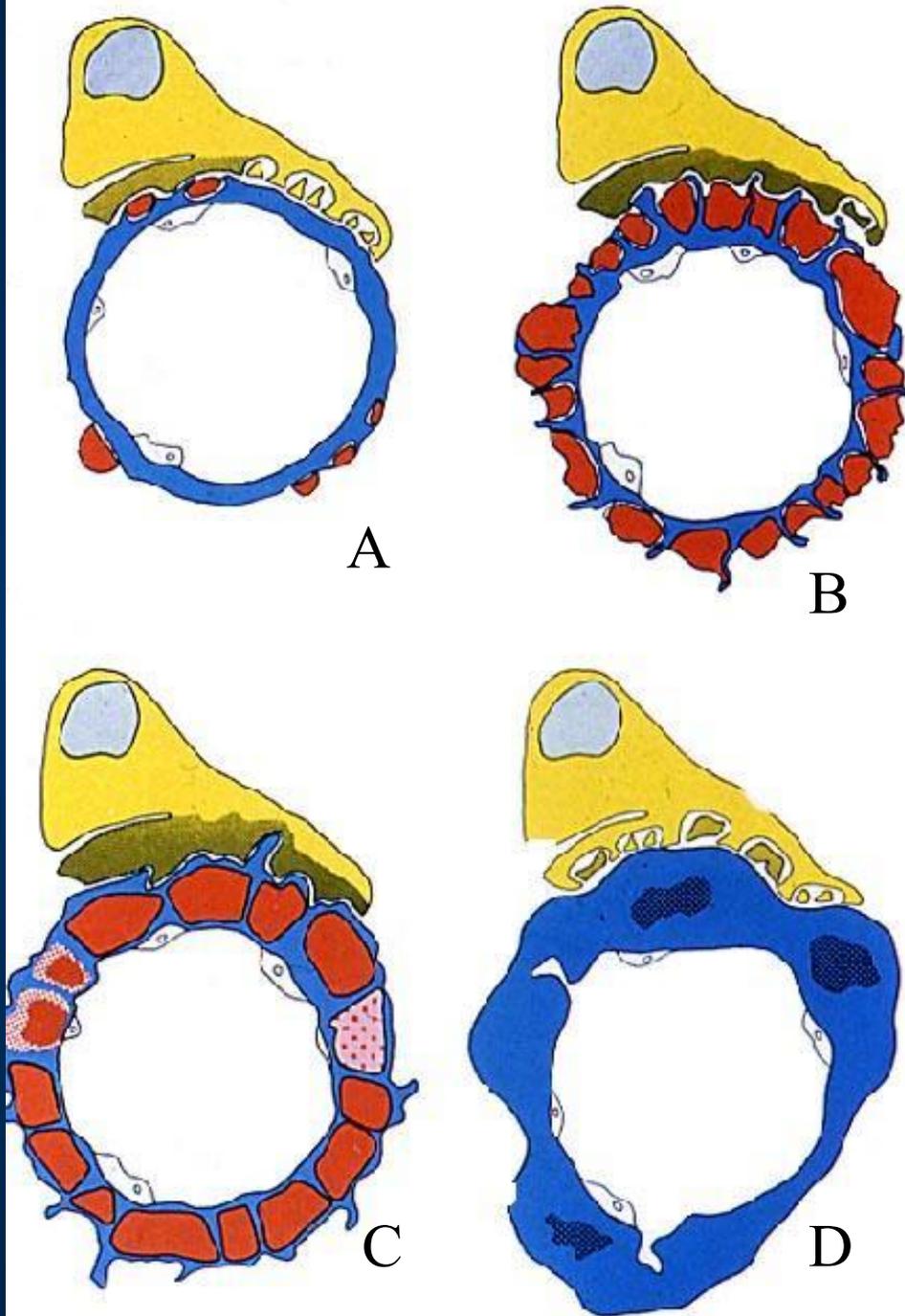
А. Мелкие  
субэпителиальные  
депозиты (IgG)

В. «Шипы»

С. «Купола»

Д. Резорбция иммунных  
депозитов

*Churg et al., 1995*

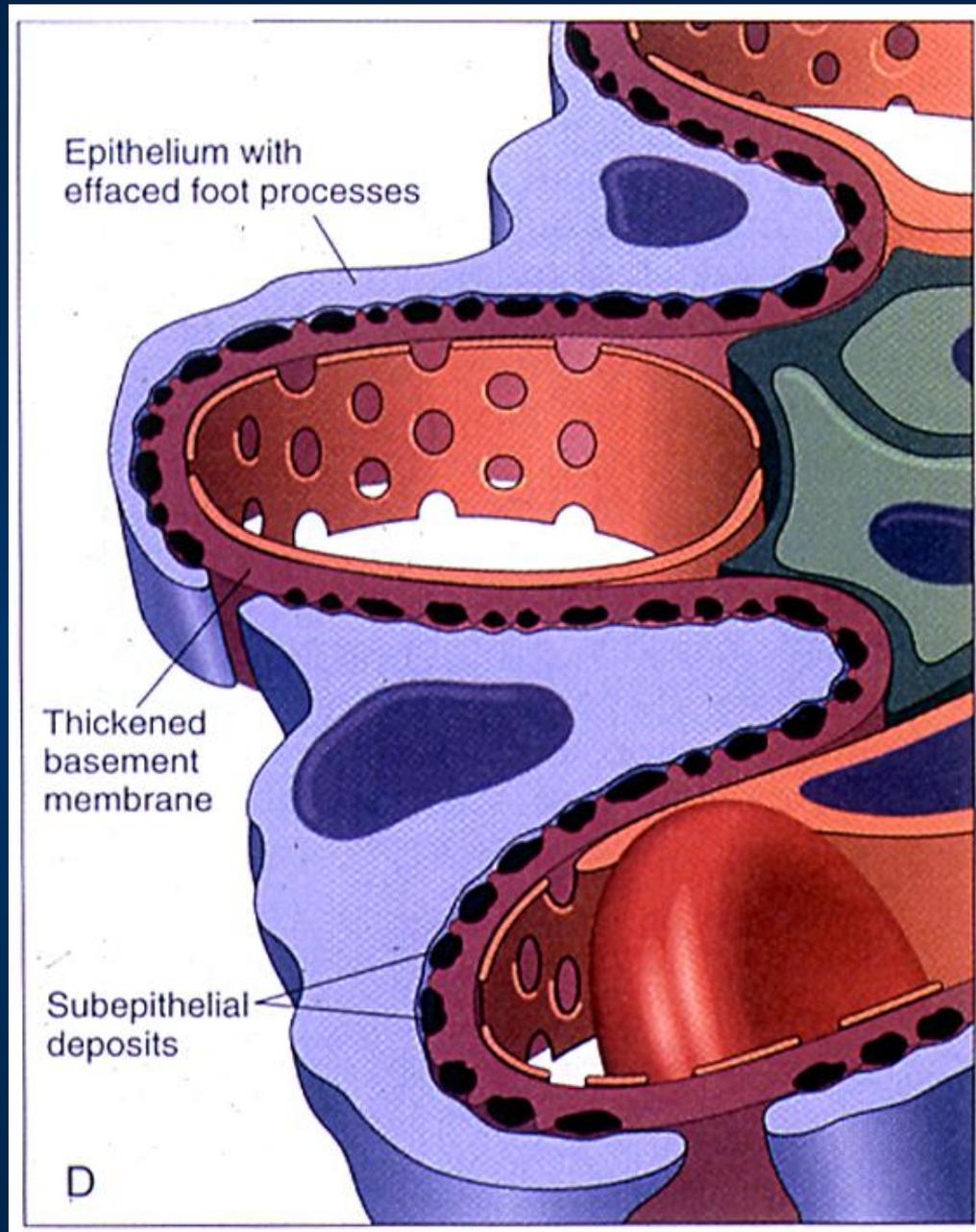


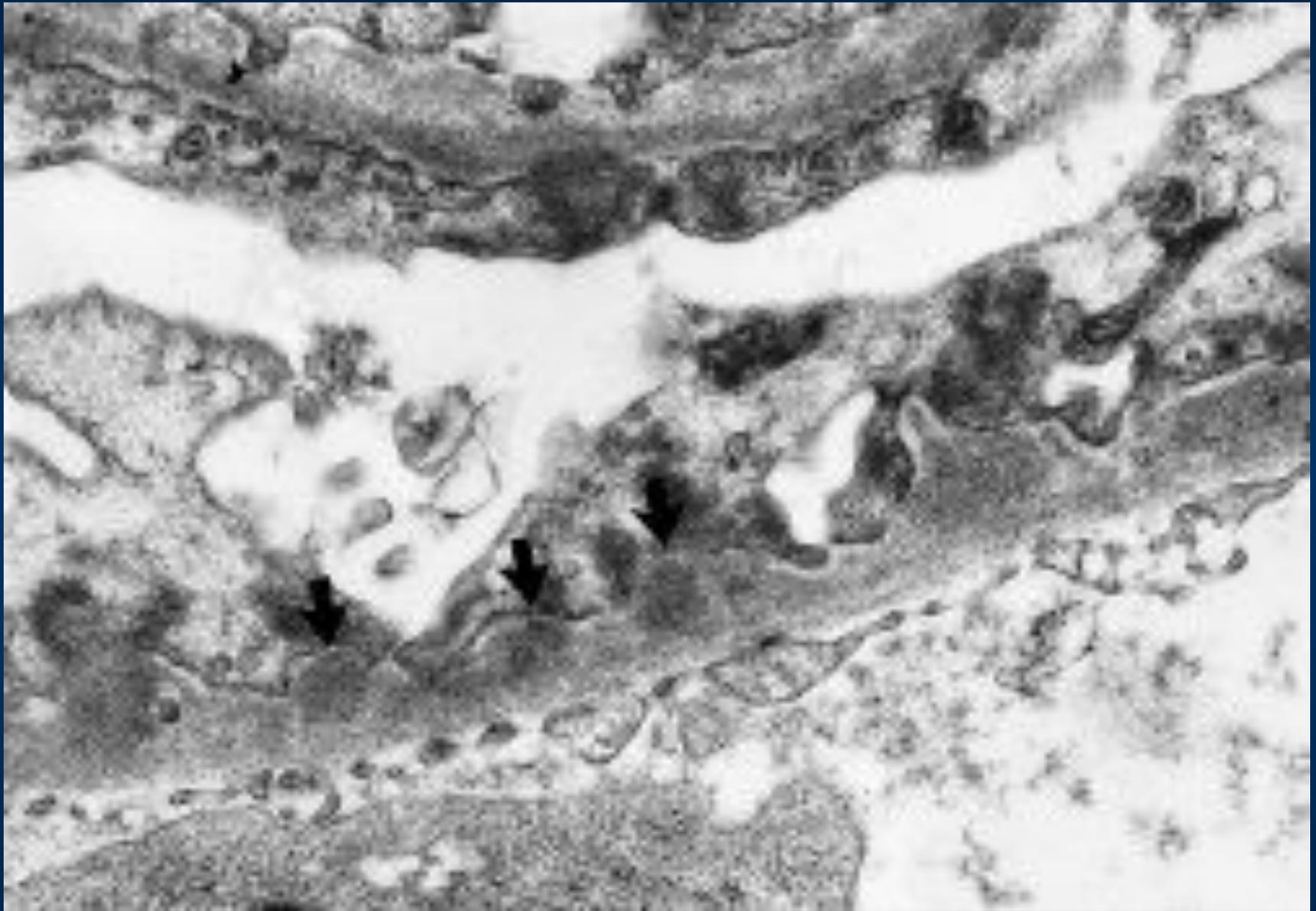
Epithelium with effaced foot processes

Thickened basement membrane

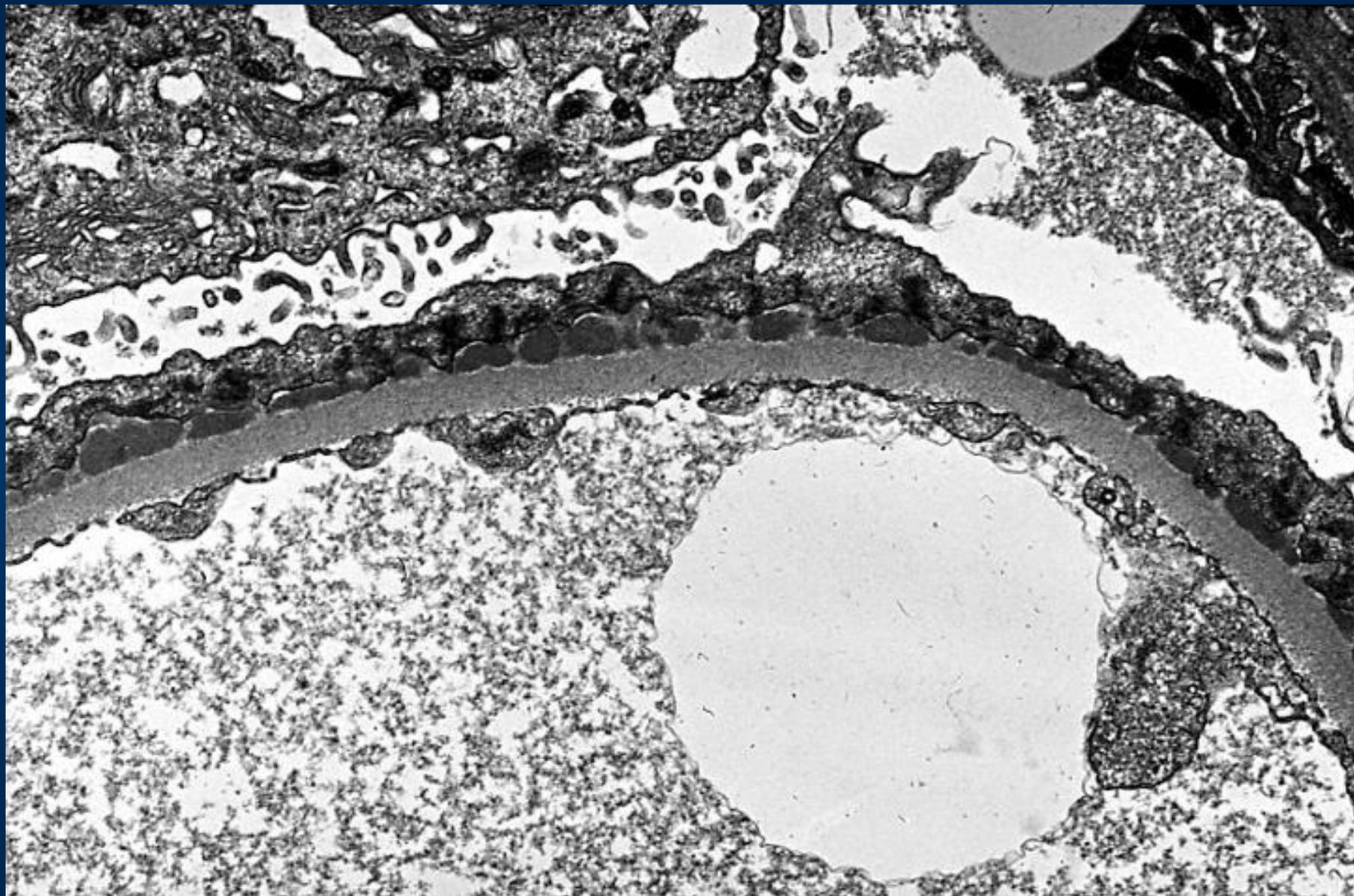
Subepithelial deposits

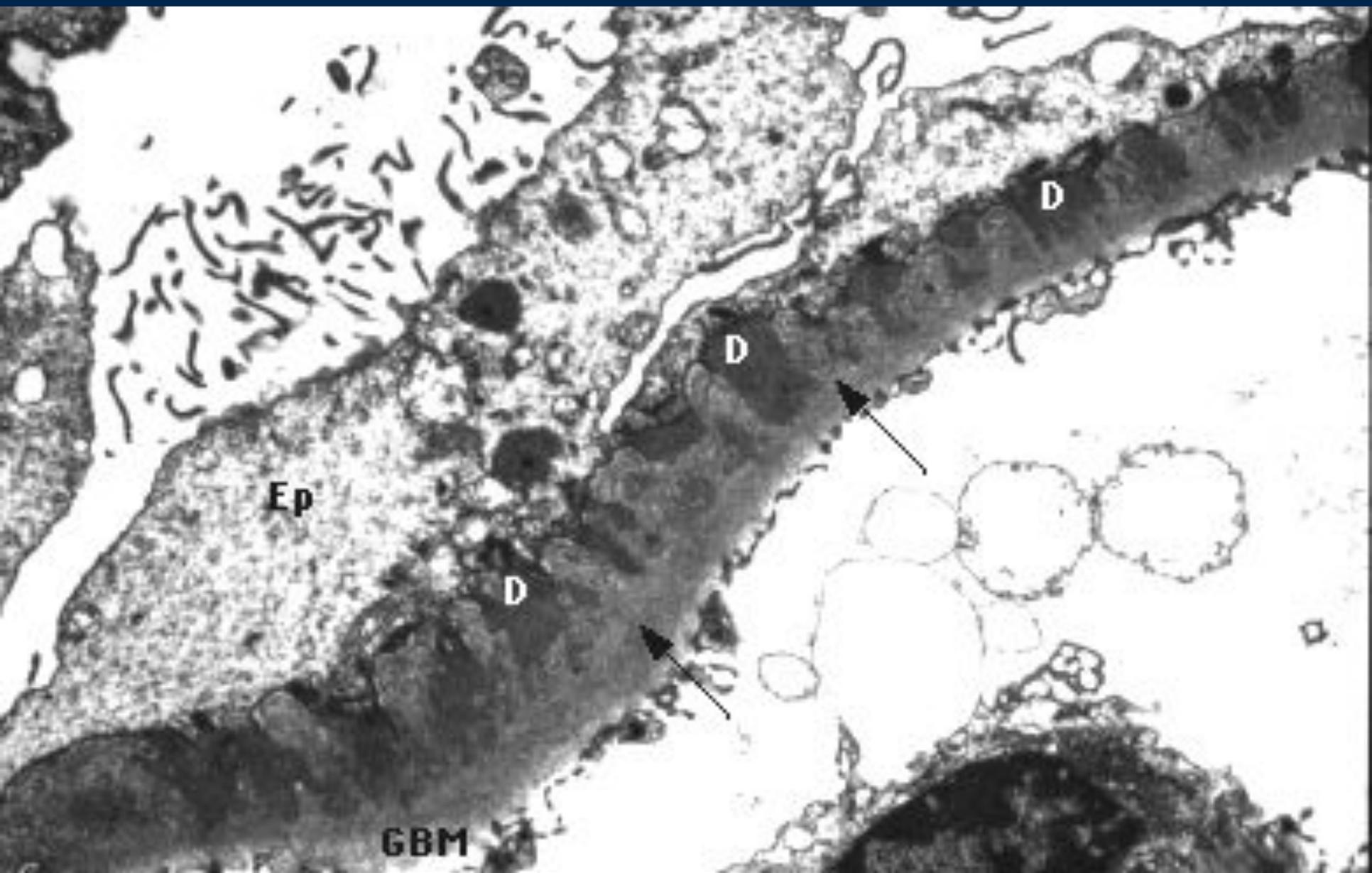
D



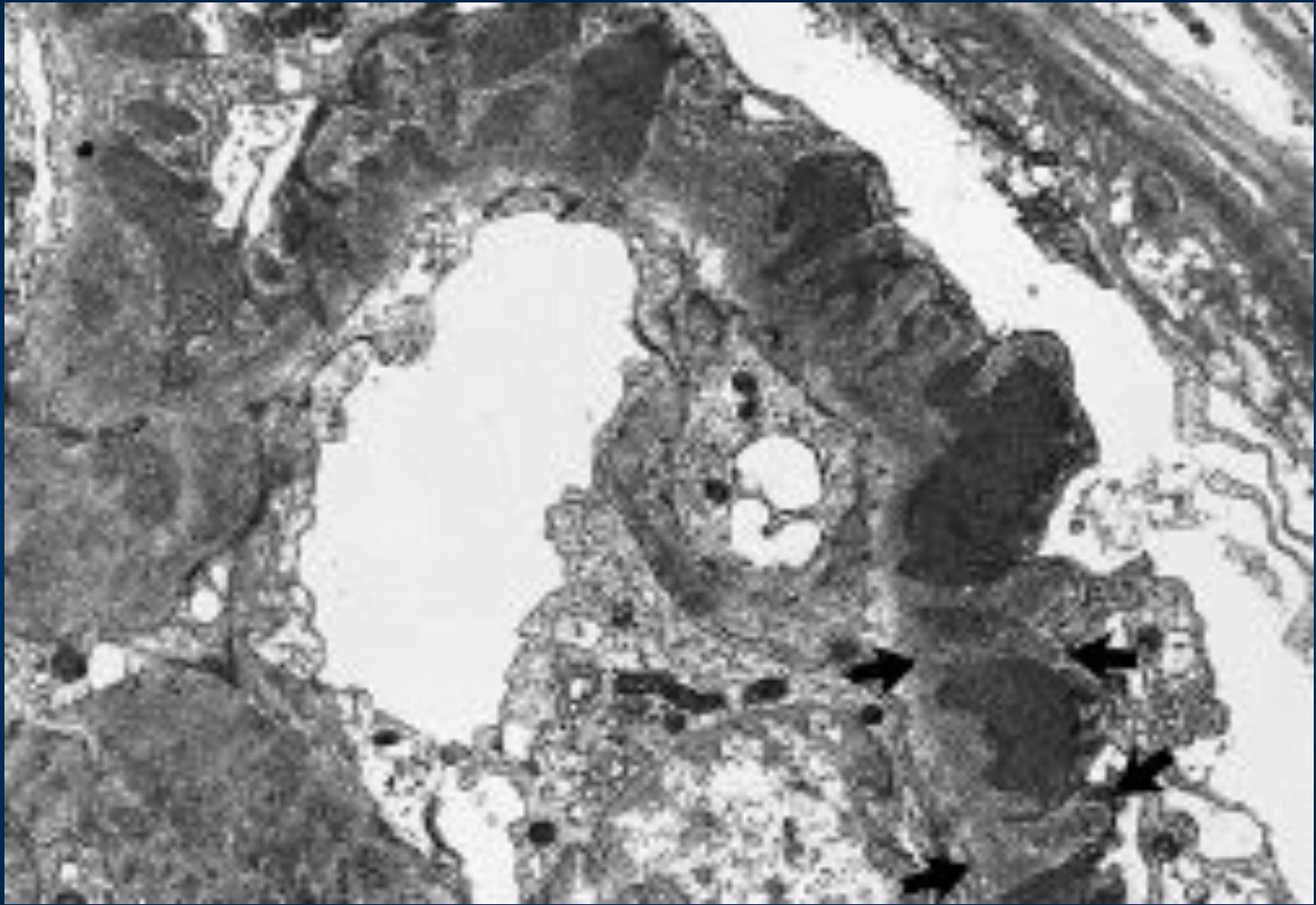


Мембранозная нефропатия, I стадия

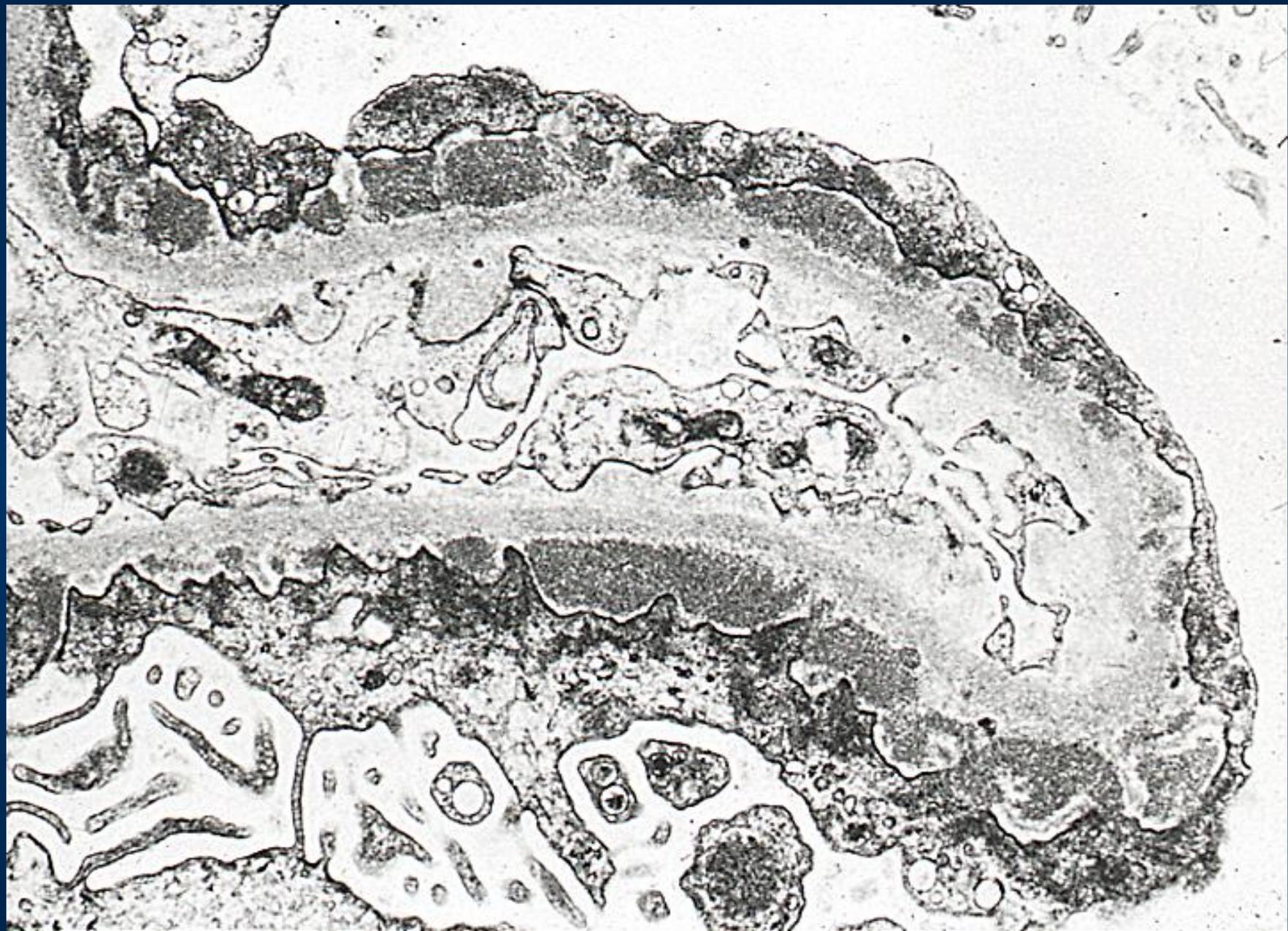




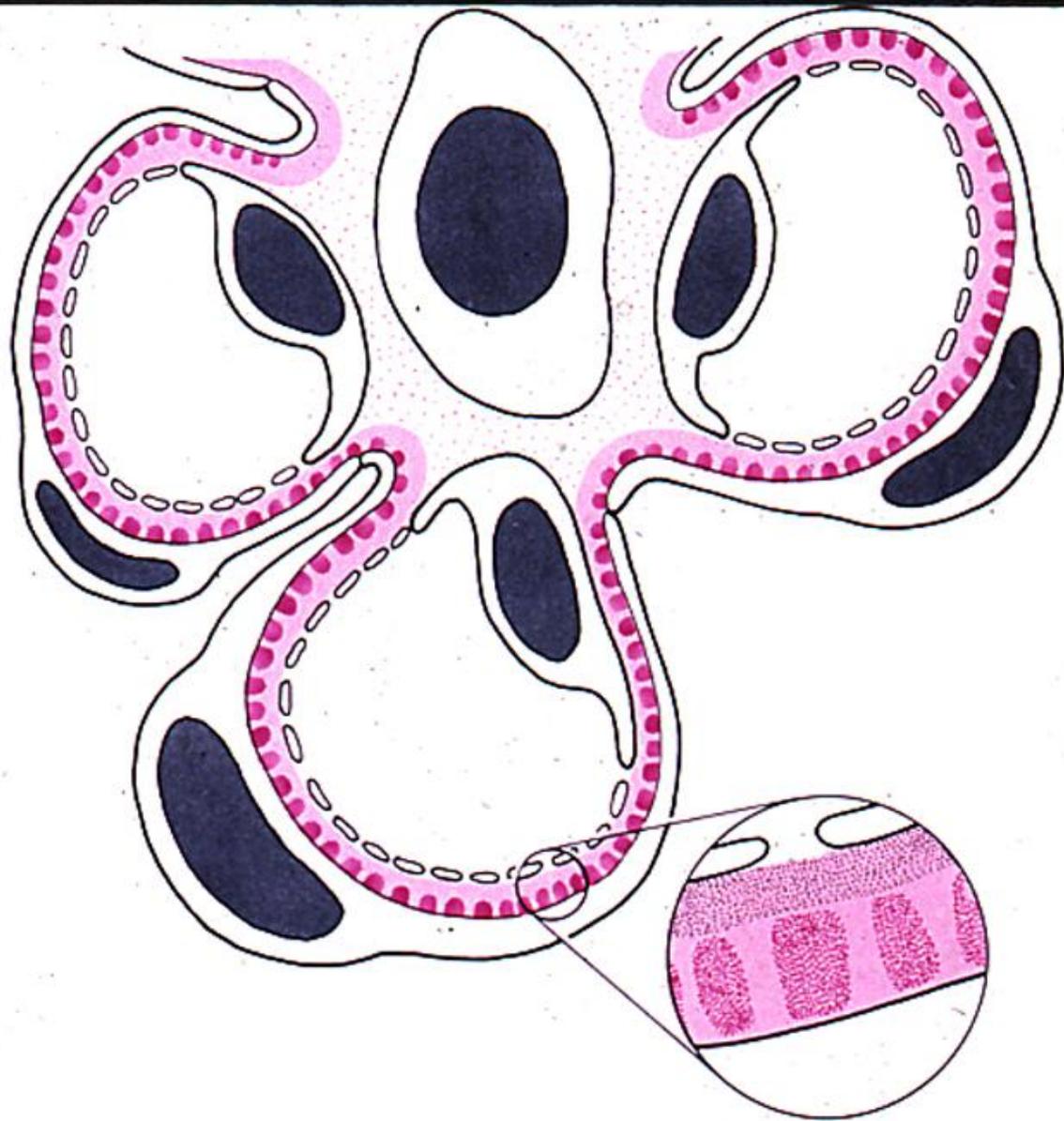
Мембранозная нефропатия

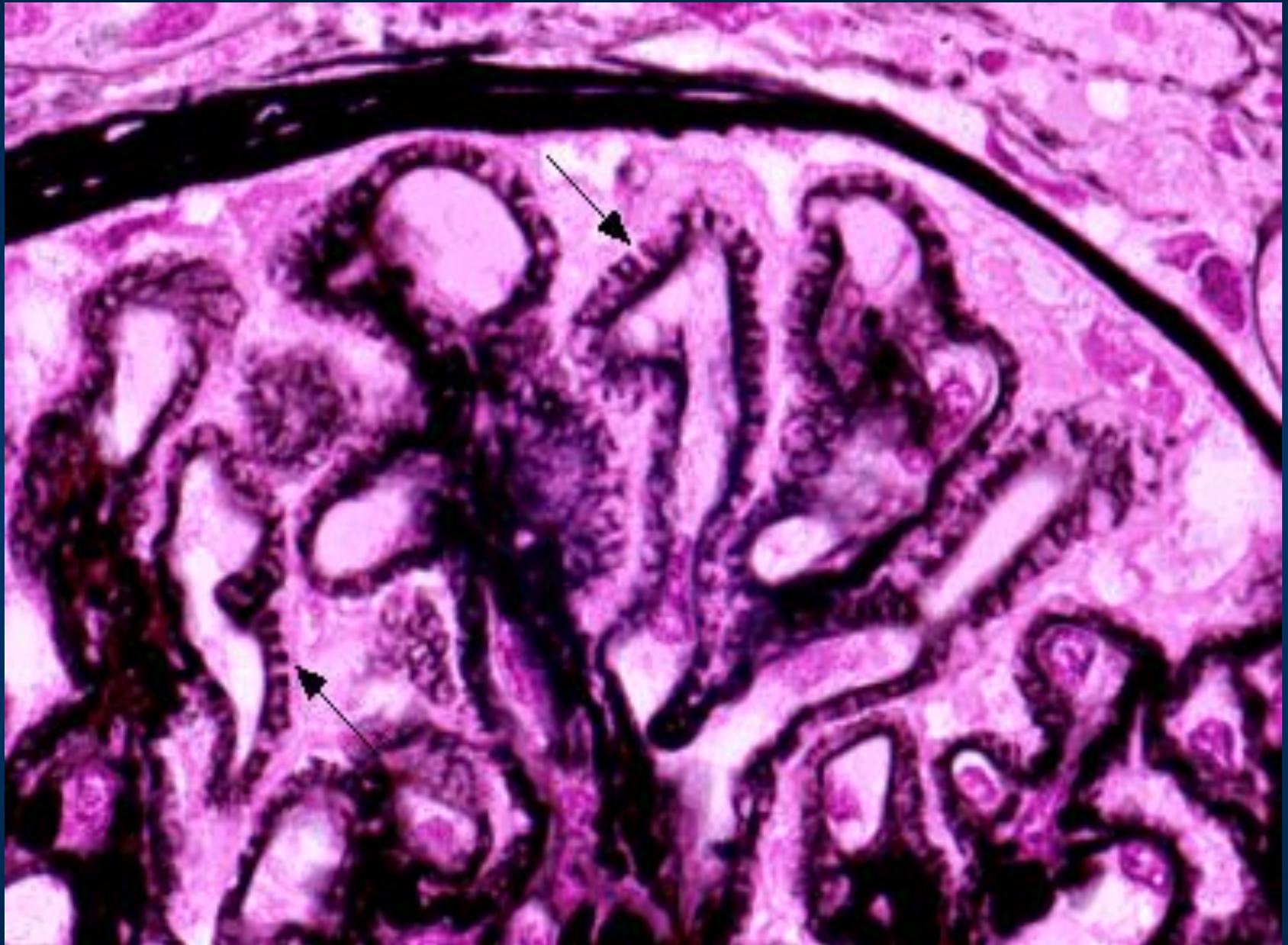


**Мембранозная нефропатия**

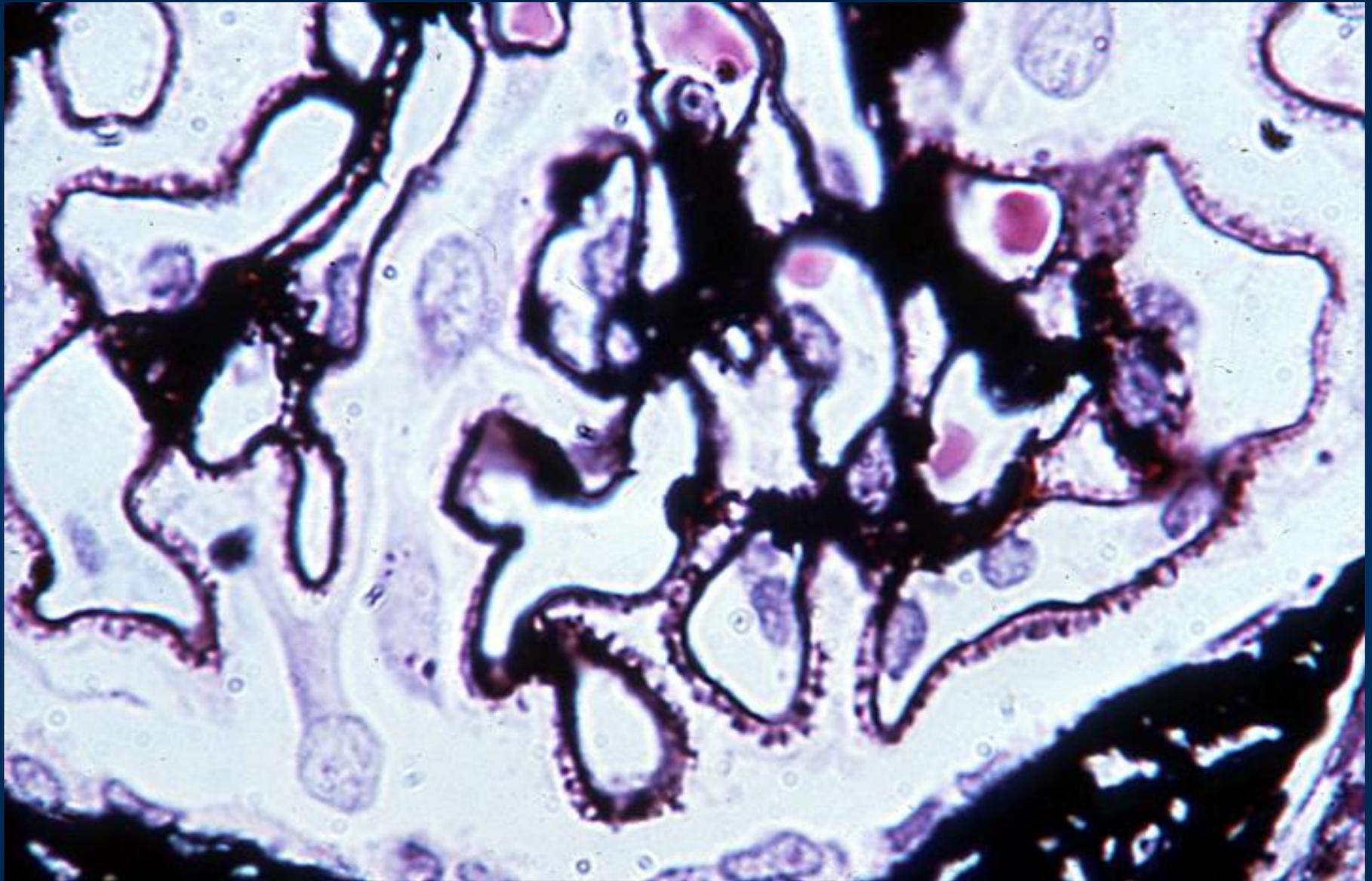


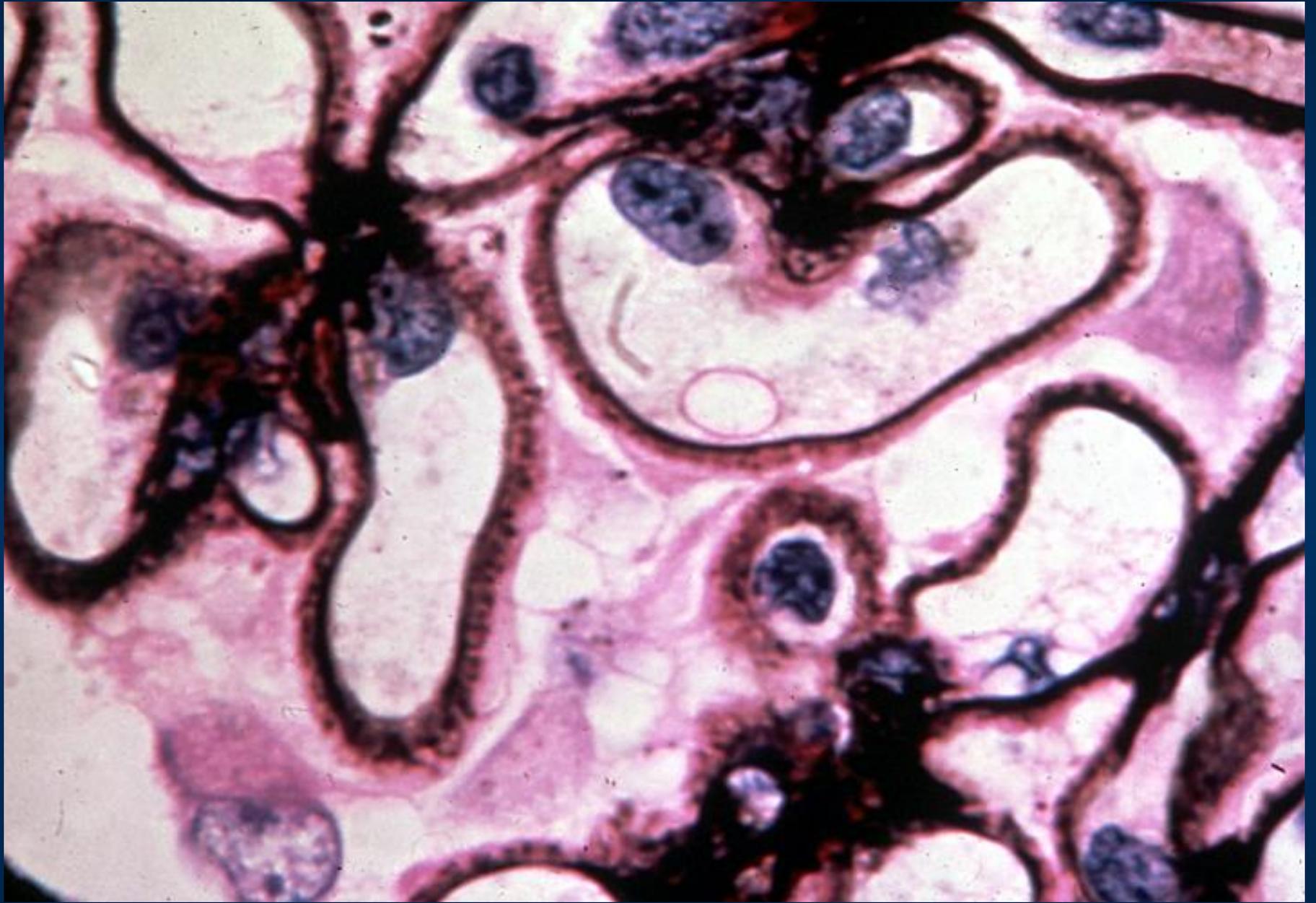
D

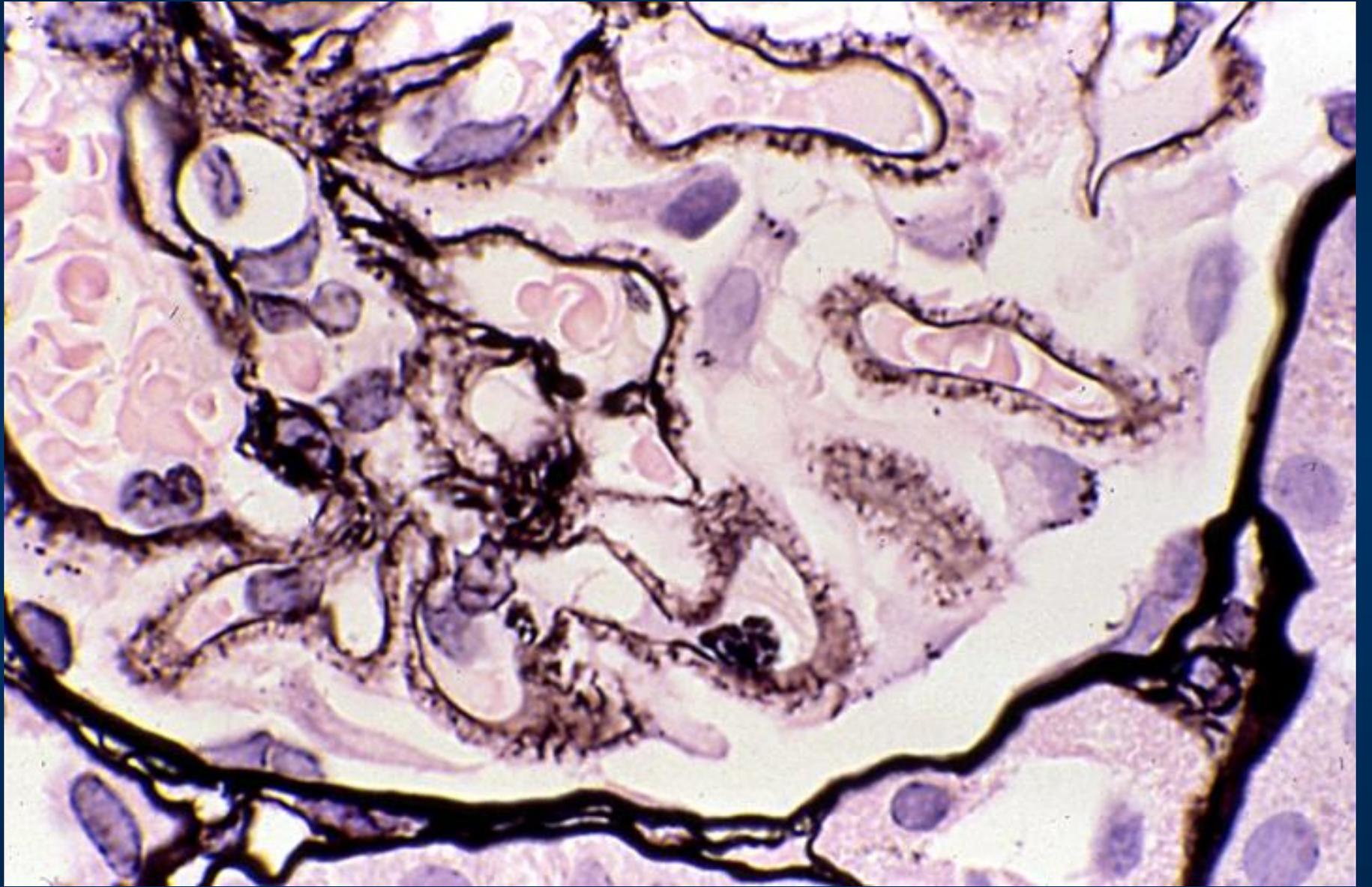


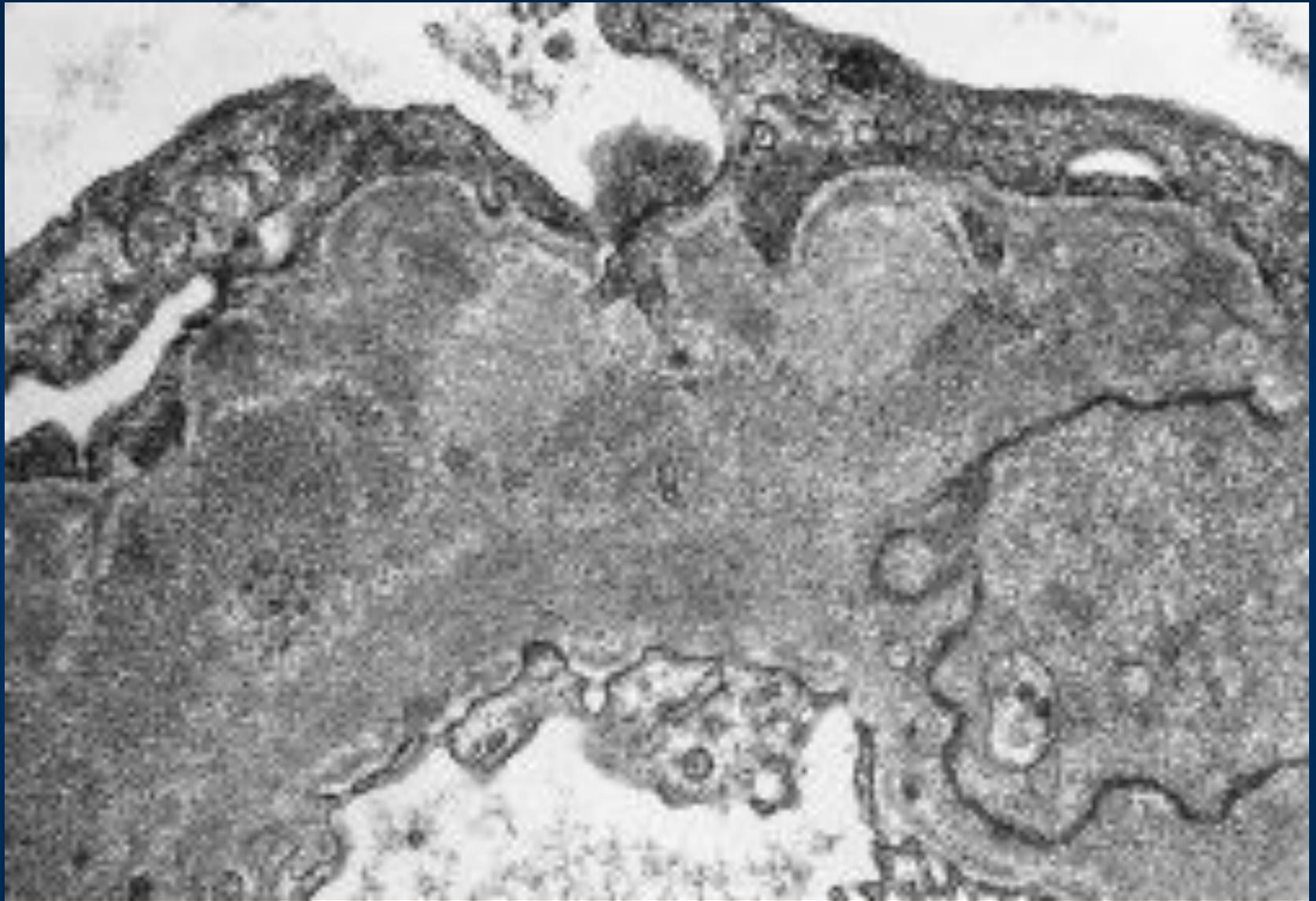


**Мембранозная нефропатия**



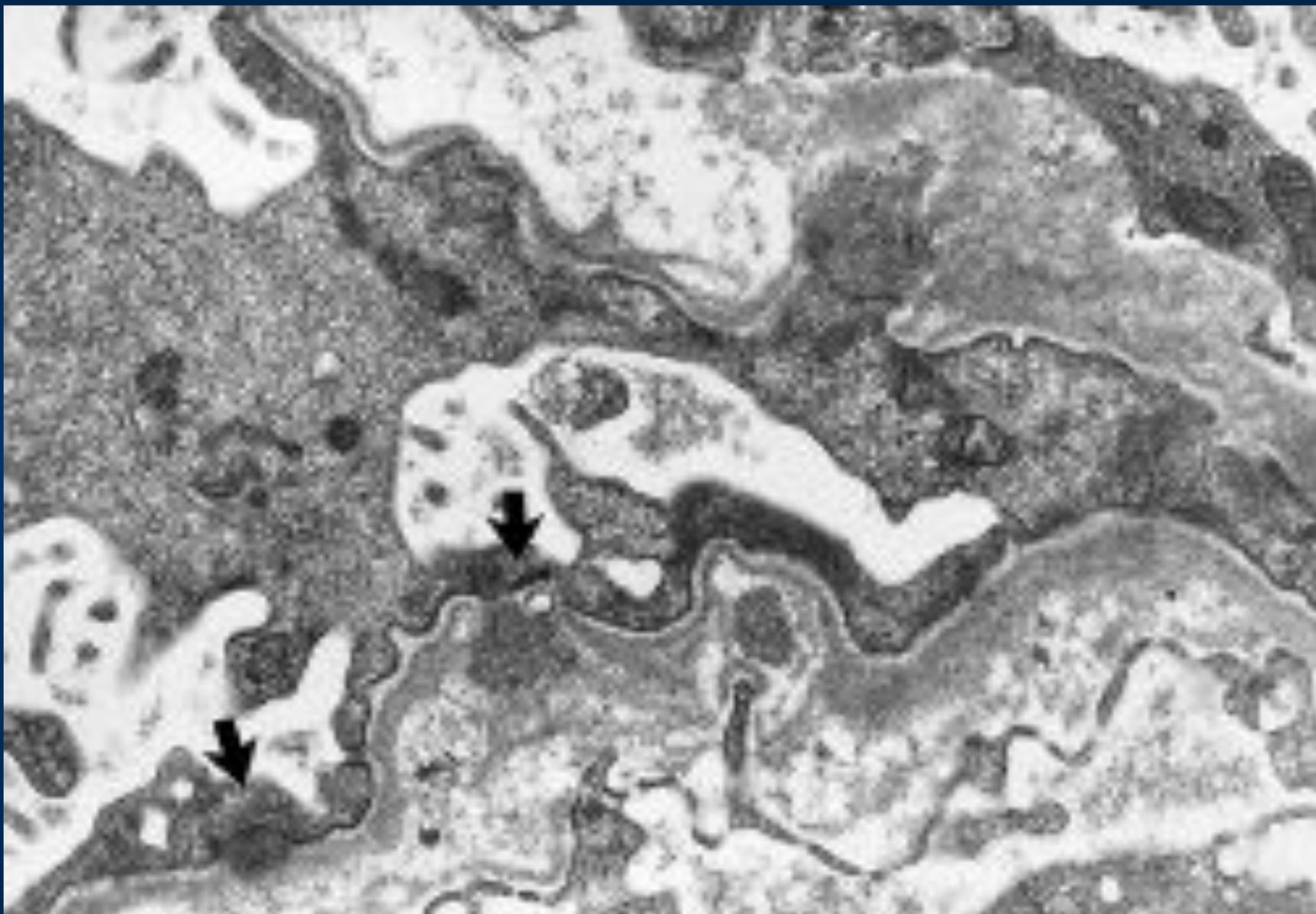




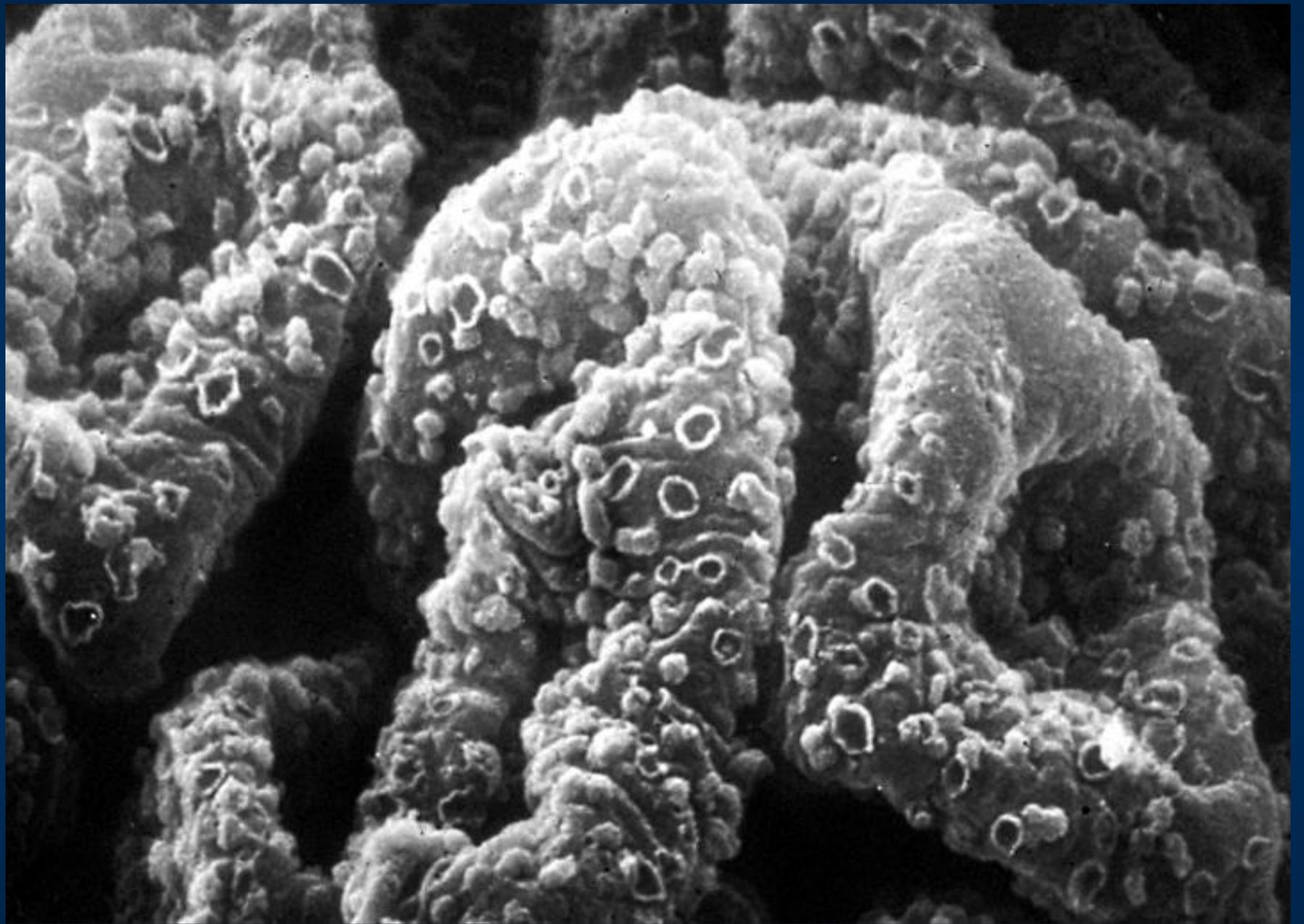


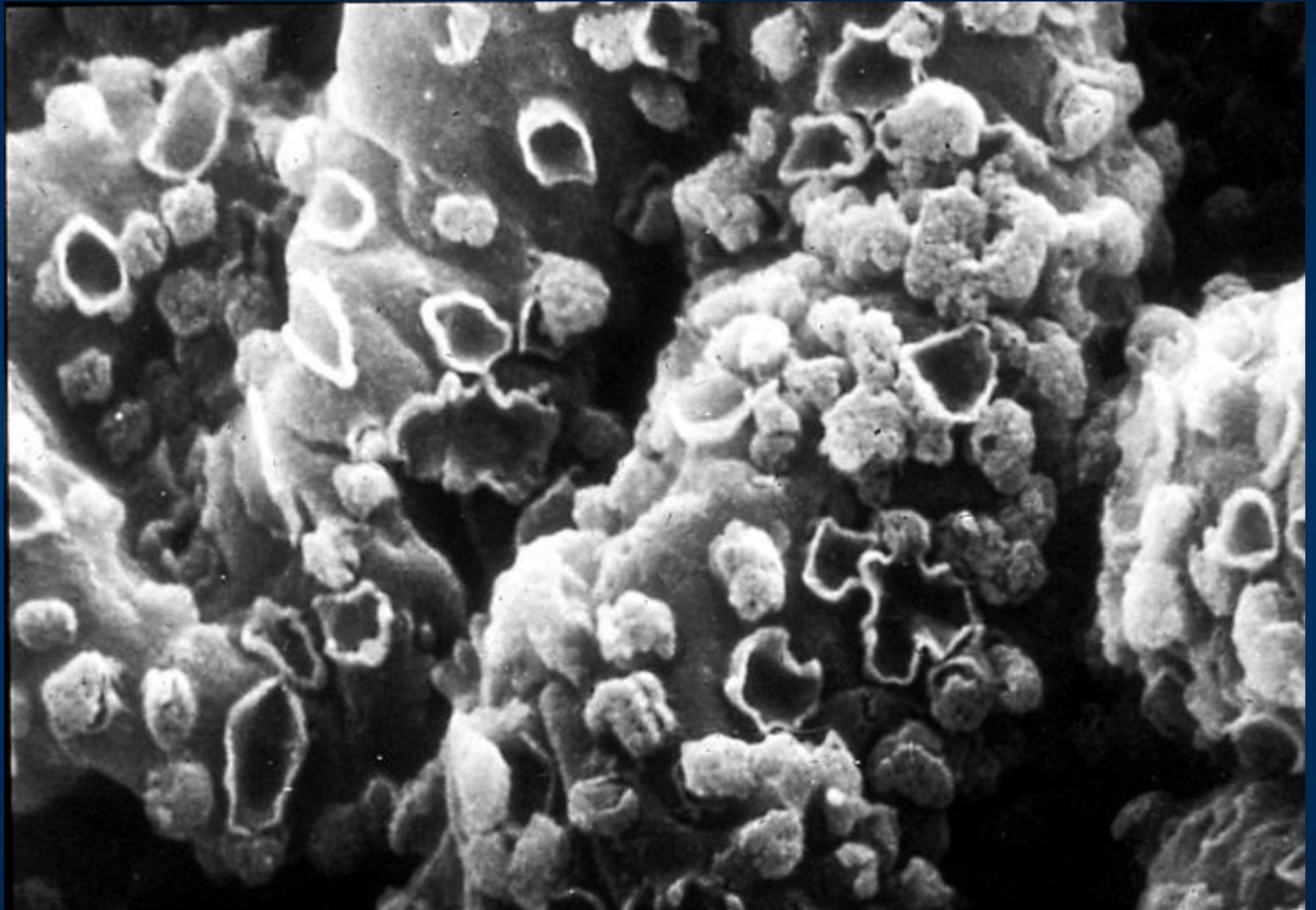
**Мембранозная нефропатия, III стадия**

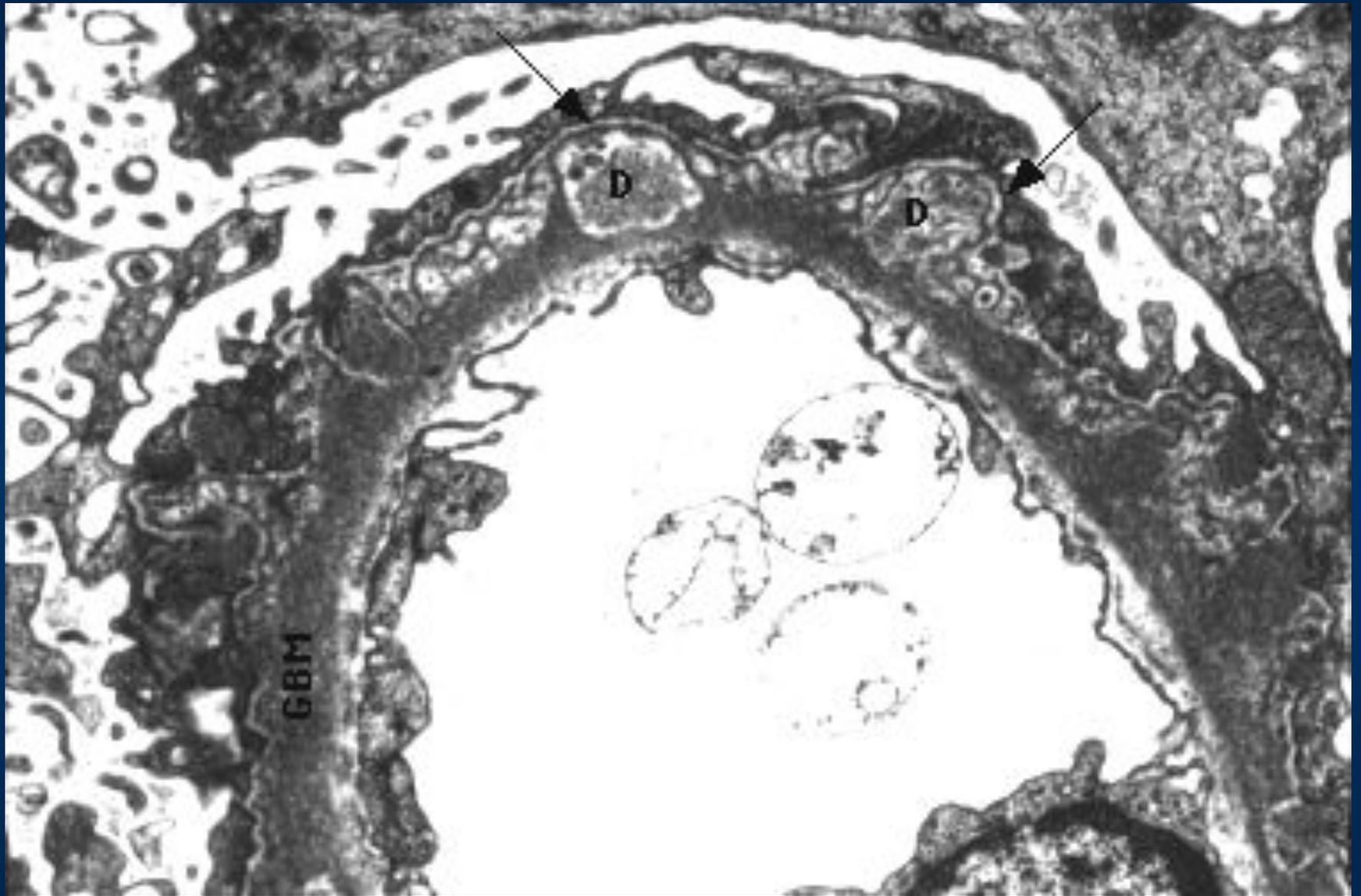




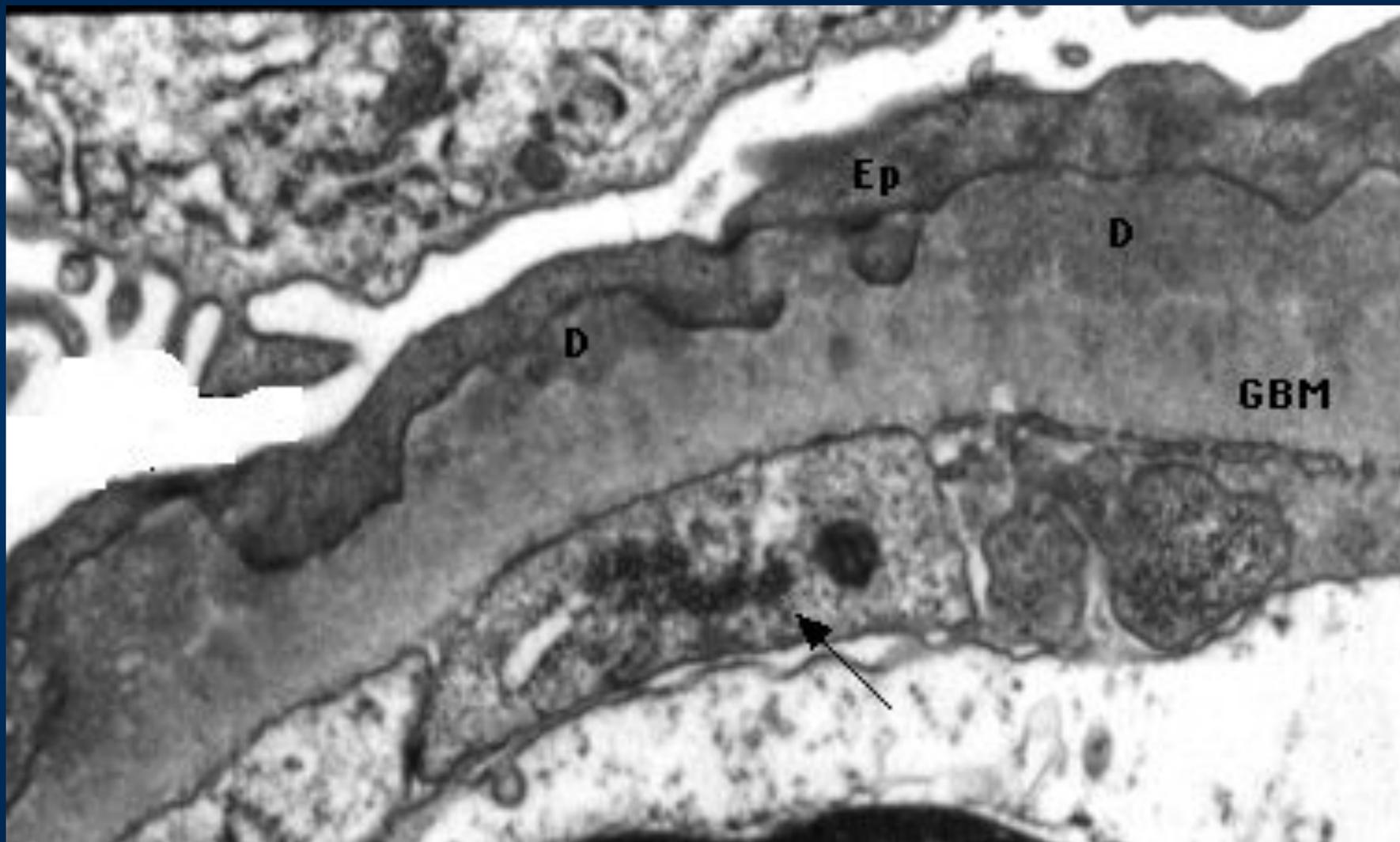
Мембранозная нефропатия, IV стадия, обострение (мелкие субэпителиальные депозиты)



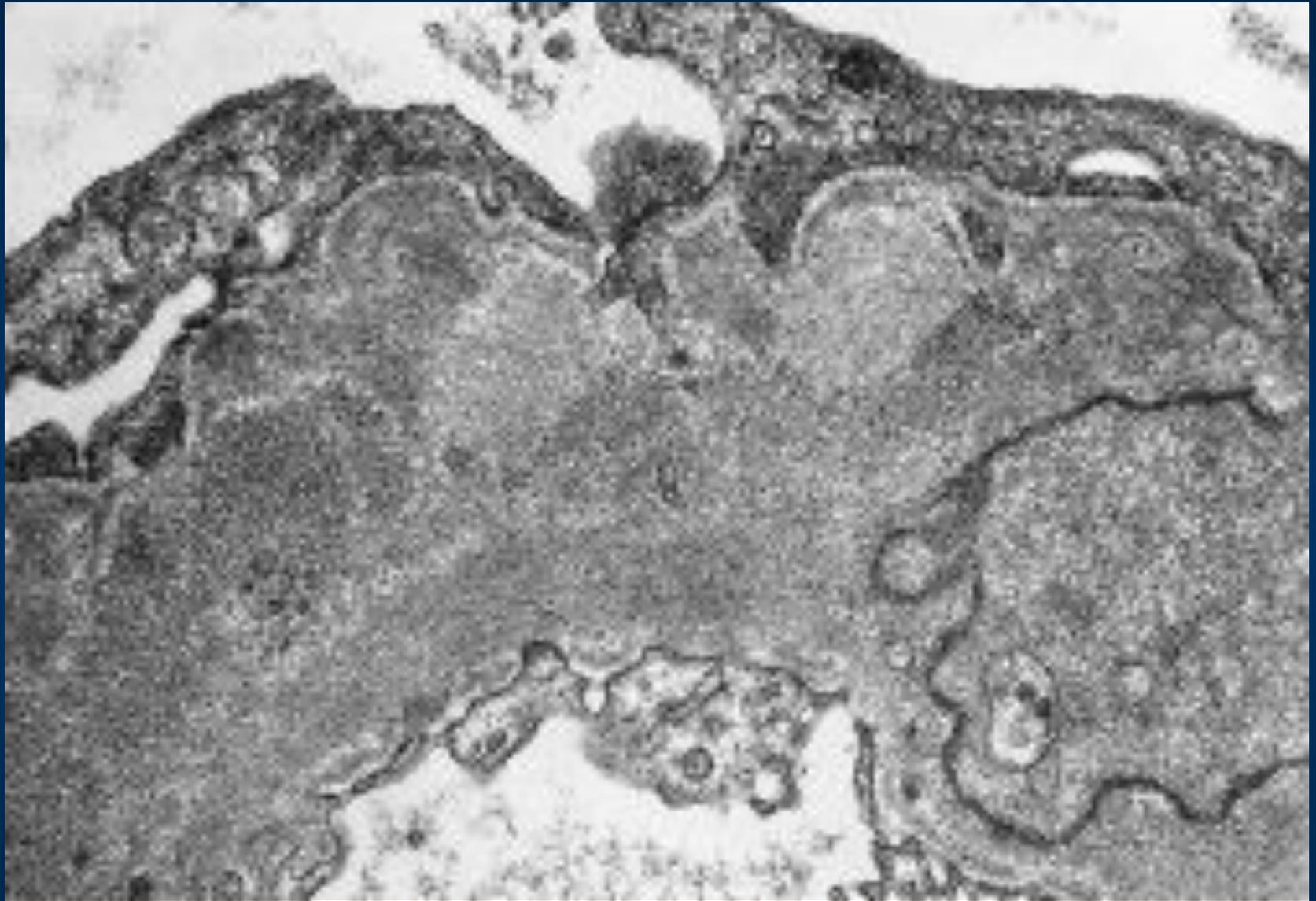




Мембранозная нефропатия



Мембранозная нефропатия при СКВ. Субэпителиальные электронноплотные депозиты и вирусоподобные частицы в цитоплазме эндотелия.



Мембранозная нефропатия, III стадия

# Экспериментальные модели нефрита:

## III. нефрит Heymann

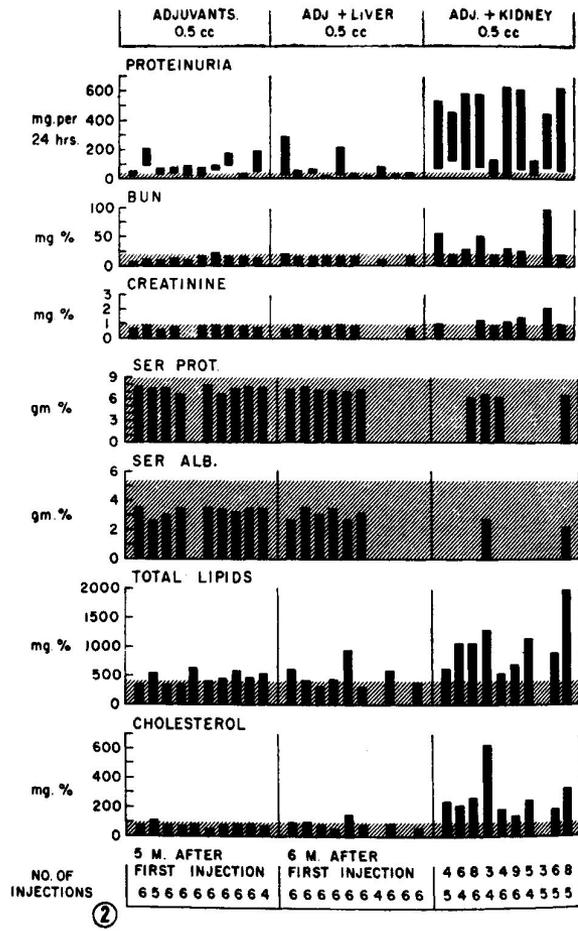


FIG. 2. Same as Fig. 1, except for use of 0.5 cc of Freund's adjuvants.

### Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund's Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. \* (24736)

WALTER HEYMANN, DONALD B. HACKEL, SARGENT HARWOOD, SYDNEY G. F. WILSON  
AND JANET L. P. HUNTER

Babies and Children's Hospital, and Cleveland Metropolitan General Hospital, Western Reserve  
University School of Medicine, Cleveland, O.

*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 180: 660-664, 1951

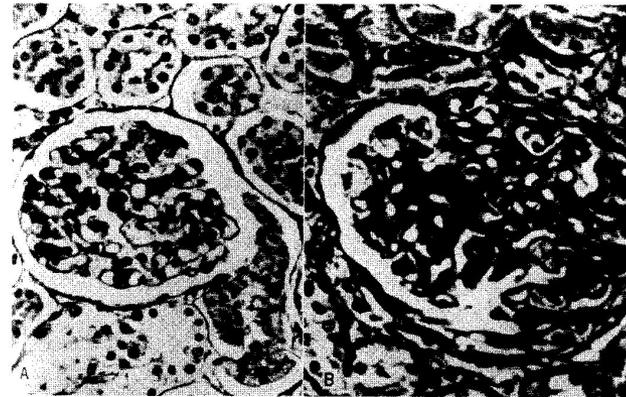
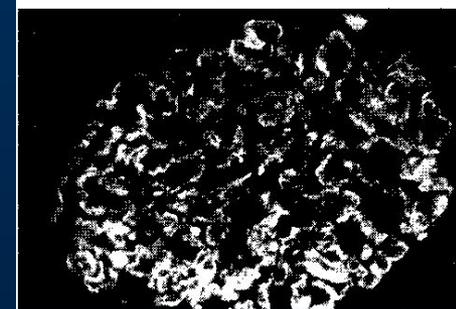
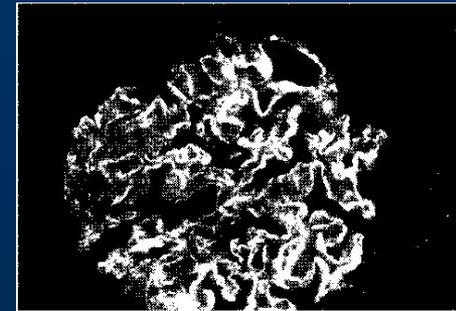
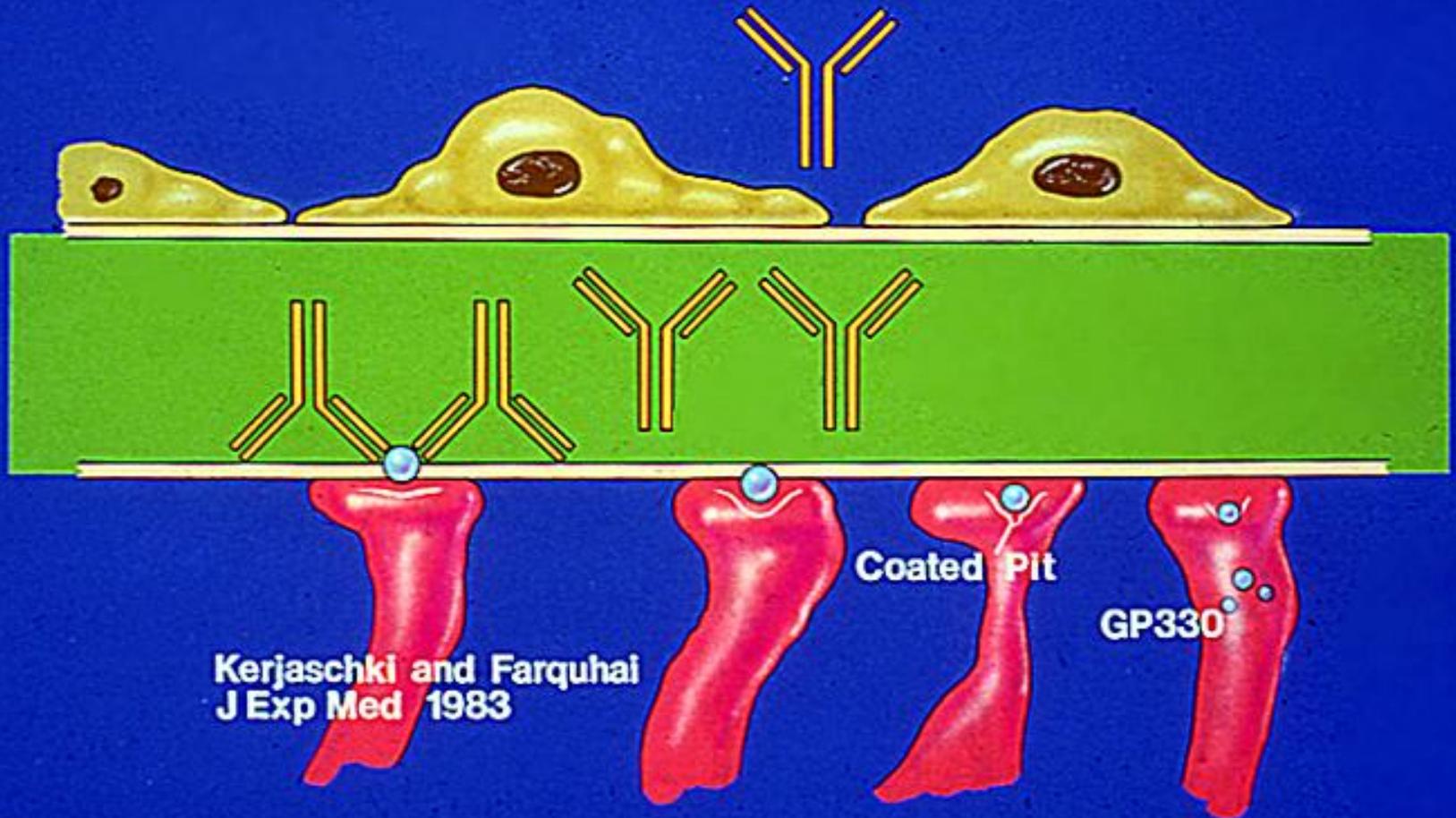


FIG. 3. (A). Normal kidney. Note patent glomerular capillaries, thin basement membrane. Periodic-acid Schiff stain. 480x.

FIG. 3. (B). Kidney of rat inj. With adjuvants plus rat kidney suspension. Note marked thickening of basement membrane regions, synechiae, and alight cellular proliferation of capsular epithelium. Periodic-acid Schiff stain. 480x.



# Molecular Understanding of Heymann Nephritis



# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

- I. Идиопатическая (первичная)
- II. Вторичная
  - А. Ассоциированная с другими болезнями
  - Б. Индуцированная лекарствами или токсическими веществами
  - В. Связанная с инфекциями

# БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

- Опухоли (карцинома легких, желудка, кишечника, молочных желез; лимфома, редко лейкемия)
- Системная красная волчанка
- Аутоиммунный тиреоидит
- Герпетиформный дерматит
- Саркоидоз
- Синдром Шегрена
- Серповидноклеточная болезнь
- Хроническое отторжение почечного трансплантата
- Сахарный диабет
- Синдром Фанкони
- Болезнь Кимуры
- Болезнь Вебера-Крисчена
- Синдром Гарднера-Даймонда
- Буллезный пемфигоид
- Синдром Гуллиана-Барре
- Ревматоидный артрит
- Синдром Шарпа
- Дерматомиозит
- Тромбоз почечных вен (??)

# ЛЕКАРСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

- D-Пеницилламин
- Тяжелые металлы (ртуть, органическое золото)
- Каптоприл
- Пробенецид
- Триметадион
- Органические растворители
- Нестероидные противовоспалительные

# ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

- Малярия
- Лепра
- Стрептококковая инфекция
- Филяриоз
- Шистосомиаз
- Эхинококкоз
- Гепатит В, хронический активный гепатит
- Сифилис (врожденный и вторичный)

**MEMBRANOUS GLOMERULONEPHROPATHY AT**  
**UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER**  
**AT DALLAS (104 biopsies)**

**1970-1983**

<b>Idiopathic MGN</b>	<b>64</b>
<b>SLE</b>	<b>24</b>
<b>+ANA ?SLE</b>	<b>5</b>
<b>In Diabetes</b>	<b>3</b>
<b>In Transplant</b>	<b>3</b>
<b>Congenital N.S.</b>	<b>2</b>
<b>Following Gold Therapy</b>	<b>2</b>
<b>Malaria</b>	} <b>1 of each</b>
<b>Thyroid disease</b>	
<b>Myoglobulinuria</b>	
<b>IV Drug abuse</b>	
<b>Sickle cell disease</b>	
<b>?Goodpasture's Disease</b>	
<b>Following fire ant bite</b>	
<b>Obesity</b>	
<b>Rheumatoid arthritis without gold tx. (varicella)</b>	
<b>UP obstruction/reflux</b>	
<b>Following throat infection</b>	

# MEMBRANOUS GLOMERULONEPHROPATHY AT OU

1994-1997

## 40 Patients:

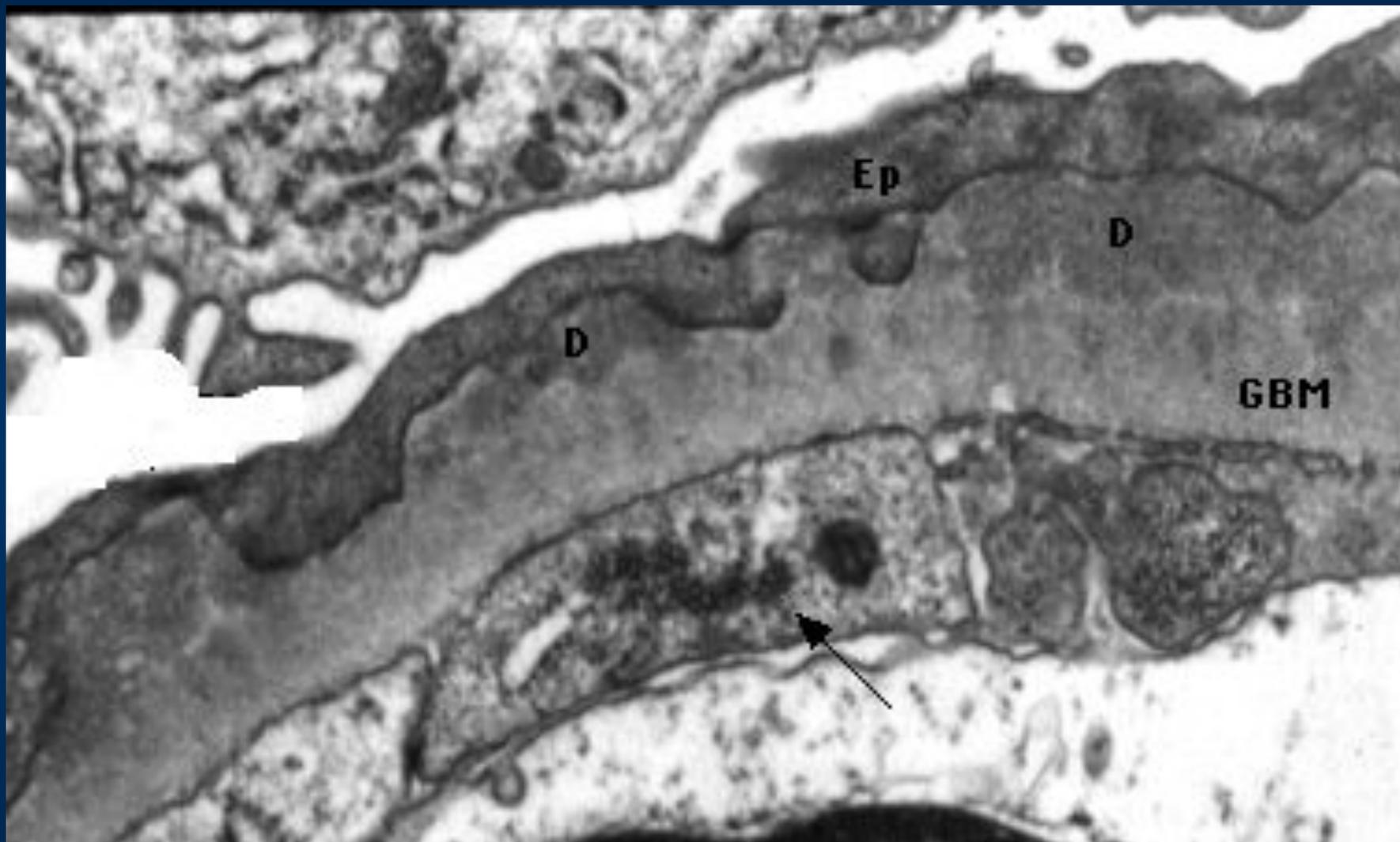
20 Patients: Idiopathic (50%)

15 Patients: SLE (38%)

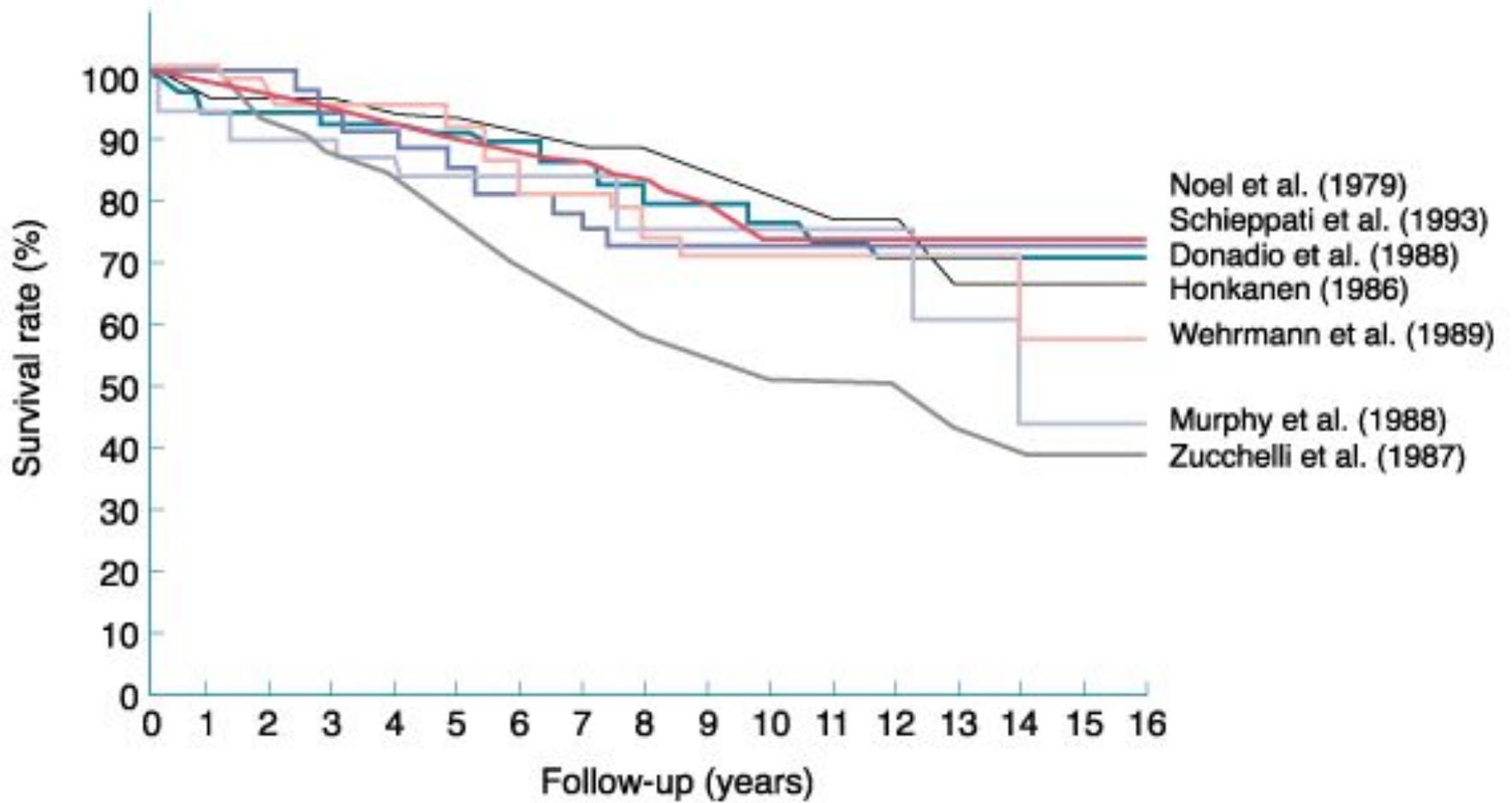
3 Patients: ?SLE (atypical)

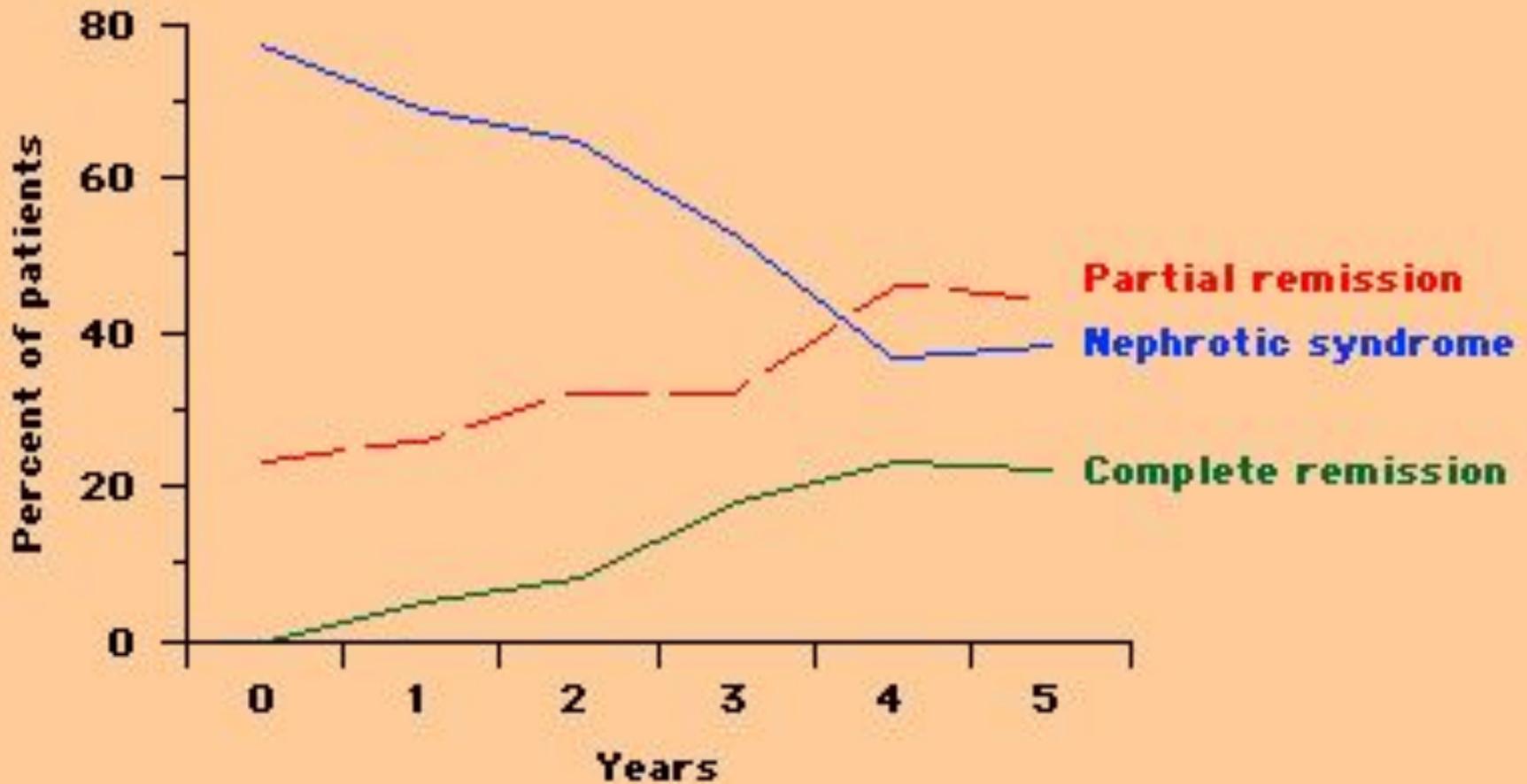
1 Patient: HIV

1 Patient: Rheumatoid arthritis / Gold Tx



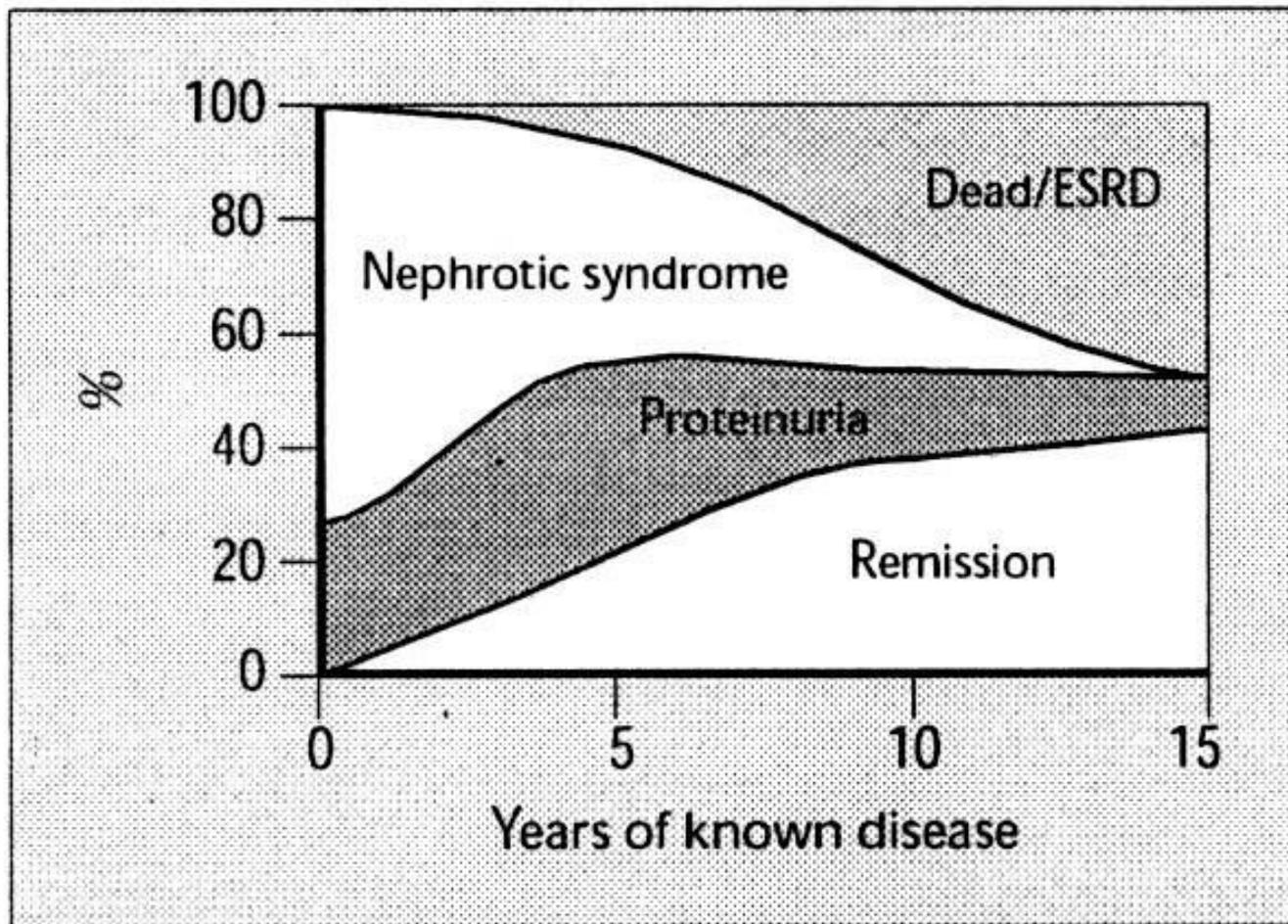
Мембранозная нефропатия при СКВ. Субэпителиальные электронноплотные депозиты и вирусоподобные частицы в цитоплазме эндотелия.



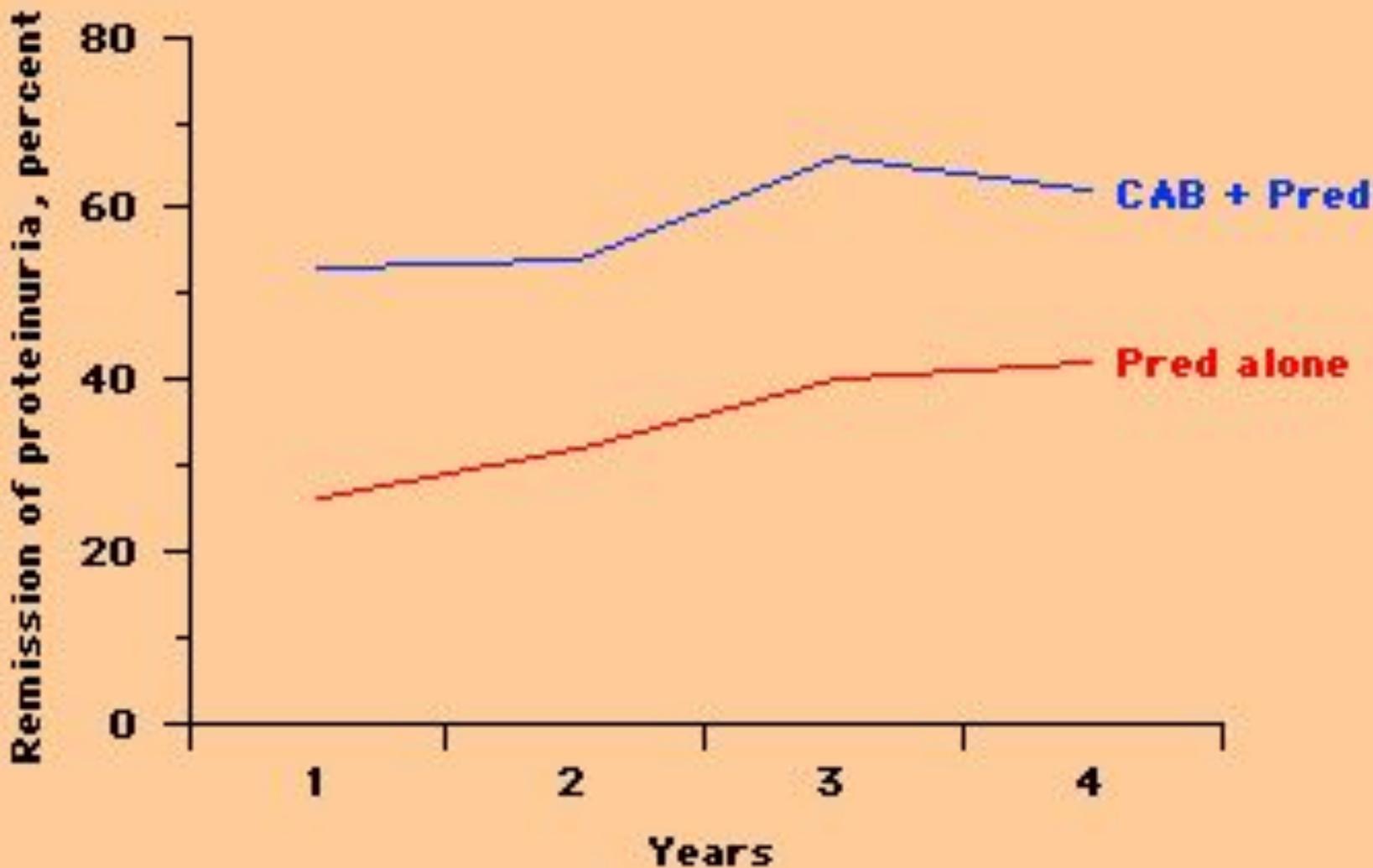


Естественное течение идиопатической мембранозной нефропатии

*Schieppati et al., NEJM 1993, 329:85*



**Клиническое течение первичного мембранозного гломерулонефрита. Около половины больных входит в ремиссию (в том числе в спонтанную), однако у 25 - 40% больных развивается терминальная ХПН.**



Сравнение эффективности лечения мембранозной нефропатии преднизолоном и его комбинацией с хлорамбуцилом

*Ponticelli et al., NEJM 1992, 327:599*



**Алгоритм лечения больных с мембранозной нефропатией**

# Membranous Glomerulonephropathy

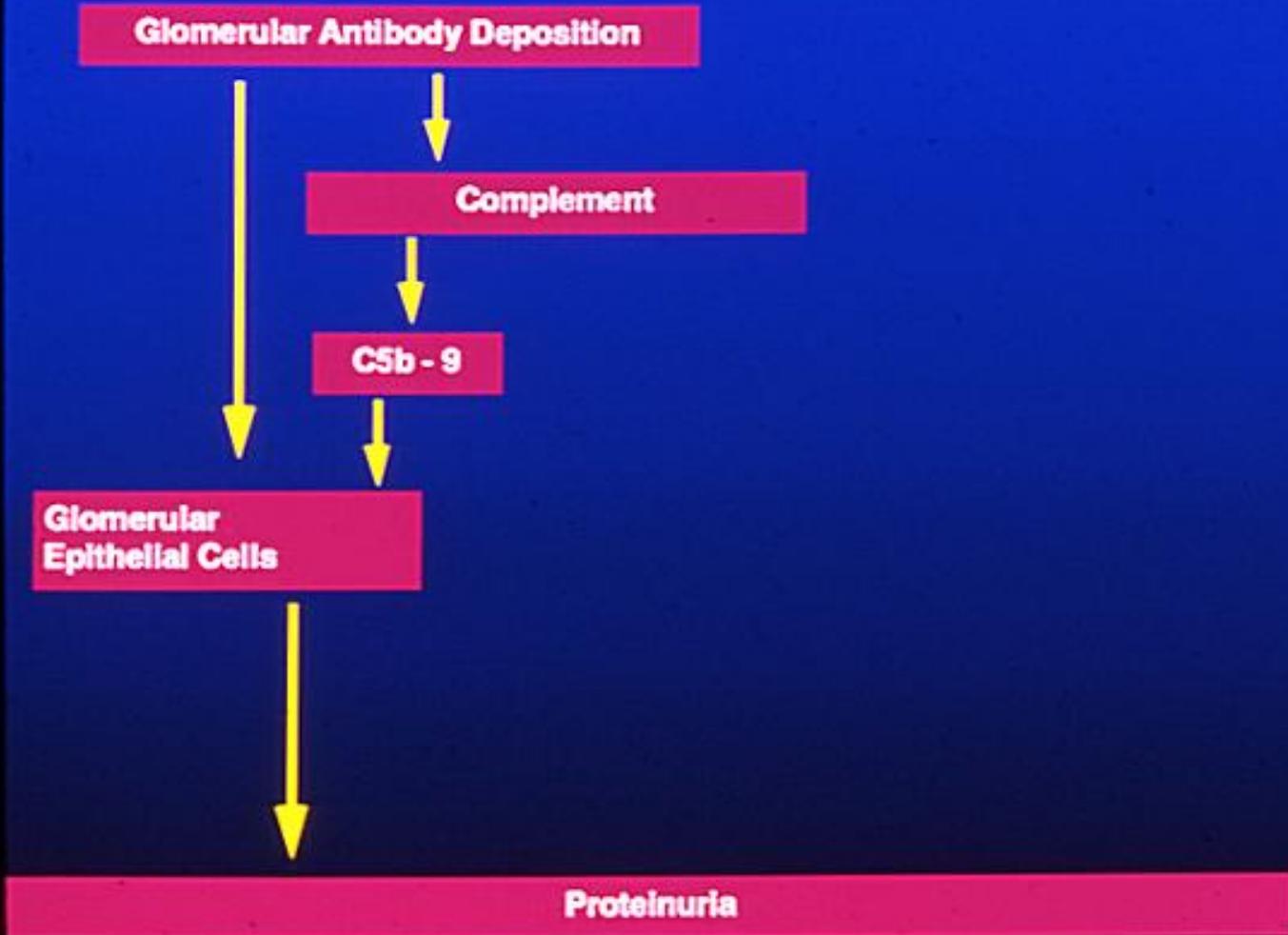
Glomerular Antibody Deposition

Complement

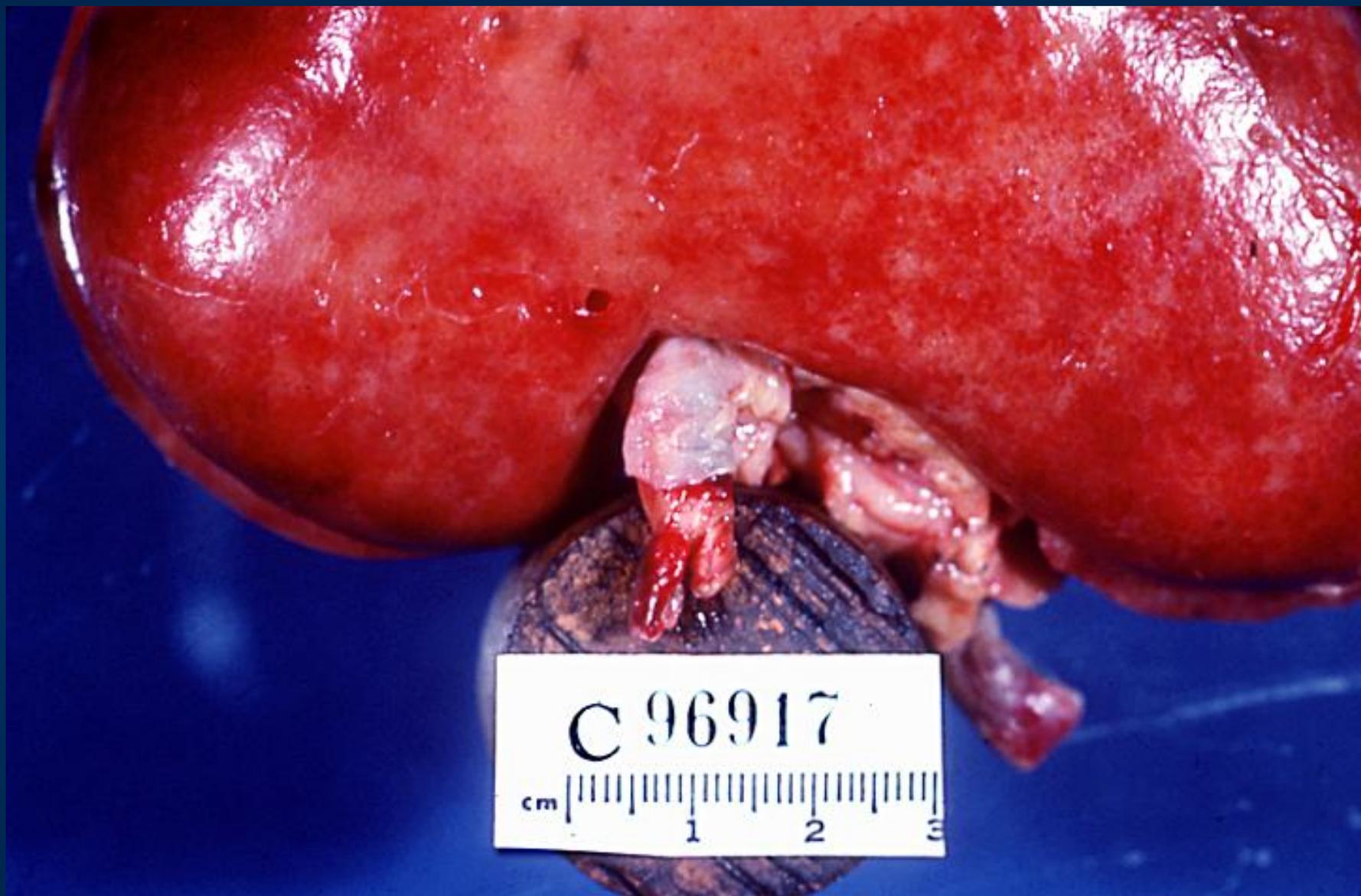
C5b - 9

Glomerular  
Epithelial Cells

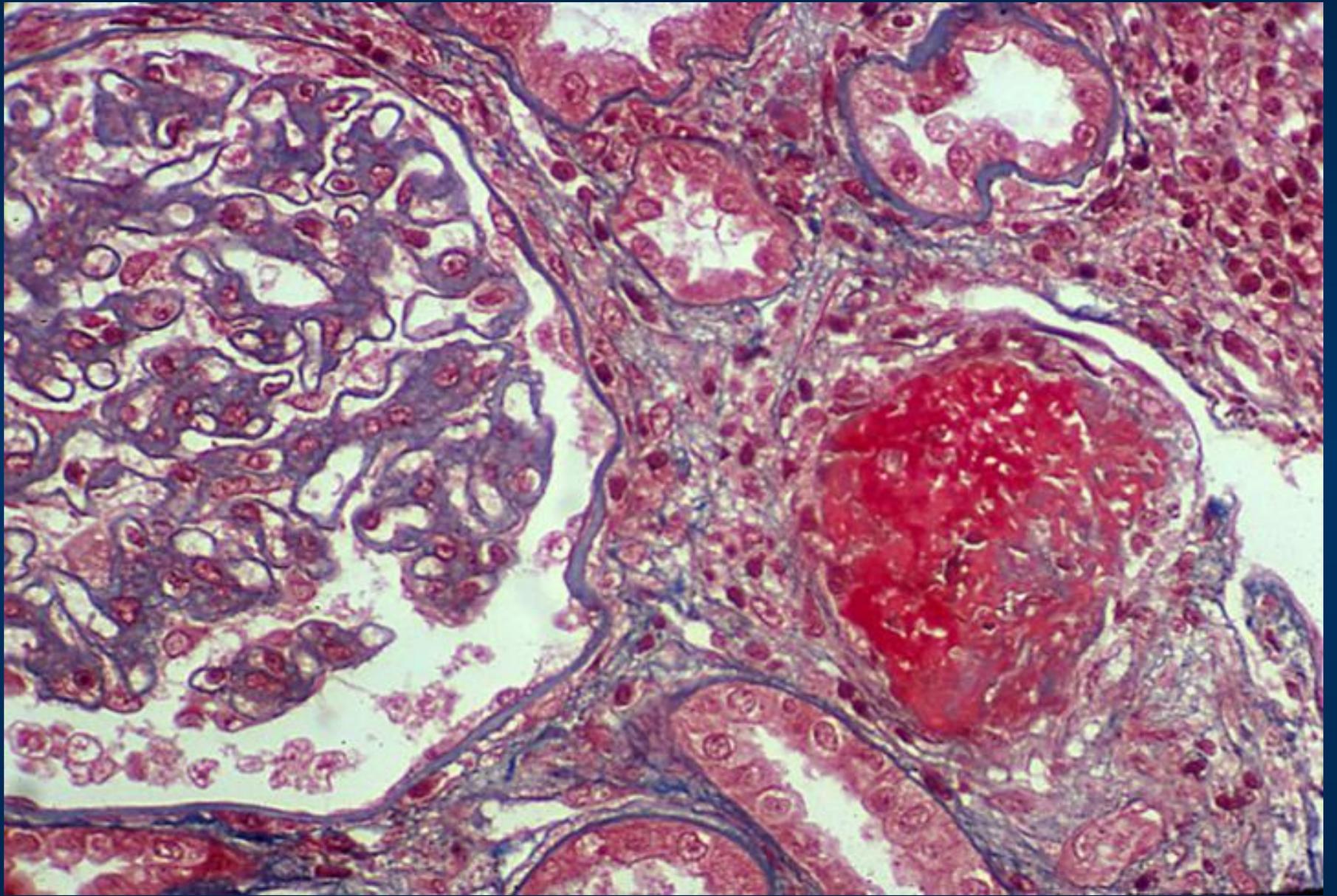
Proteinuria



# Тромбоз почечных вен



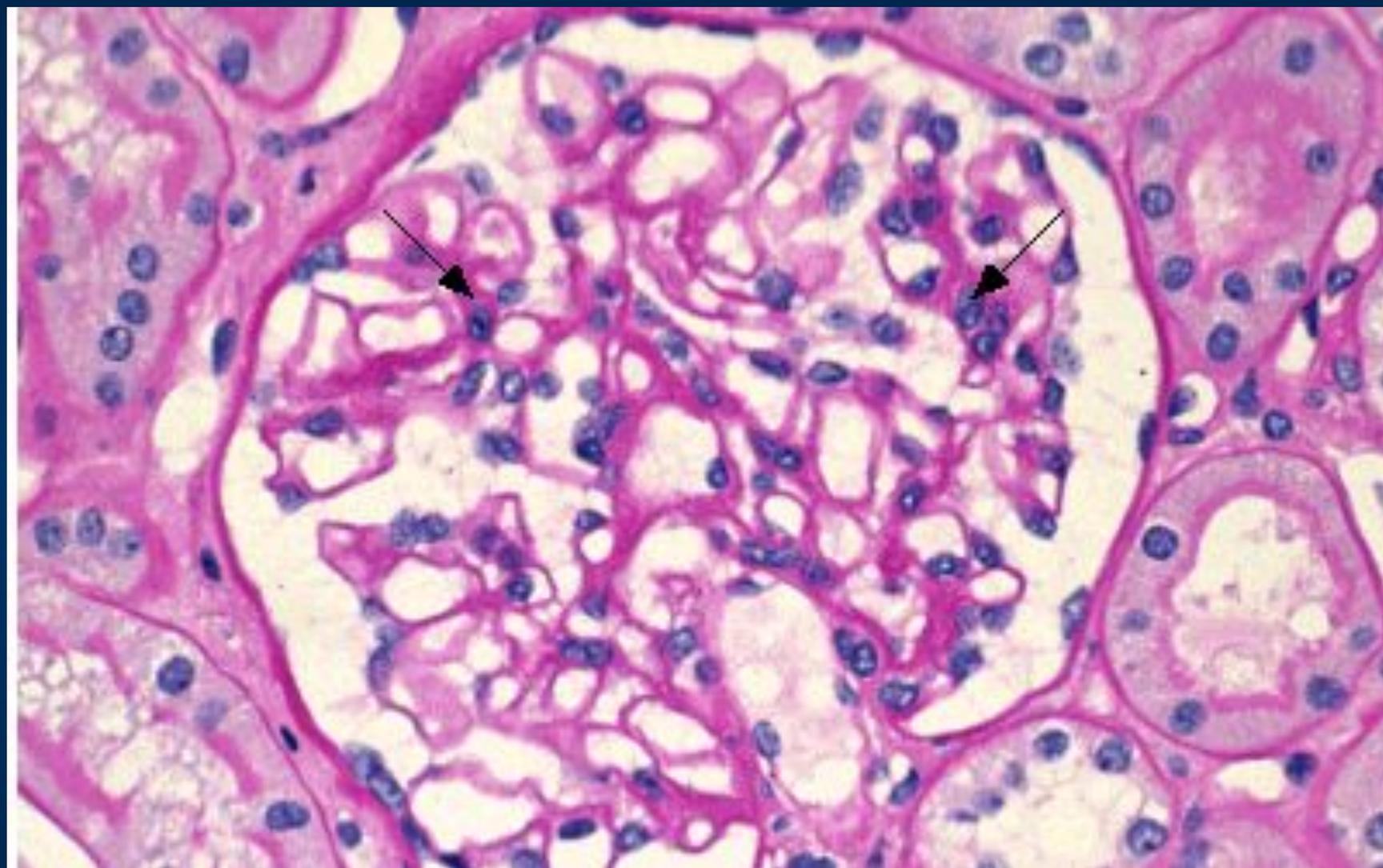
C 96917  
cm 1 2 3

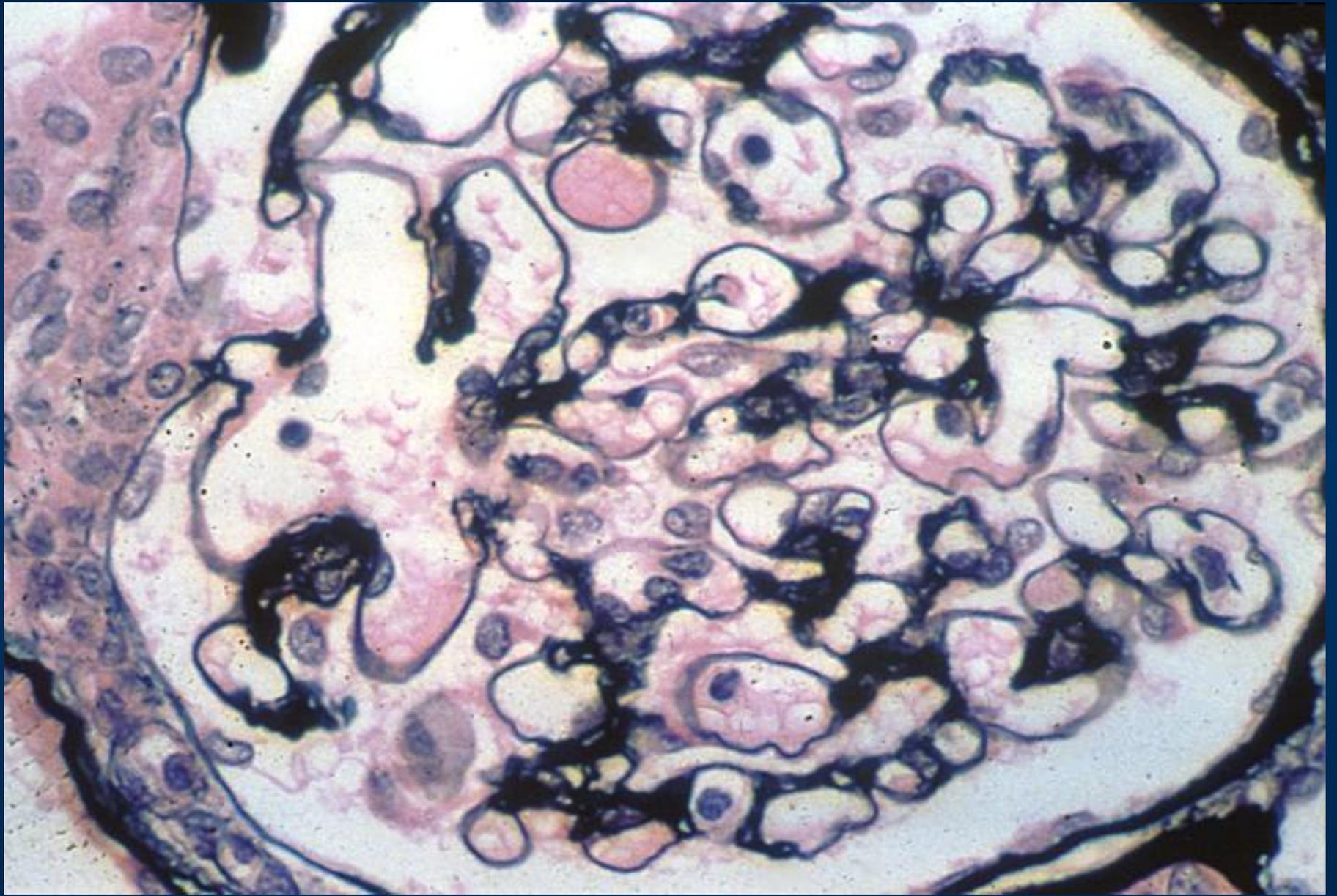


# Липоидный нефроз

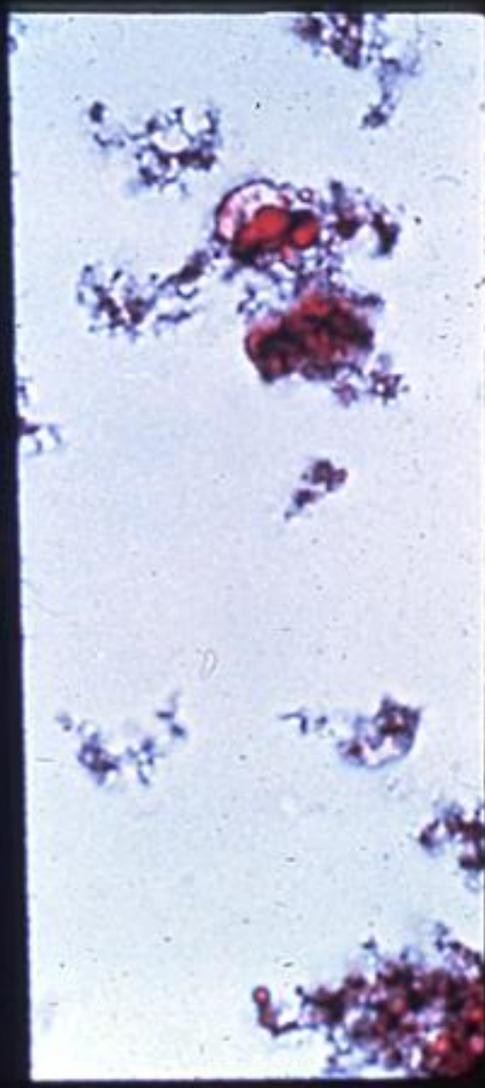
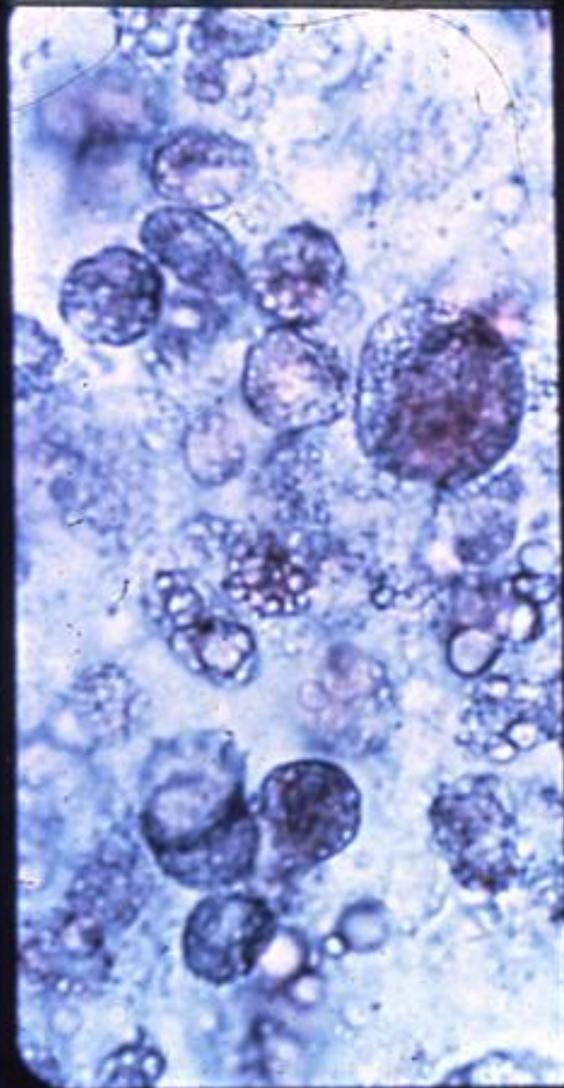
(гломерулонефрит  
с минимальными изменениями)

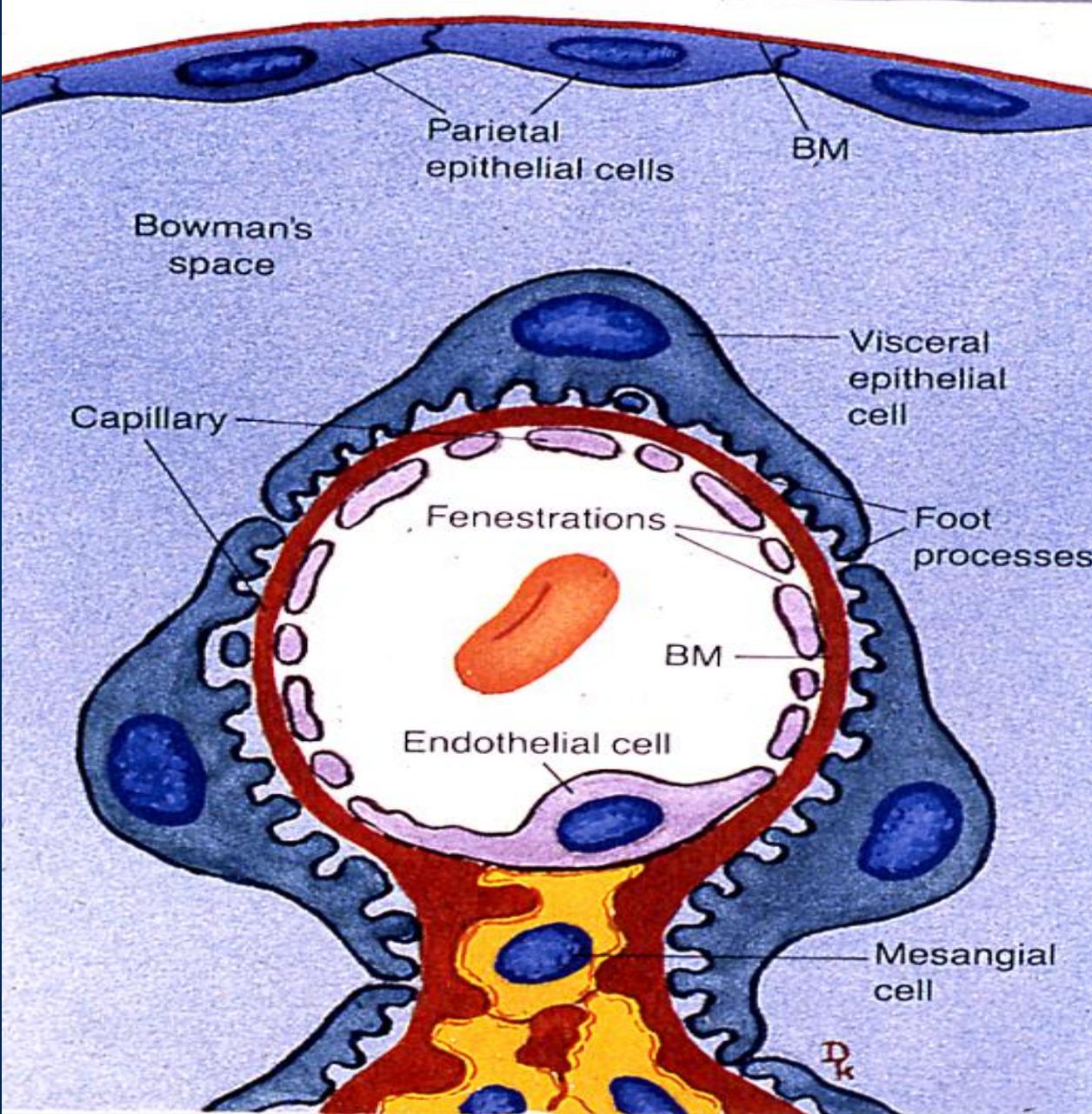
*С. Боровой, 2003*

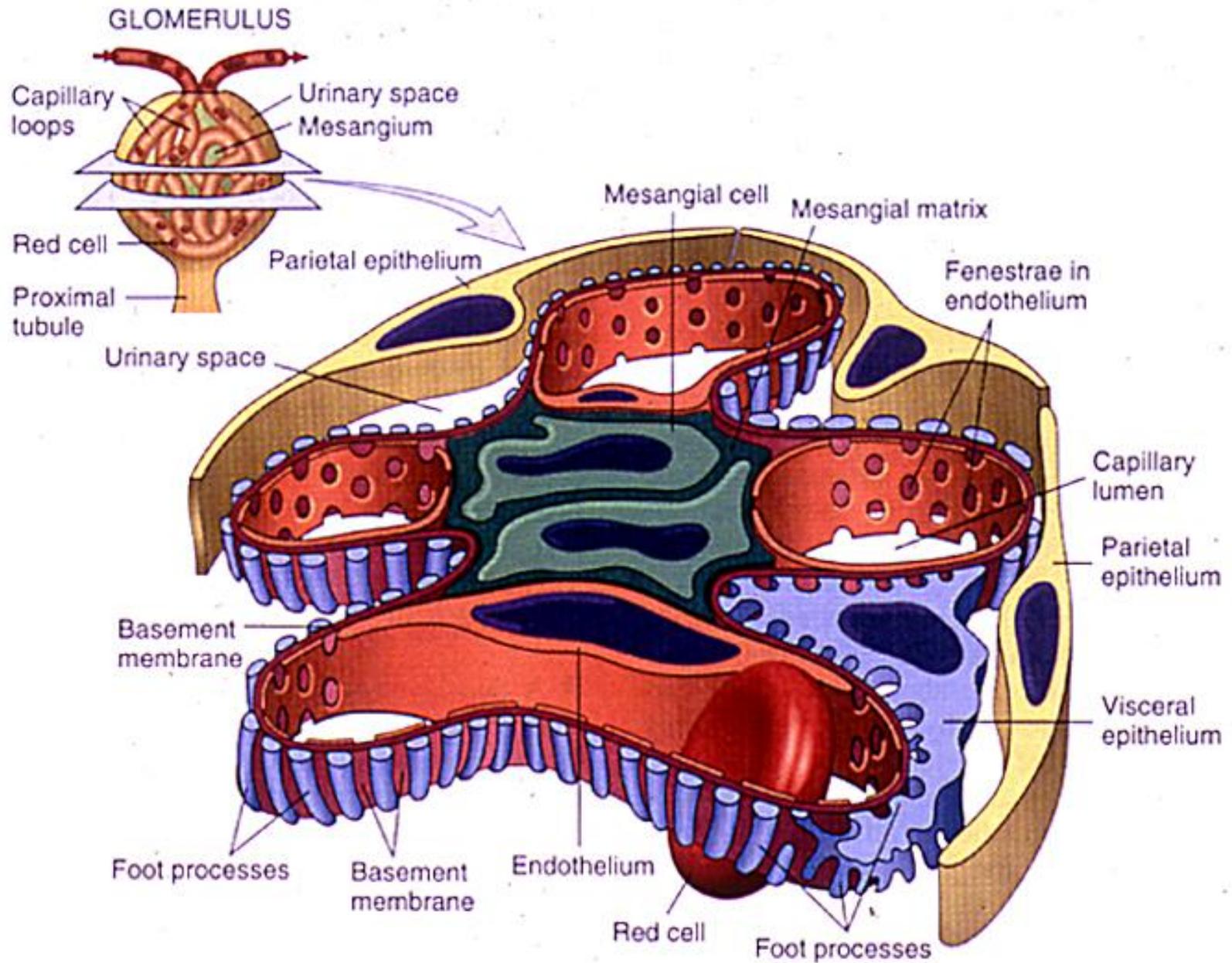








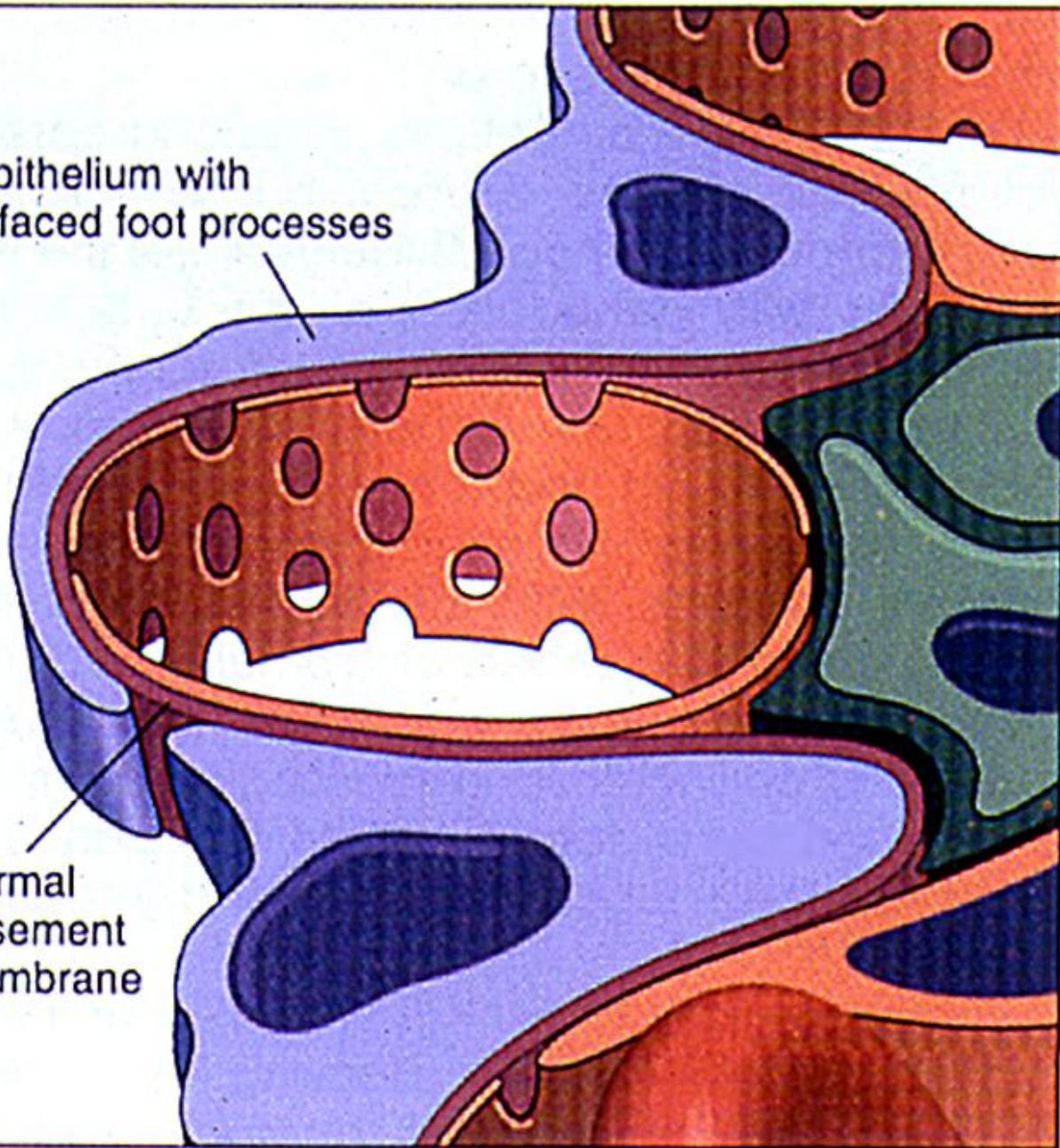


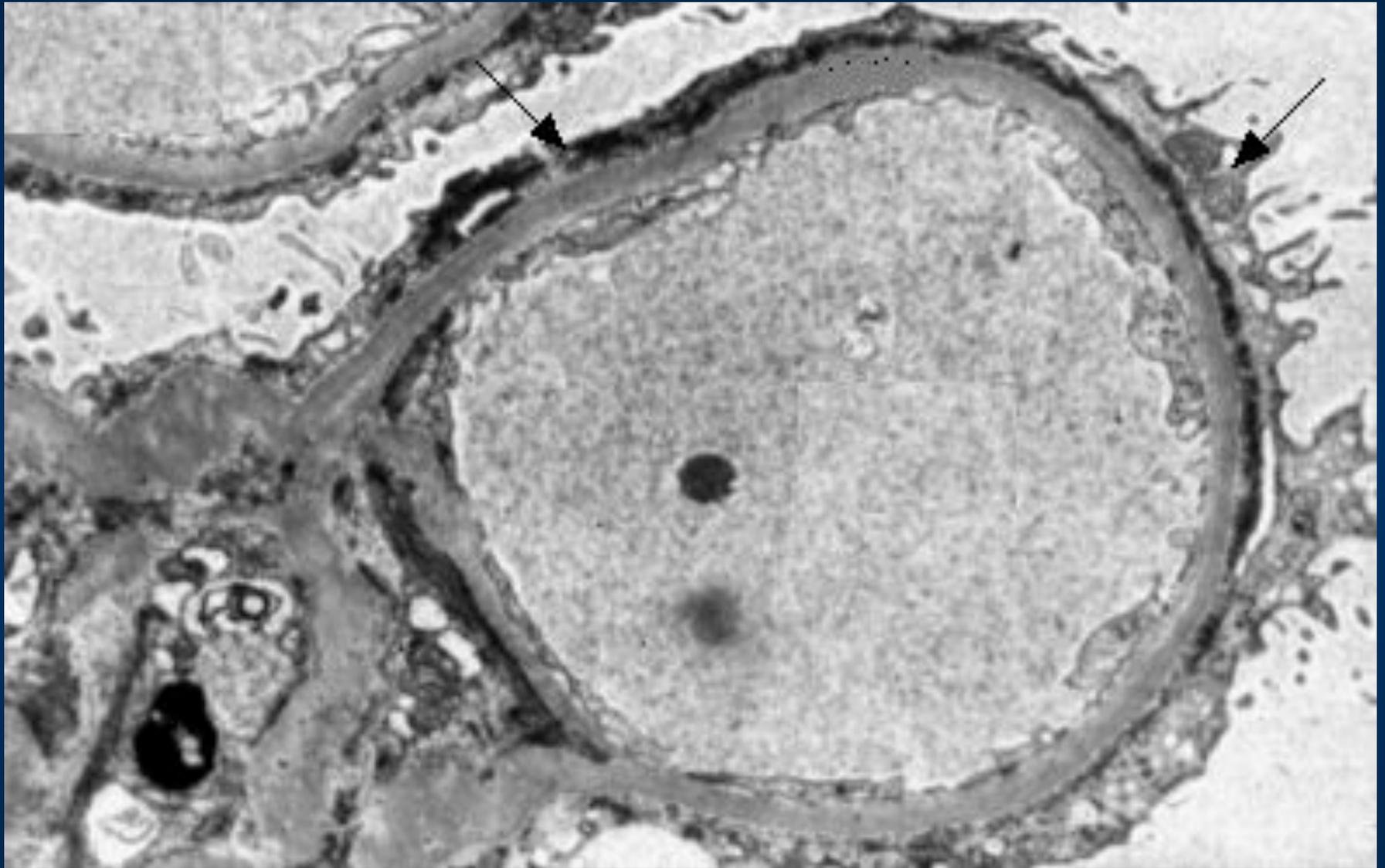


Epithelium with effaced foot processes

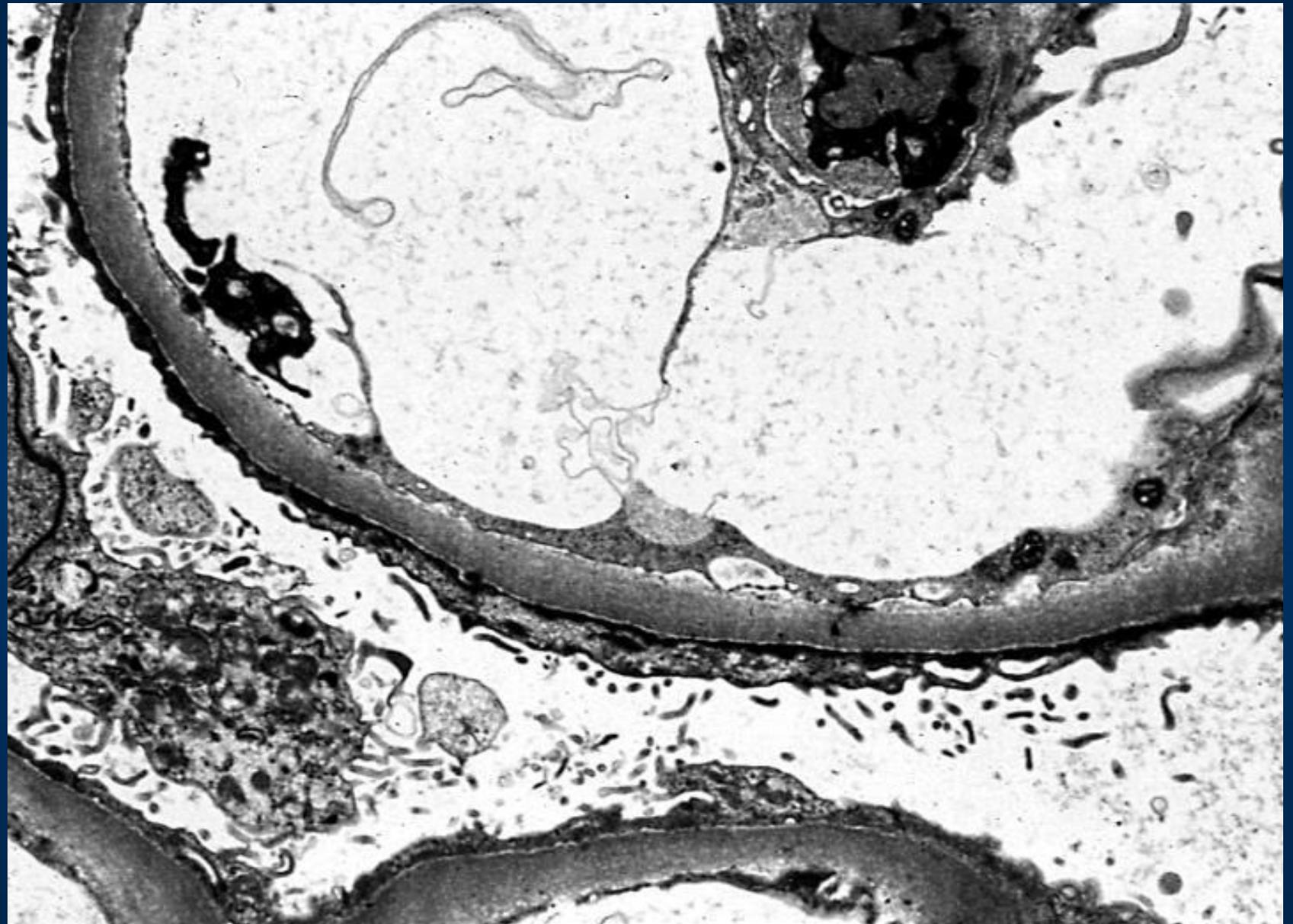
Normal basement membrane

B

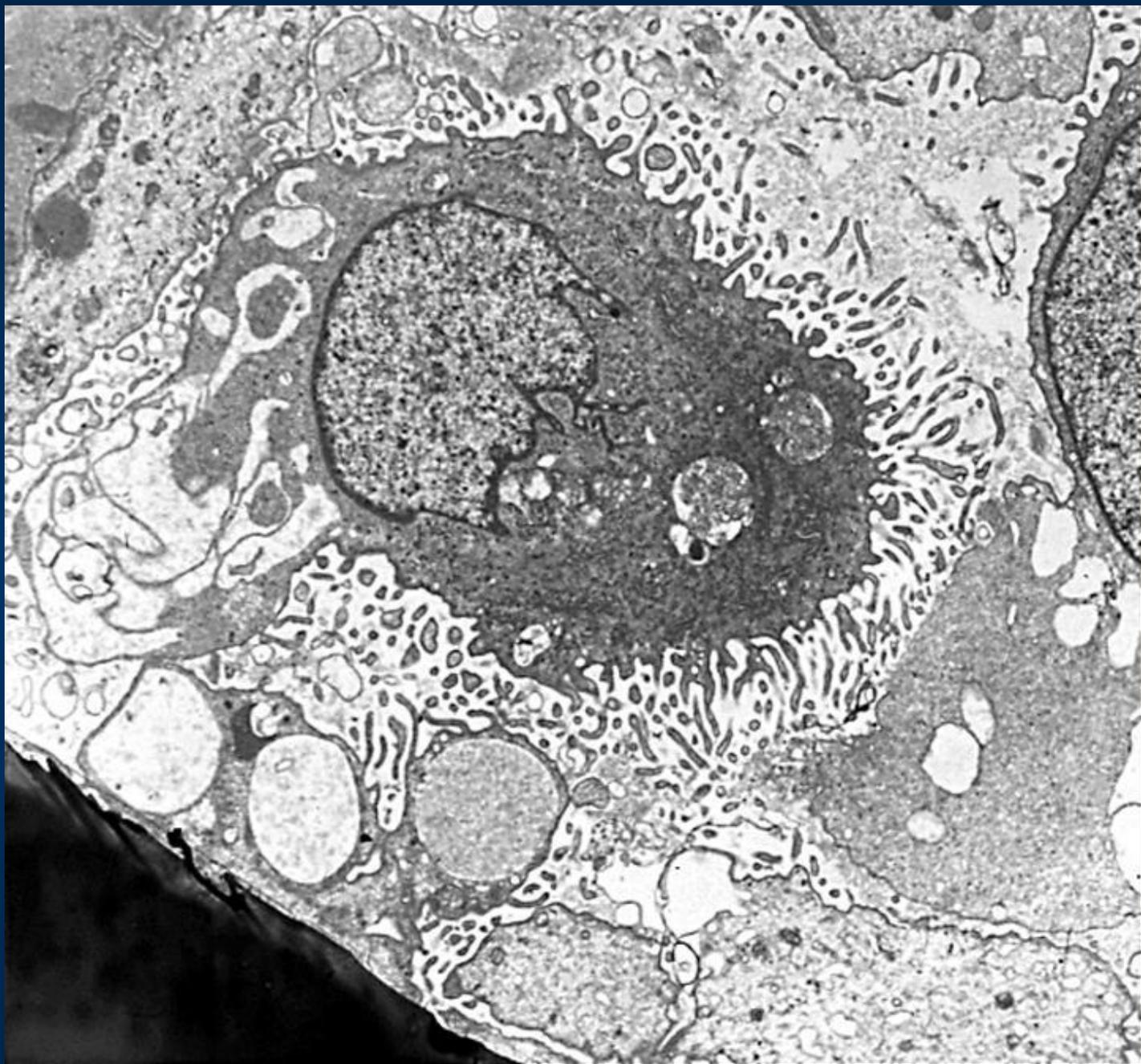




Гломерулонефрит с минимальными изменениями (слияние ножек подоцитов). Повреждение вызвано лифокинами, продуцируемыми аномальным клоном Т-клеток.







## **ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ**

**Синонимы:** –  
–гломерулонефрит с минимальными изменениями  
минимальные изменения  
нефротический синдром с минимальными изменениями  
болезнь малых отростков подоцитов

**Морфологический критерий**

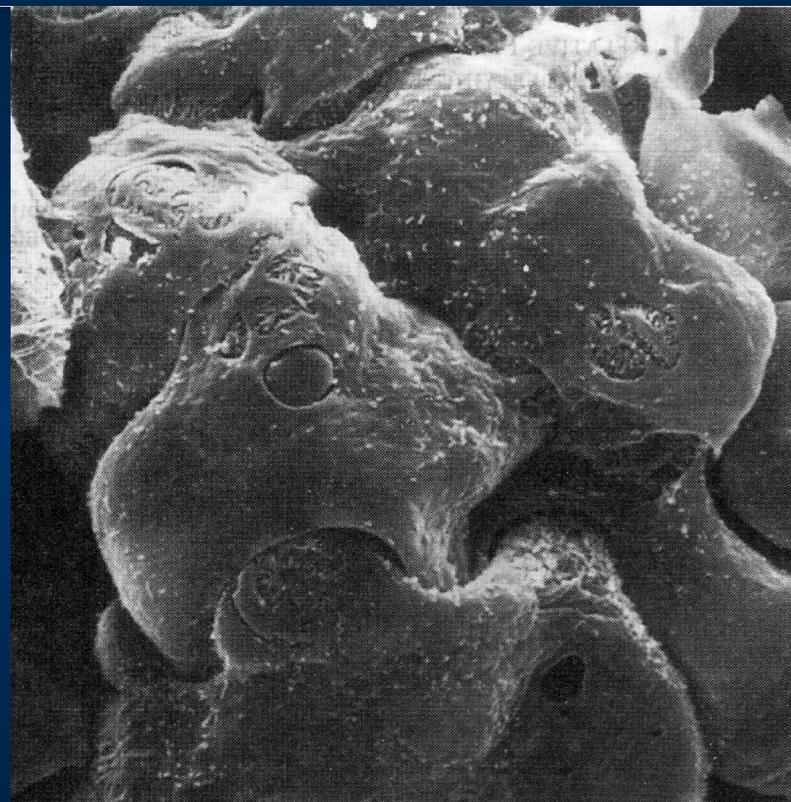
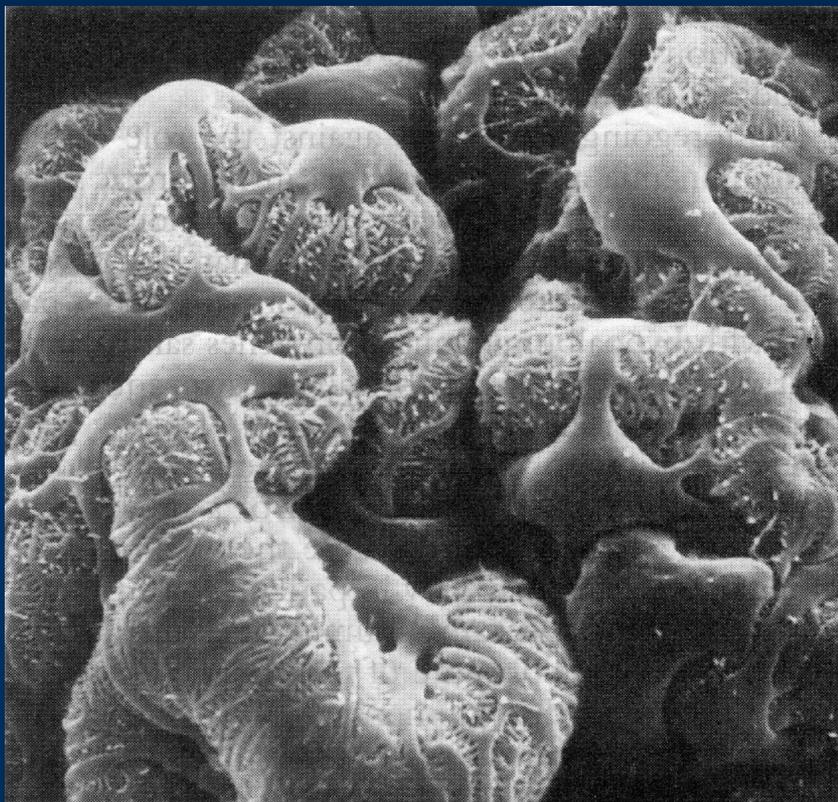
**Морфология:** –  
изолированная обратимая деструкция ножек подоцитов

**СМ** –  
–клубочки не изменены  
выраженная дистрофия эпителия проксимальных канальцев

**ИФ** –  
иммунных депозитов нет

**ЭМ** – слияние ножек подоцитов

**Клинические проявления:** рецидивирующий нефротический синдром,  
стероидочувствительный,  
склонный к спонтанным ремиссиям



Структурные изменения подоцитов при липоидном нефрозе (справа)

# Minimal Change Nephrotic Syndrome/Focal Sclerosis

Immune - Mediated Circulating Substance



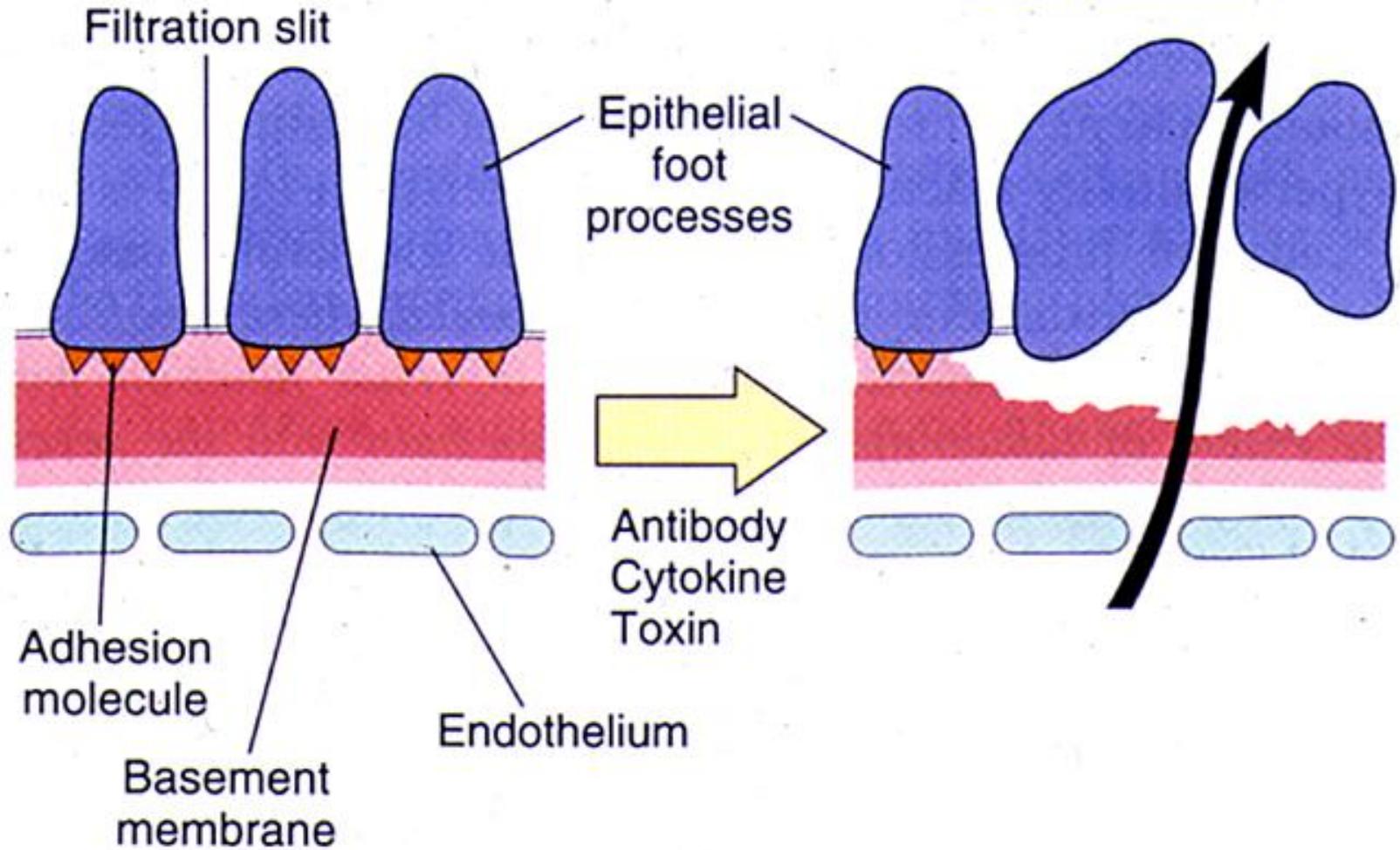
Glomerular Epithelial Cells



Proteinuria

NORMAL

EPITHELIAL CELL  
DETACHMENT



**Table 2.** Distribution of patients by histopathology

Categories	No. of patients	%
Minimal change nephrotic syndrome	398	76.4
Membranoproliferative glomerulonephritis	39	7.5
Focal & segmental glomerulosclerosis	36	6.9
Proliferative glomerulonephritis	12	2.3
Pure diffuse mesangial proliferation	12	2.3
Focal & global glomerulosclerosis	9	1.7
Membranous glomerulonephropathy	8	1.5
Chronic glomerulonephritis	3	0.6
Unclassified	4	0.8
Total	521	100

# КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

- 6 – 10% больных погибают в течение нескольких лет от дебюта болезни
- Большинство случаев – нелеченые или не ответившие на лечение больные
- Основные причины смерти:
  - сердечно-сосудистые заболевания
  - легочная эмболия
  - почечная недостаточность
  - инфекции

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

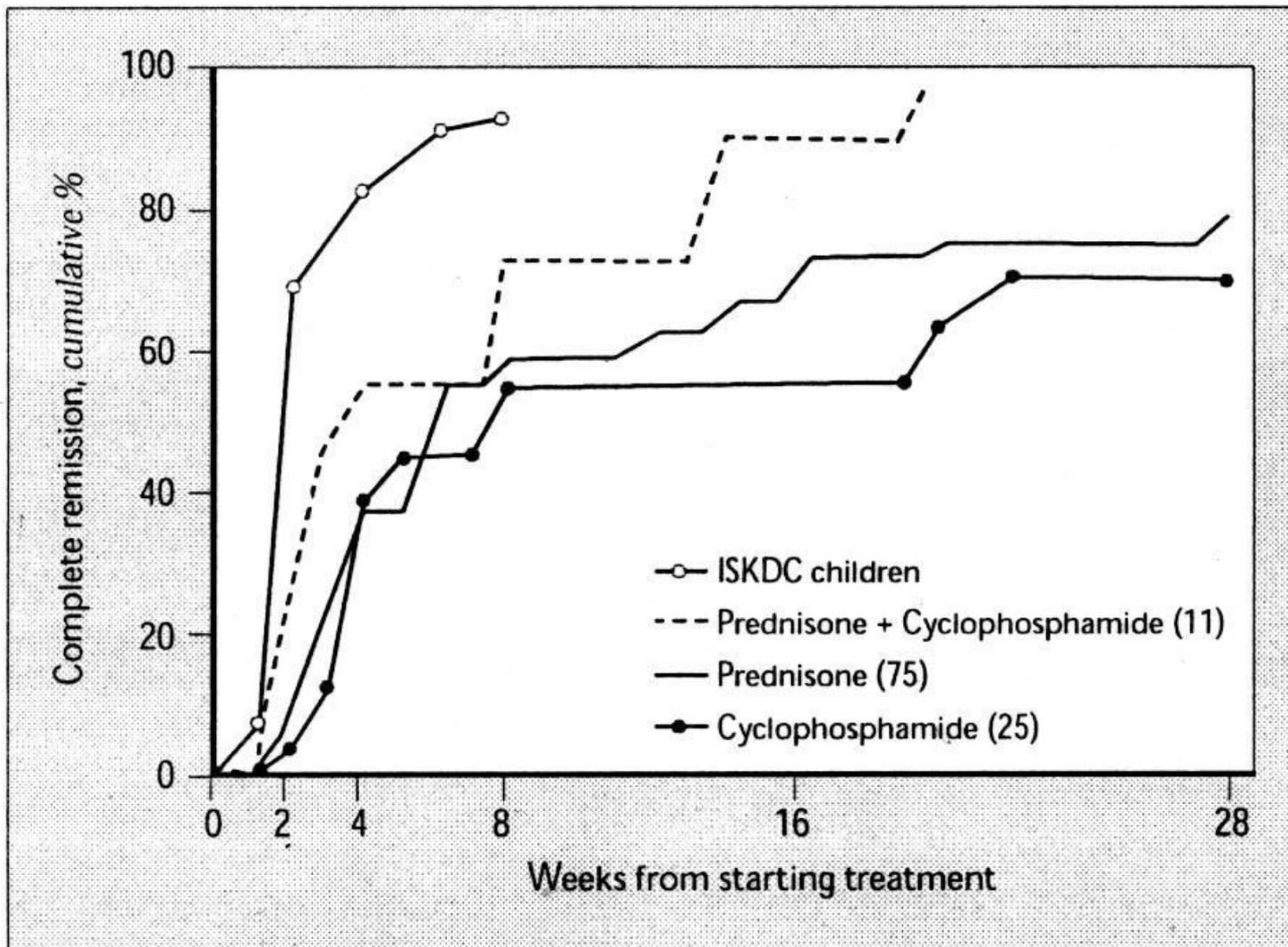
- протеинурия часто неселективная
- микрогематурия (40%)
- диастолическая гипертензия (30 – 40%)
- почечная недостаточность, особенно у пожилых больных (20 – 50%)

## Липоидный нефроз: стратегия лечения

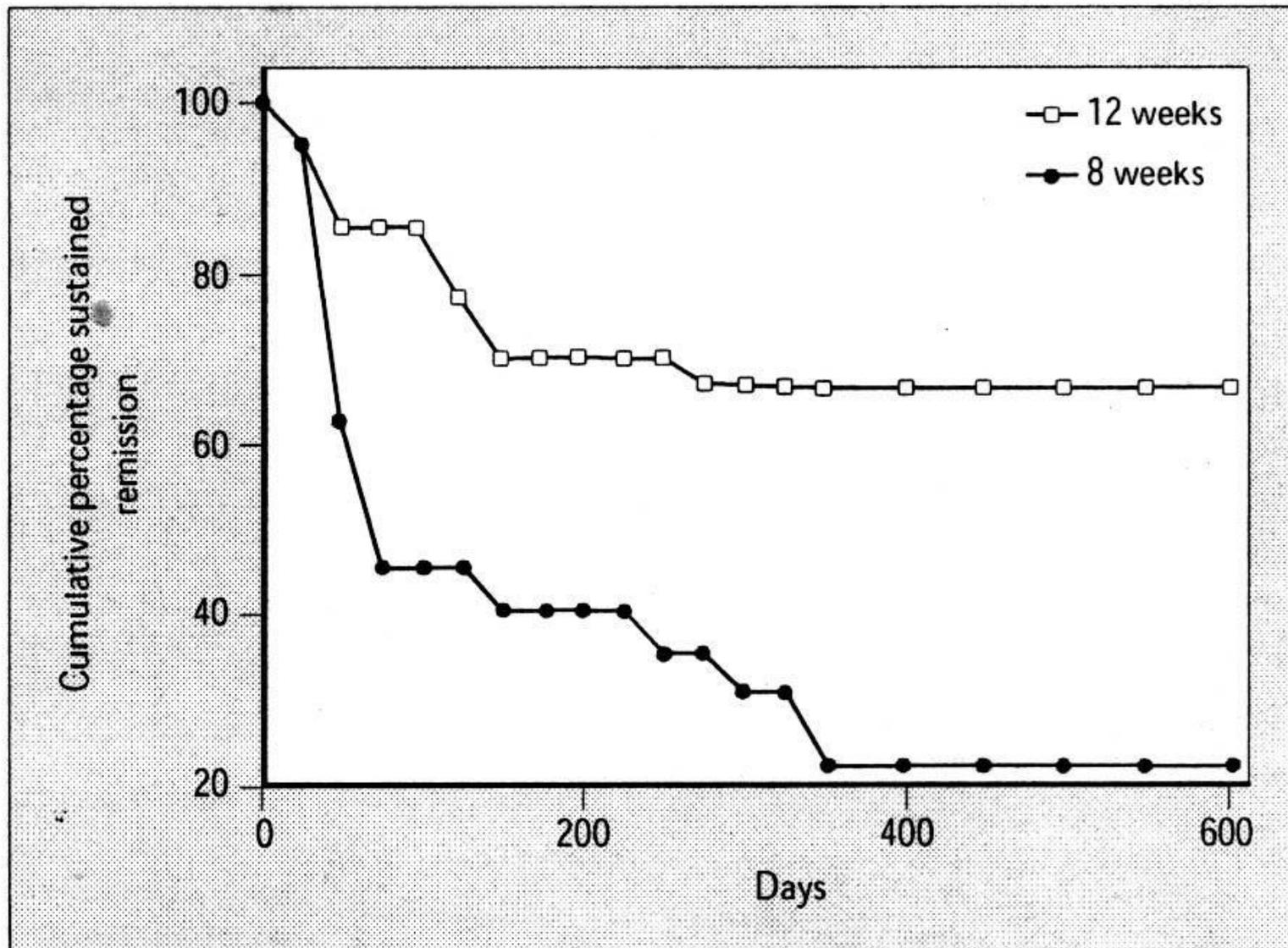
- Большинство больных чувствительны к стероидам и цитостатическим иммунодепрессантам
- Лечение всегда начинают с кортикостероидов. Доза должна быть полной, а длительность – не менее – 2 мес. (оптимально 6–8 мес.) 1,5
- Чем быстрее и чаще возникают рецидивы, тем длительнее должен быть повторный курс лечения.
- Стероидонечувствительность – отсутствие эффекта от кортикостероидов на протяжении 2–12 мес. лечения.
- Стероидозависимость – рецидив нефротического синдрома на фоне уменьшения дозы преднизолона или вскоре после его отмены

## Липоидный нефроз: стратегия лечения

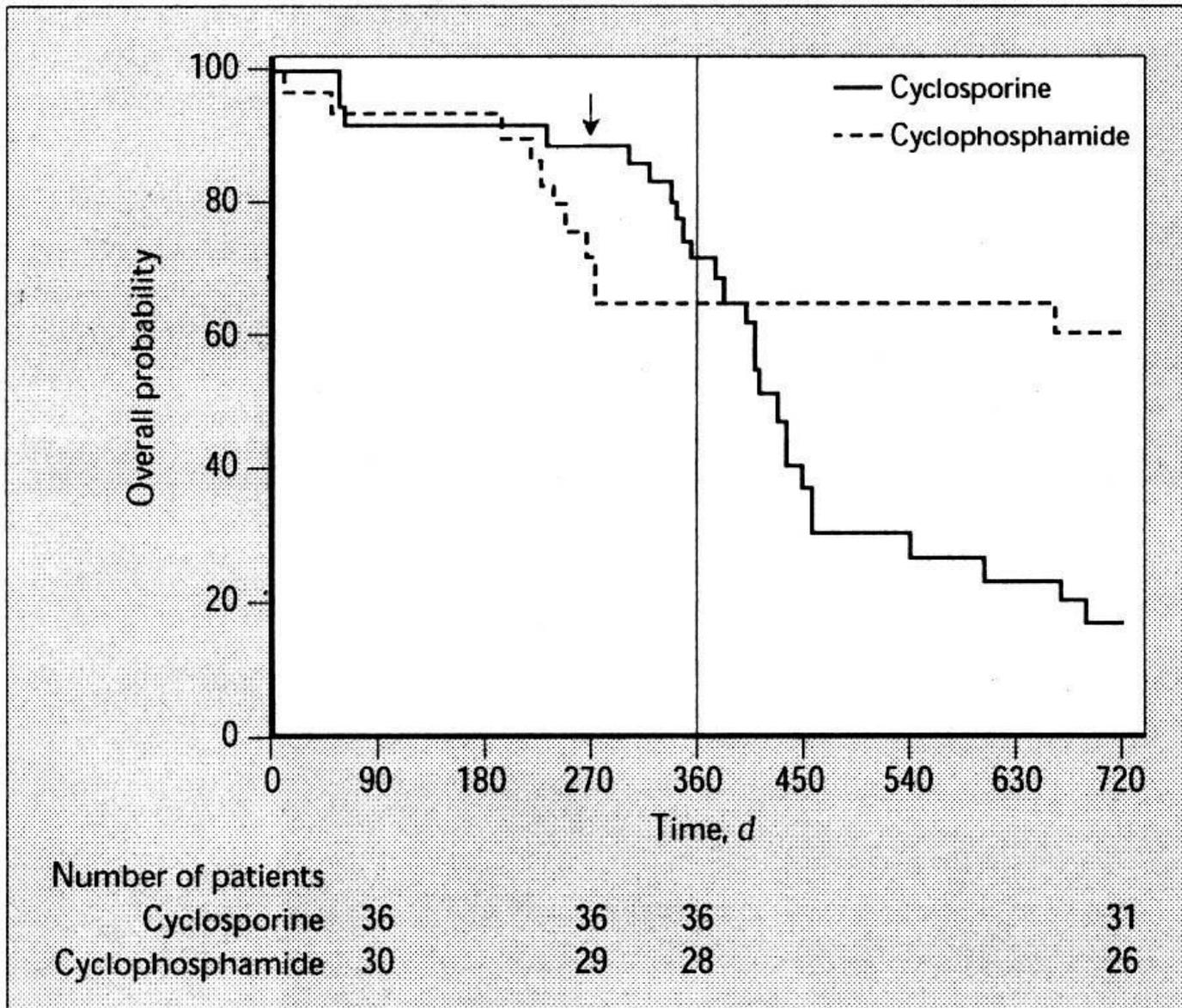
- Стероидонечувствительные и стероидозависимые больные должны своевременно переводиться на лечение циклофосфамидом.
- Препаратом третьего ряда является циклоспорин (поддержание его концентрации в плазме на уровне 200 – 300 – 400 мкг%).
- Применение других цитостатиков относится к экспериментальной терапии.
- Достоверное отсутствие эффекта лечения требует продолжения только симптоматической терапии нефротического синдрома (+ пересмотр диагноза).



Кумулятивная частота полной ремиссии гломерулонефрита с минимальными изменениями в зависимости от возраста, характера и длительности лечения. У большинства детей ремиссия развивается в течение 8 нед., у взрослых необходима более длительная терапия. (Cameron, 1996)



Кумулятивная частота ремиссии гломерулонефрита с минимальными изменениями у детей со стероидозависимым нефротическим синдромом после 12 нед. и 8 нед. лечения пероральным циклофосфамидом (группа авторов, Arch Dis Child 1987, 62: 1102-1106)



Вероятность сохранения ремиссии стероидозависимого (или с частыми рецидивами) гломерулонефрита с минимальными изменениями после прекращения лечения циклофосфамидом (2 мес.) или циклоспорином (9 мес.). (Ponticelli et al., 1993)

# ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ИММУНОДЕПРЕССОРОВ

моноциты    Т-лимфоциты    В-лимфоциты

- кортикостероиды    +++    ++    +/-
- 
- азатиоприн    +    ++    ++
- циклофосфамид    -    ++    ++
- 
- циклоспорин    -    +++    -

# КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

## Группа А

- 14 мужчин
- 14 женщин

Возраст  $32 \pm 17$

Преднизолон  
1 мг/кг/сут в  
течение 2 – 4 мес.

## Группа Б

- 13 мужчин
- 13 женщин

Возраст  $34 \pm 15$

Преднизолон 2 мг/кг  
через 48 час. – 3 мес.,  
снижение дозы до 0  
в течение 9 мес.

*(Simon & Meyrier, Kidney Int., 1981, 35, 201)*

# КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

Частота обострений при стероидочувствительном нефротическом синдроме

число обострений	1	2	3	множ.	
группа А (n=25)	9	7	2	10	
группа Б (n=23)		19	2	0	5

*(Simon & Meyrier, Kidney Int., 1981, 35, 201)*

# КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

- Ответ на терапию преднизолоном:

через 6 недель	–	50 – 80%
через 20 недель	–	90%
- Через 24 мес. ремиссия сохраняется у 40 – 60% больных
- Перед тем, как сделать заключение о стероидо-резистентности заболевания, лечение должно продолжаться не менее 16 недель (или дольше)

# **ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЦИТОСТАТИКОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ**

- **противопоказания для стероидов**
- **плохая переносимость стероидов**
- **частые обострения**
- **стероидозависимость**

# ЧАСТОТА РЕМИССИИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

	n	ремиссия	год	
● Cameron (1974)	58	36%	5	
● McDonald (1974)	34	64%	5	
● Chiu (1974)	36	50%	5	
● Siegel (1981)	18	78%	6	
● Grupe (1982)	49	80%	4	

- После 2-мес. курса лечения циклофосфамидом 60% больных сохраняют ремиссию в пределах от 9 до 24 мес.
- Циклоспорин А: ремиссия у 75% больных

# КУМУЛЯТИВНЫЙ РИСК РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

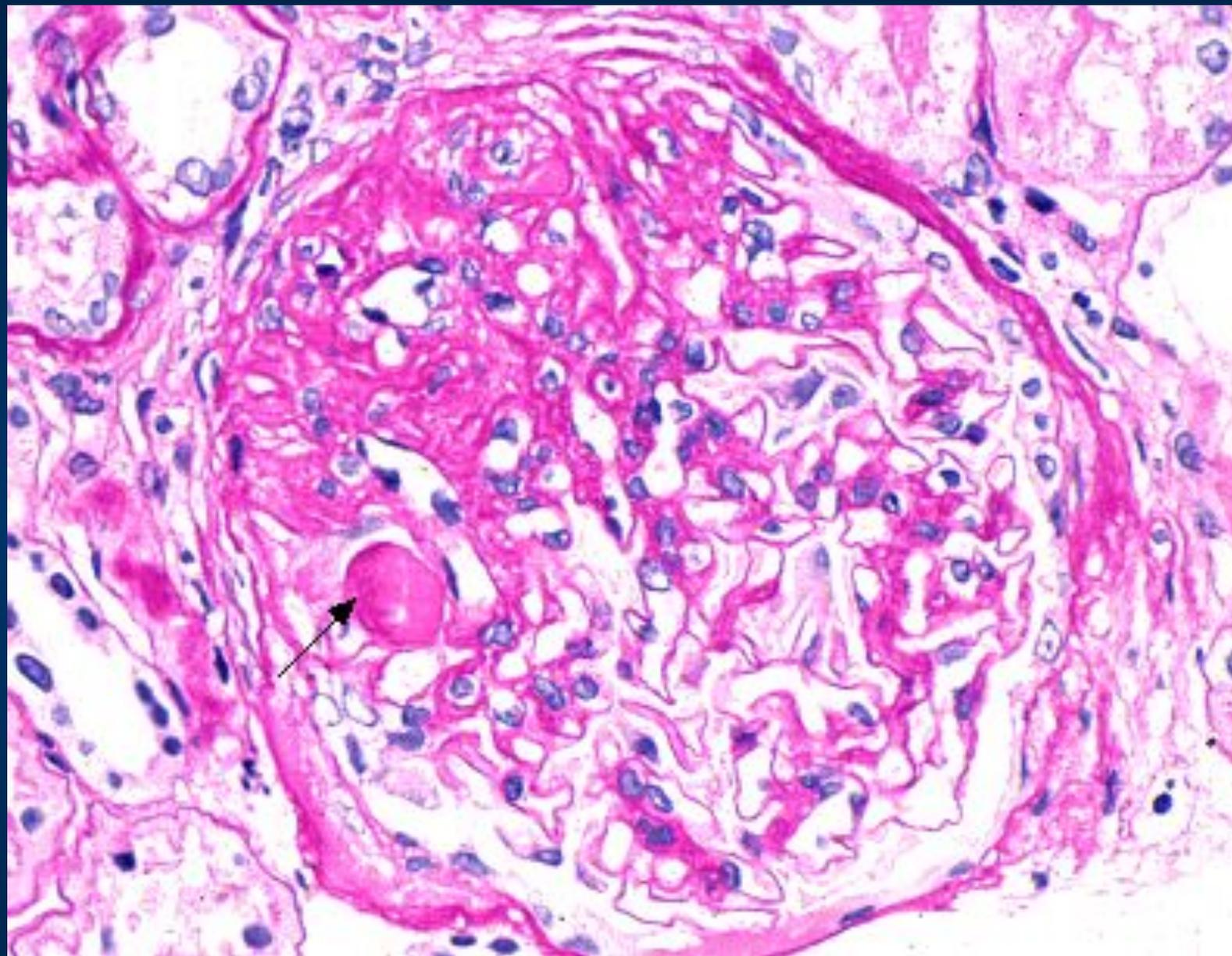
Длительность лечения > 2,7 г.

Суммарная доза > 100 г

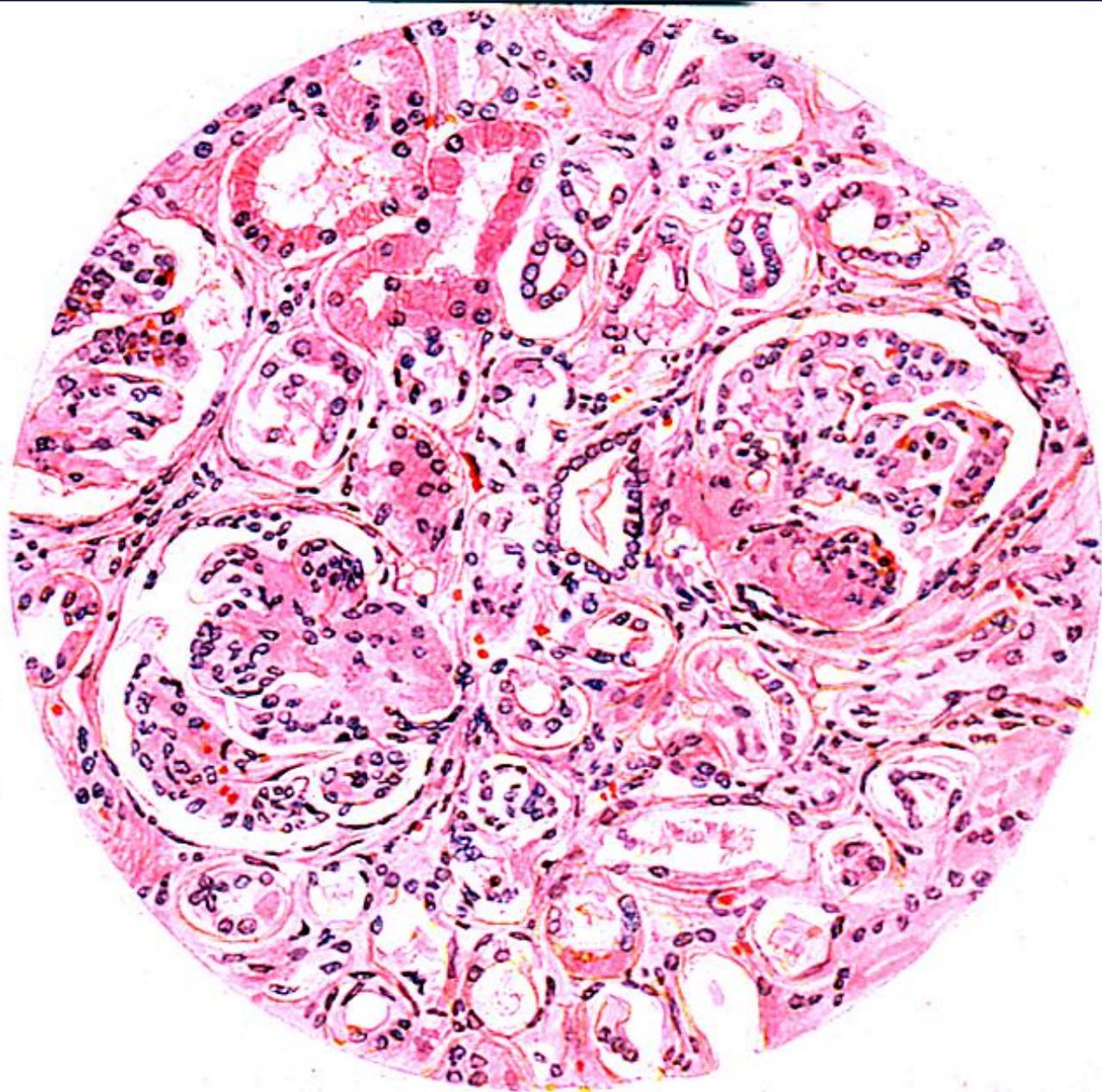
5 лет	–	3%
10 лет	–	5%
15 – 20 лет	–	16%

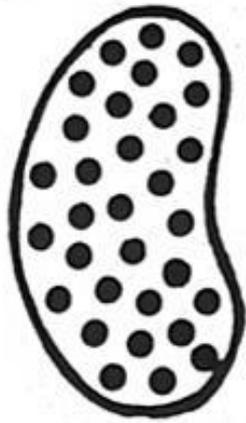
*Talar-Williams, Ann Int Med, 1996*

# Очаговый гломерулосклероз

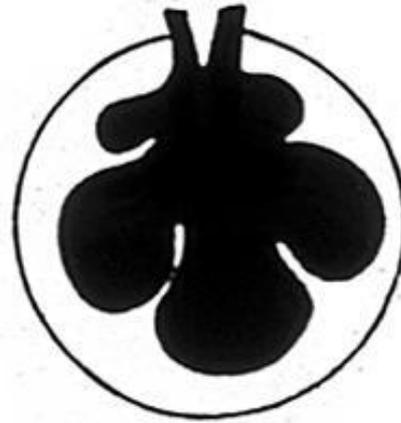


**Очаговый гломерулосклероз. Сегментарная облитерация капилляров веществом внеклеточного матрикса, коллапс капиллярных стенок.**

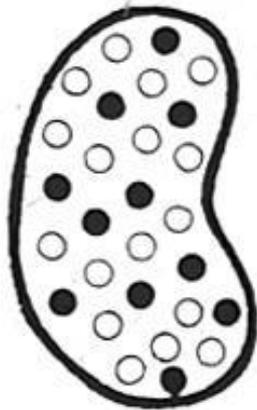




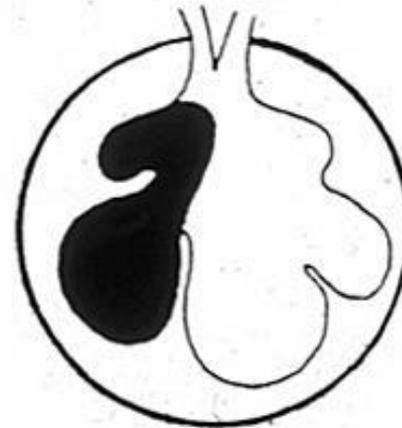
DIFFUSA



GLOBALE



FOCALE



SEGMENTARIA

# Классификация фокального сегментарного гломерулосклероза

- **Первичный (идиопатический) ФСГС**, иногда семейный
  - самостоятельное заболевание
  - морфологические варианты: классический, *tip lesion*, коллатоидный
- **ВИЧ- или героин-ассоциированный ФСГС**
- **Вторичный ФСГС** - морфологический феномен

## А. С уменьшением почечной массы

Олигомеганефрония  
Односторонняя агенезия почки  
Почечная дисплазия  
Рефлюксная нефропатия  
Субтотальная нефрэктомия  
Недостаточность почечного трансплантата  
Любая прогрессирующая болезнь почек  
Литиевая нефропатия

## Б. С первично нормальной почечной массой

Сахарный диабет  
Гипертензия  
Ожирение  
Пре- и эклампсия беременных  
Цианотическая врожденная сердечная недостаточность

# Основные причины фокального гломерулосклероза

- **Первичный (идиопатический) ФСГС**, по некоторым характеристикам близкий к липоидному нефрозу
- **Вторичный ФСГС**

Healing предшествующего очагового гломерулярного повреждения - очагового волчаночного нефрита, IgA нефропатии или васкулита

Значительная утрата нефронов - почти при всех вариантах хронических болезней почек

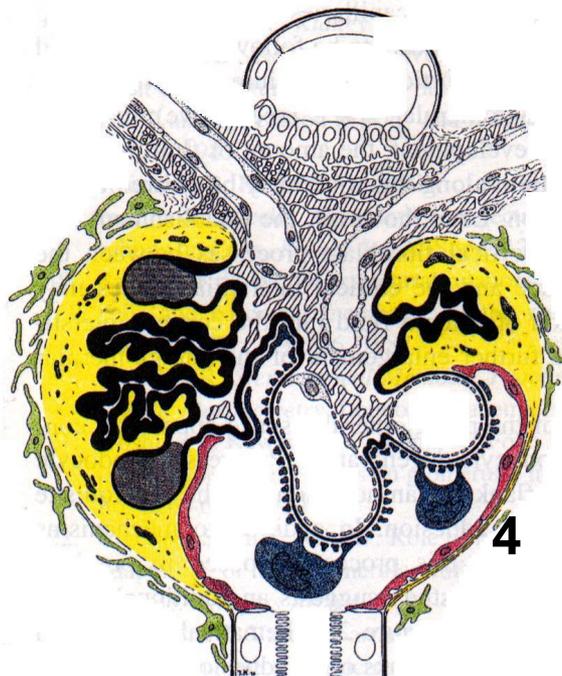
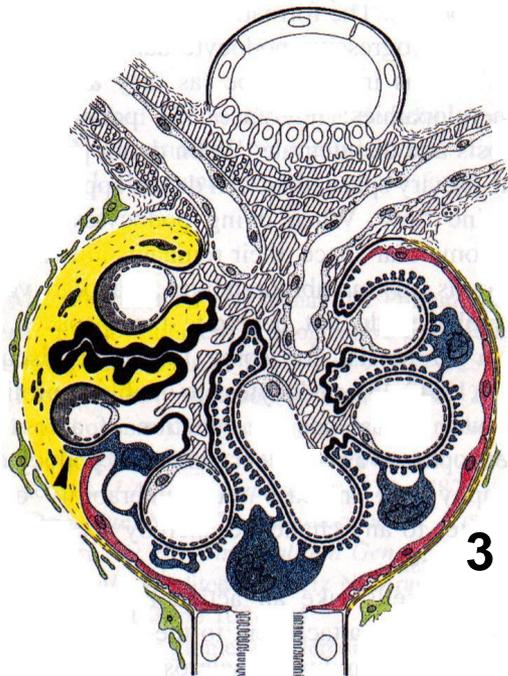
Хроническая почечная вазодилатация - сахарный диабет 1 типа, серповидно-клеточная анемия, болезнь накопления гликогена 1 типа, массивное ожирение, тяжелая преэклампсия

- **Другие причины**

ВИЧ- и героин-ассоциированный

Опухоли, преимущественно лимфомы

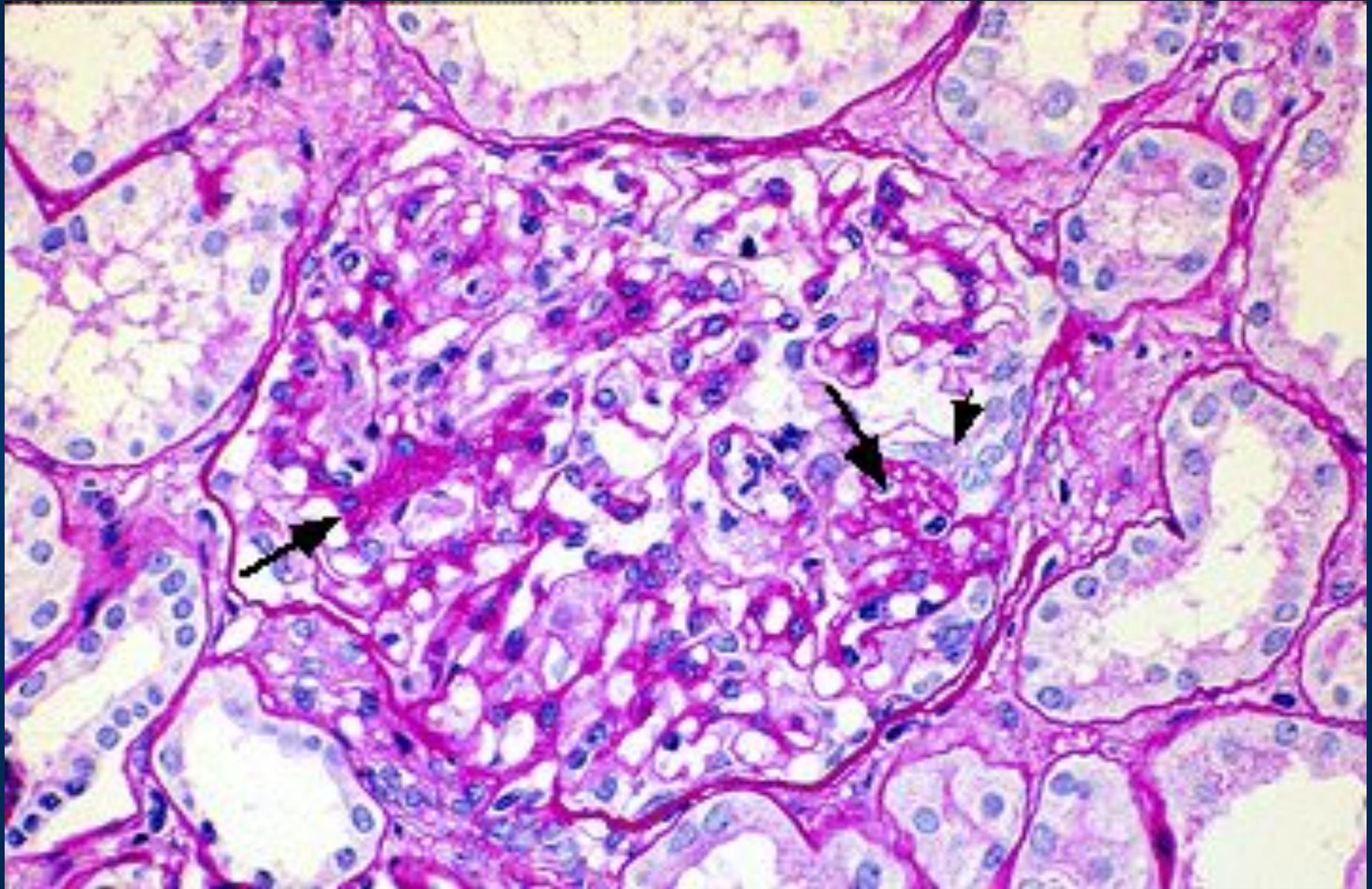
Лечение литием



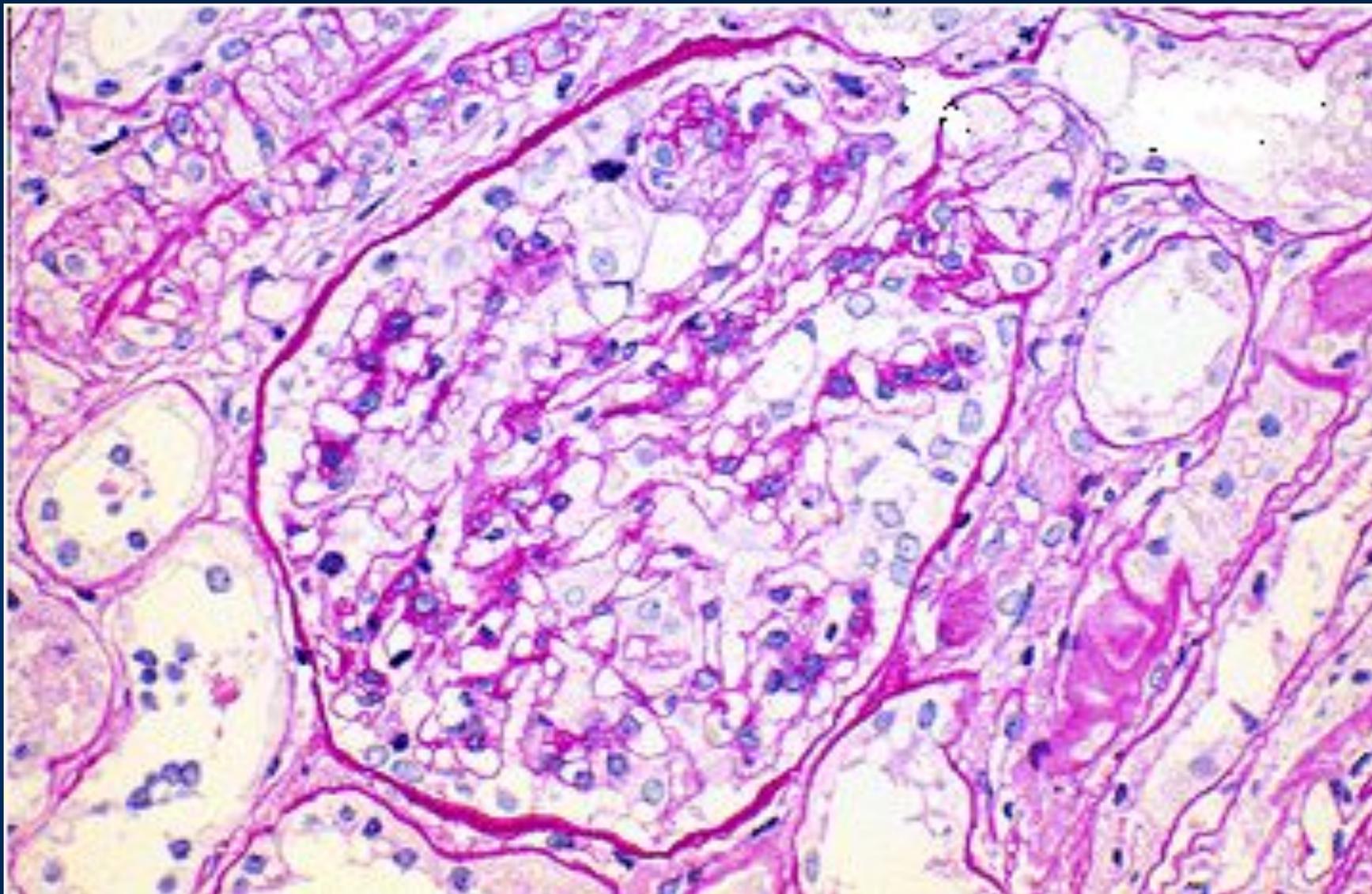
**Стадии развития  
очагового  
гломерулосклероза  
(male hypertensive  
Fawn-hooded rats)**

*W. Kriz et al., AJN, 1998, 9, 3, 381*

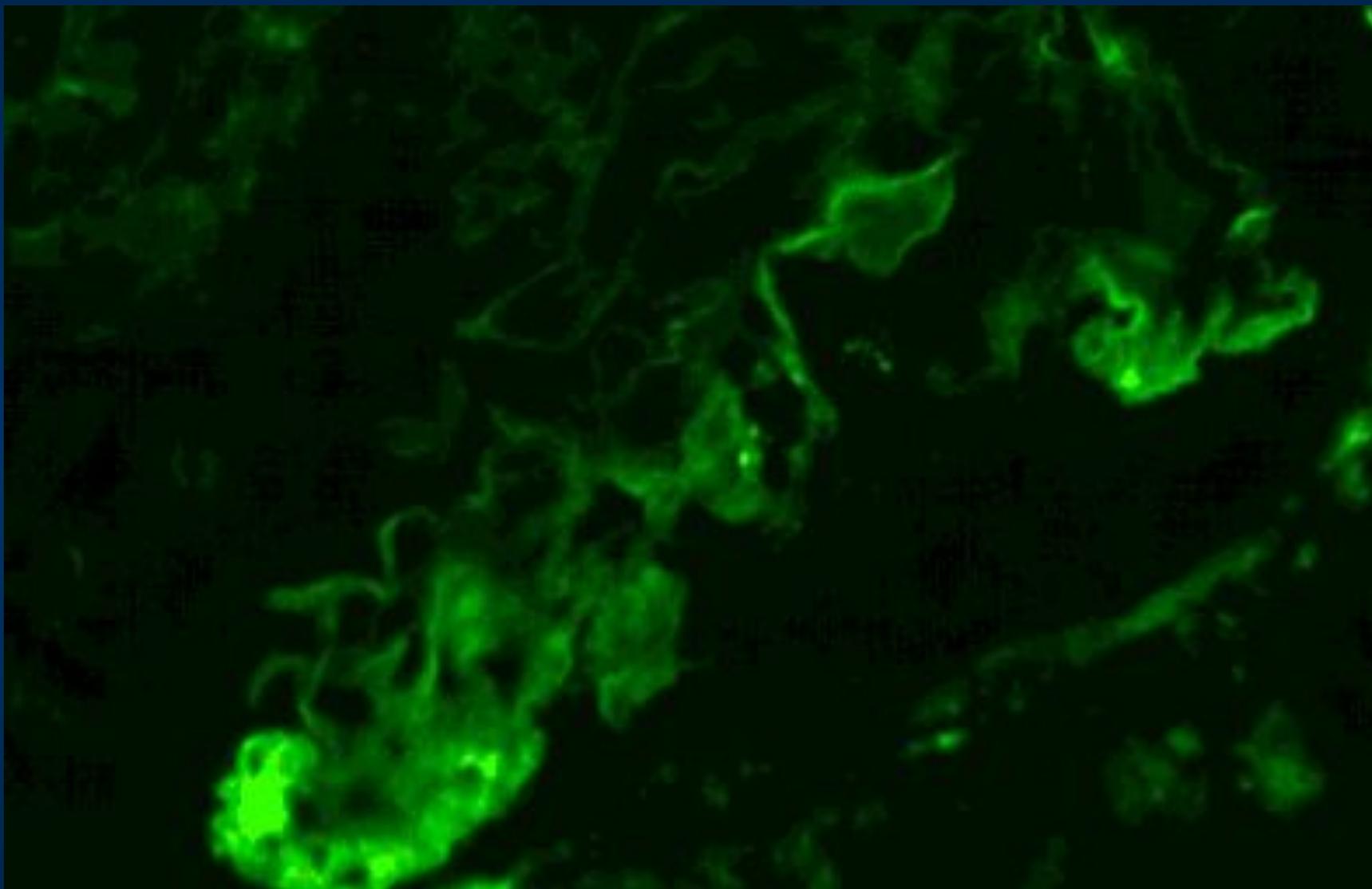
1. Нормальный клубочек
2. Дилатация и прилипание капилляра к ГБМ
3. Расширение зоны адгезии, коллапс и гиалиноз капилляров
4. Развернутая стадия гломерулосклероза



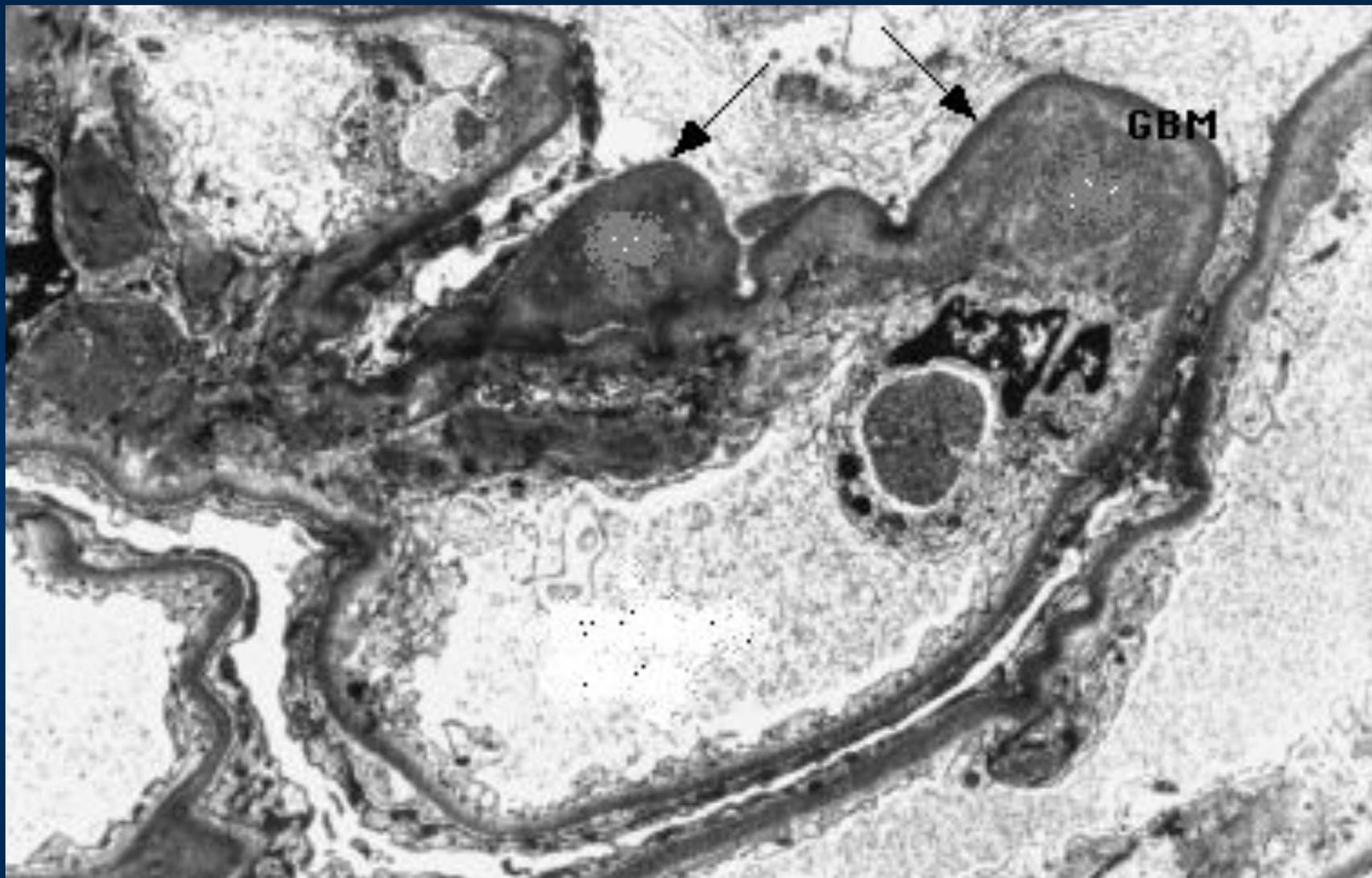
**Очаговый гломерулосклероз**



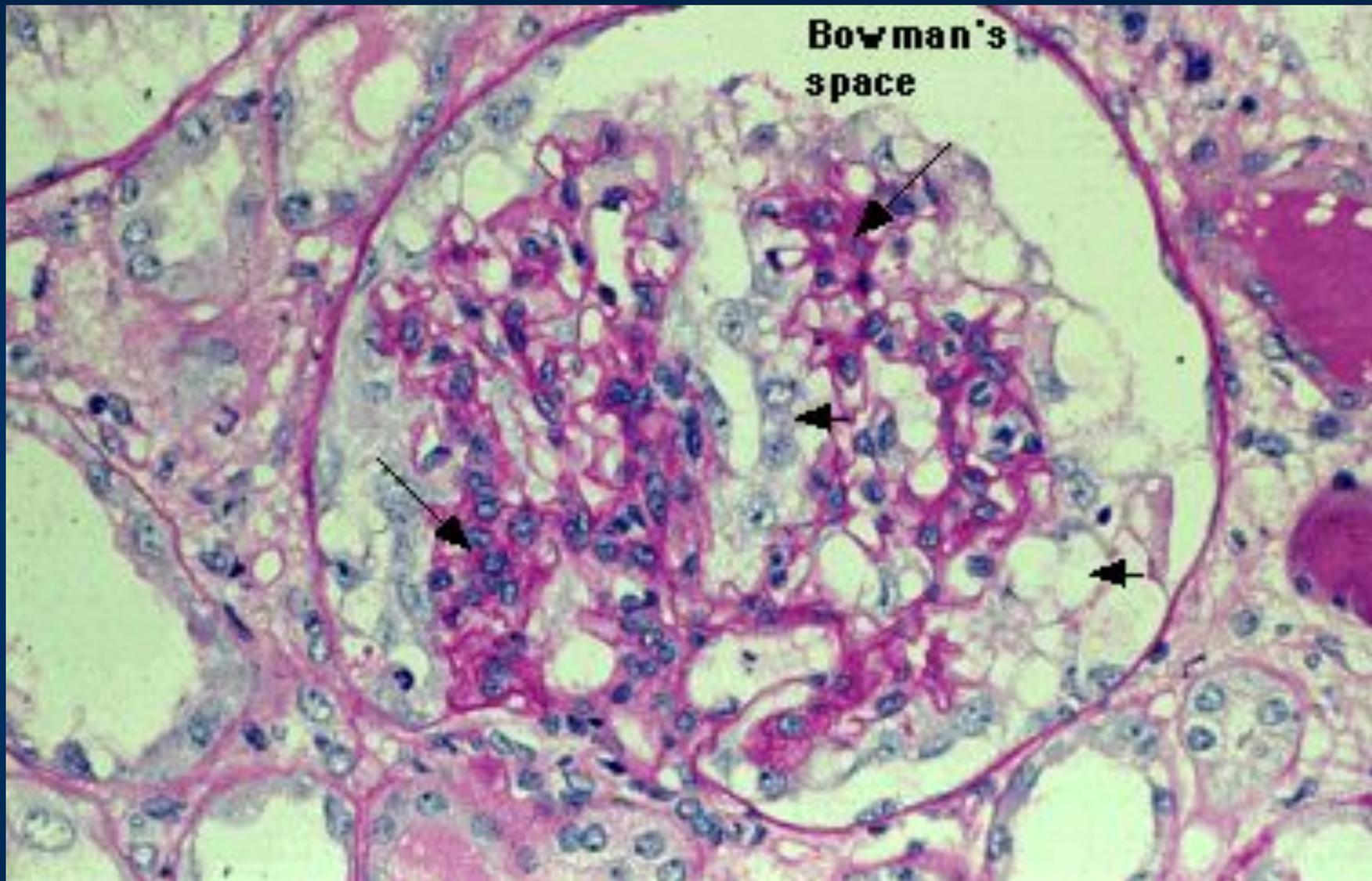
Очаговый гломерулосклероз с сегментарным склерозом в области канальцевого полюса (tip lesion). Капилляры содержат пенистые клетки (моноциты, насыщенные липидами. Прилежащие подоциты гипертрофированы и пролиферируют. Вариант более доброкачественного течения (?).



Очаговый гломерулосклероз. Отложения IgM и C3 в зонах гиалиноза.



**Очаговый гломерулосклероз.  
Облитерация капилляров плотными «гиалиновыми» депозитами.**

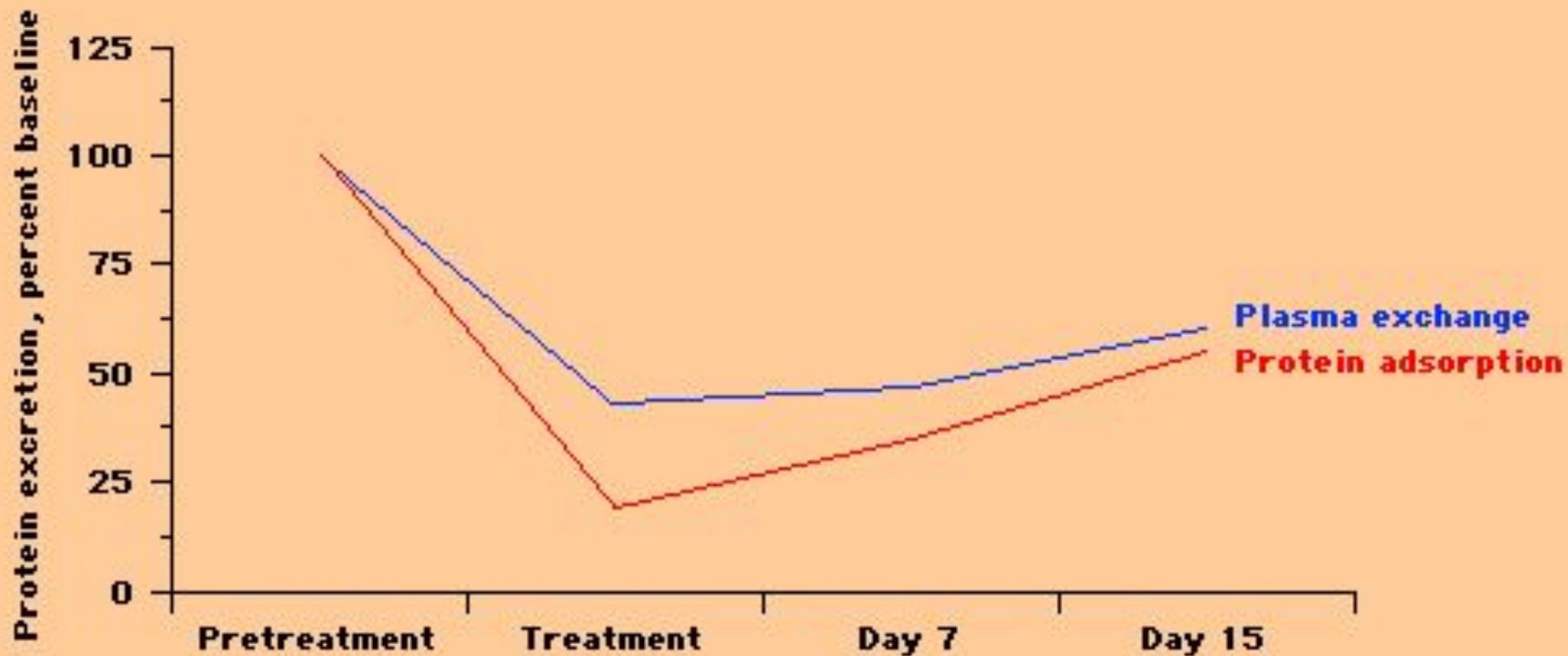


Очаговый гломерулосклероз, коллаптоидная форма.  
В зонах склероза просветы капилляров отсутствуют. Скопления вакуолизированных подоцитов.  
Вариант быстро прогрессирующего течения.

# Очаговый гломерулосклероз:

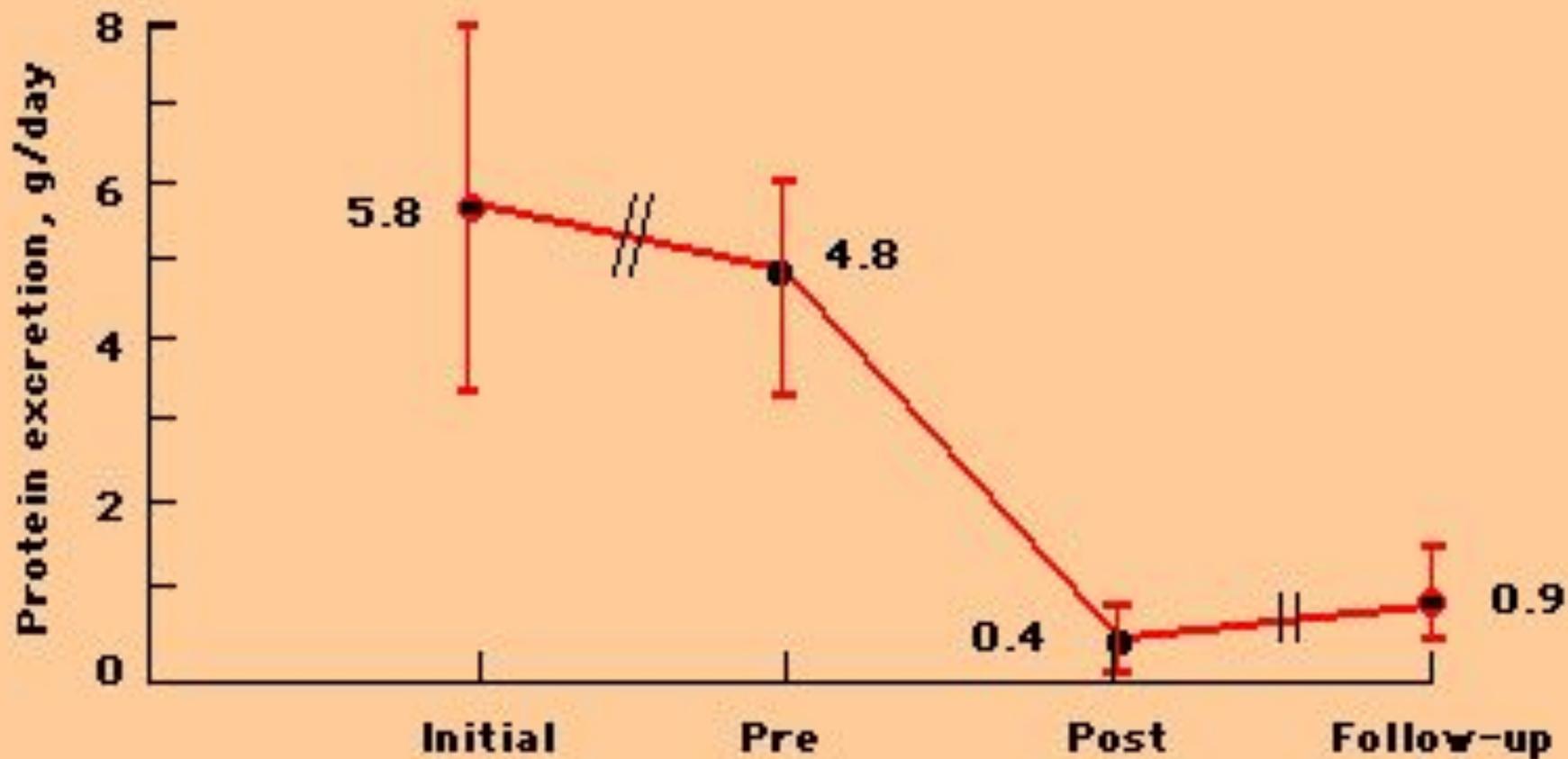
## лечение

- От 40 до 60% больных стероидочувствительны, ремиссия может быть полной (протеинурия <200 мг/сут) или неполной (<2 г/сут).
- Лучше отвечают на терапию больные с «*glomerular tip lesion*» (80% против 33%) *Beaman et al., Clin Nephrol 1987, 27:217*
- Циклофосфамид или азатиоприн в монотерапии или вместе со стероидами могут быть эффективны в начале терапии.
- Чем выше протеинурия, тем хуже прогноз.
- 5- и 10-летняя выживаемость больных с нефротическим синдромом составляет в среднем 60-90% и 30-55%, соответственно.



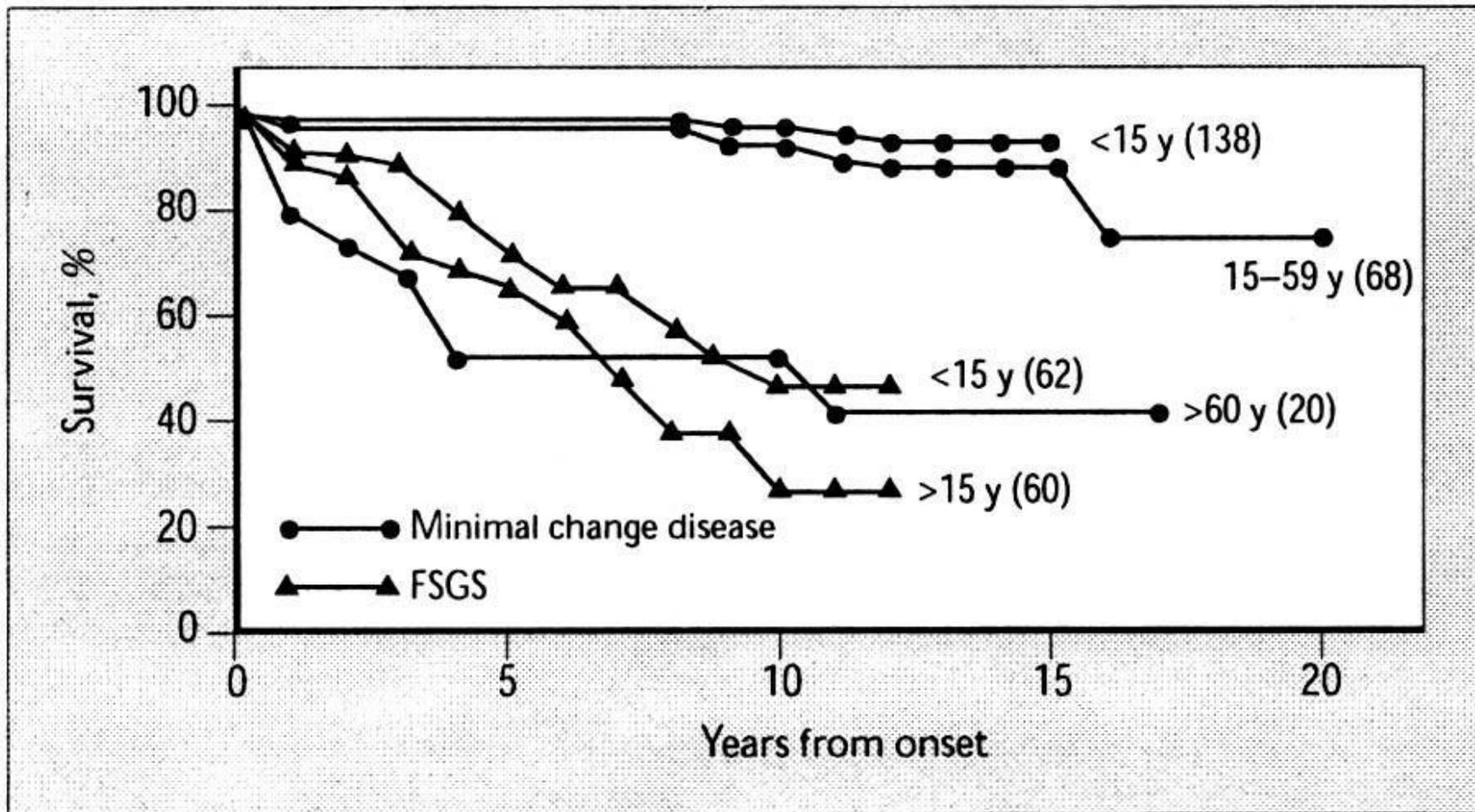
Удаление циркулирующего фактора на адсорбционной колонке при рецидиве первичного ФГС в трансплантате приводит к временному снижению протеинурии.

*(Dantal et al., NEJM 1994, 330:7)*

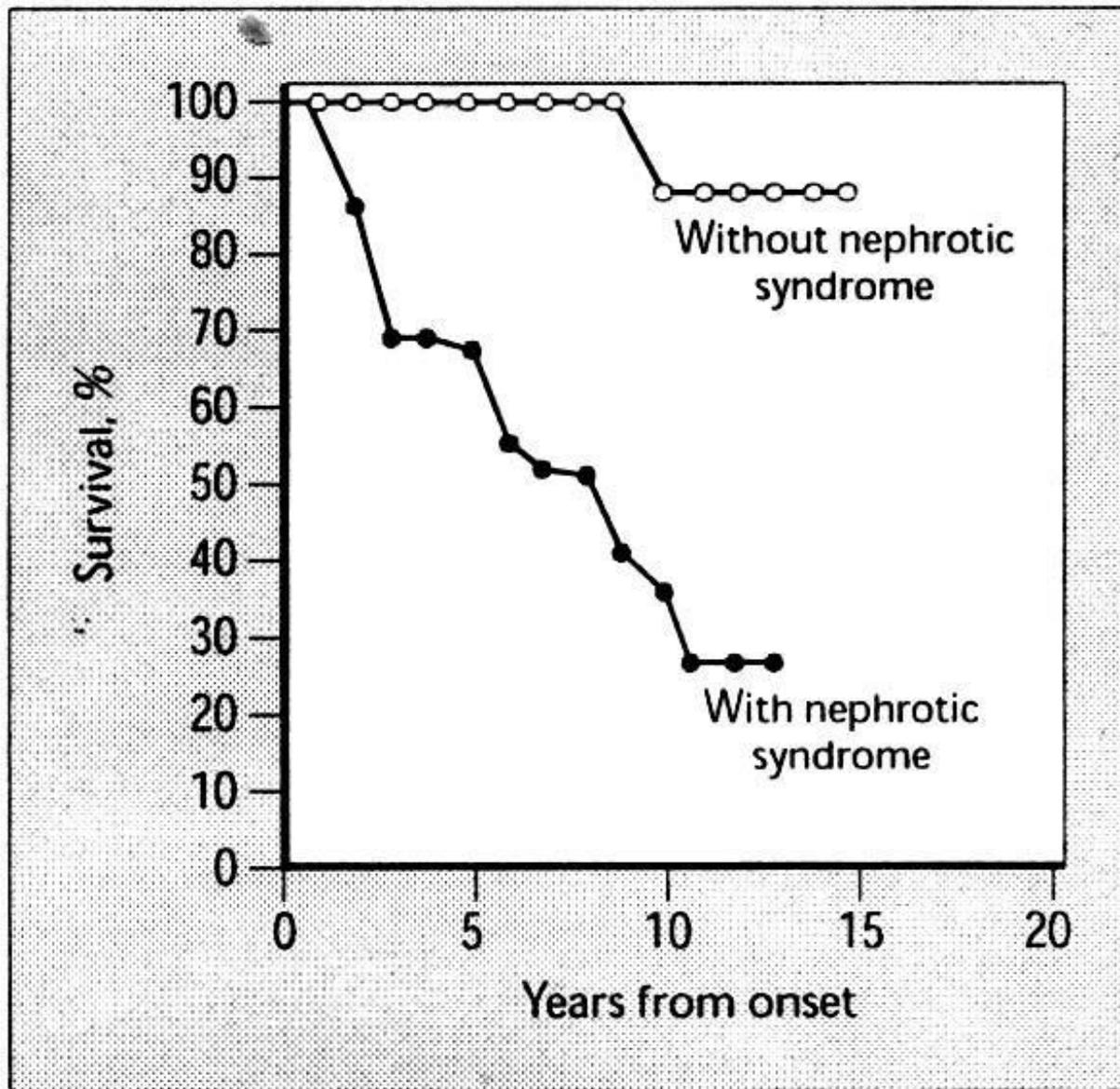


Эффективность плазмафереза при первичном ФСГС. Динамика протеинурии у 6 больных, ранее резистентных к терапии. Наблюдение в среднем 18 мес. У других 5 больных такого ответа не было.

*(Mitvalli, NDT 1998, 13:1524)*



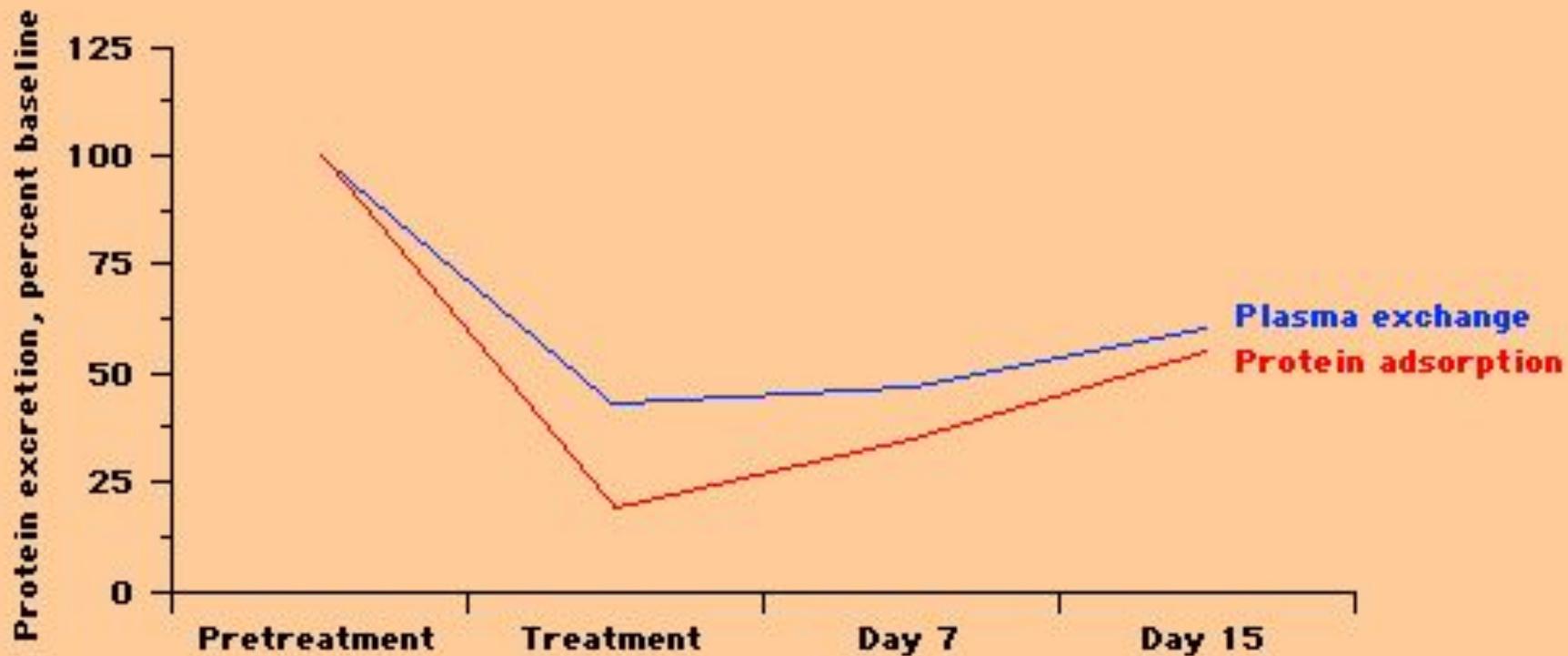
Функциональная выживаемость при очаговом гломерулосклерозе в сравнении с липоидным нефрозом. Десятилетняя выживаемость около 50%.  
 (Cameron, 1996).



Исход очагового  
гломерулосклероза в  
зависимости от  
наличия или  
отсутствия  
нефротического  
синдрома при  
установлении  
диагноза.

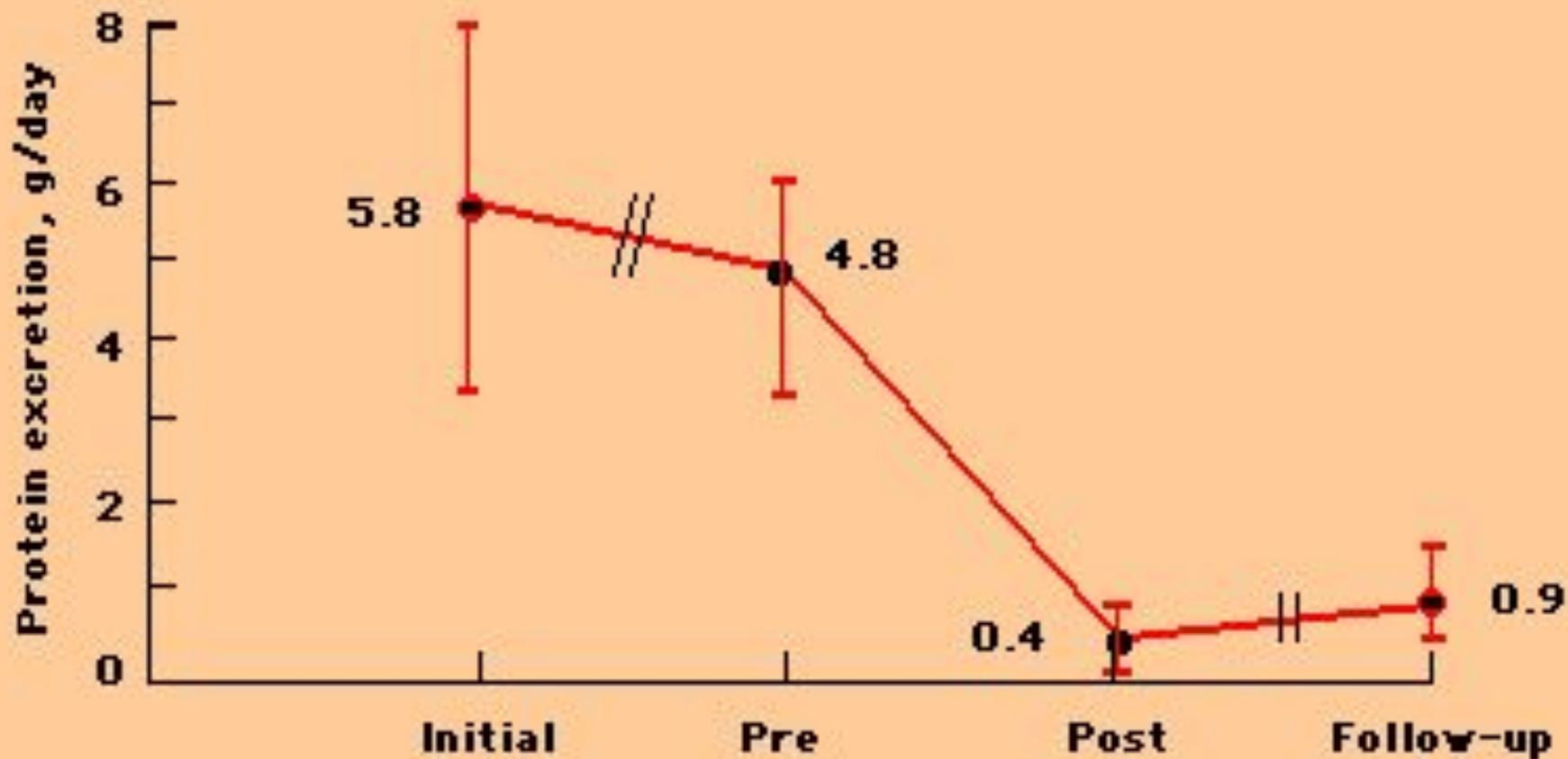
Такой же эффект  
имеют спонтанные  
или индуцированные  
терапией ремиссии.

*Ponticelli et al., 1996*



Удаление циркулирующего фактора на адсорбционной колонке при рецидиве первичного ФСГС в трансплантате приводит к временному снижению протеинурии.

*(Dantal et al., NEJM 1994, 330:7)*

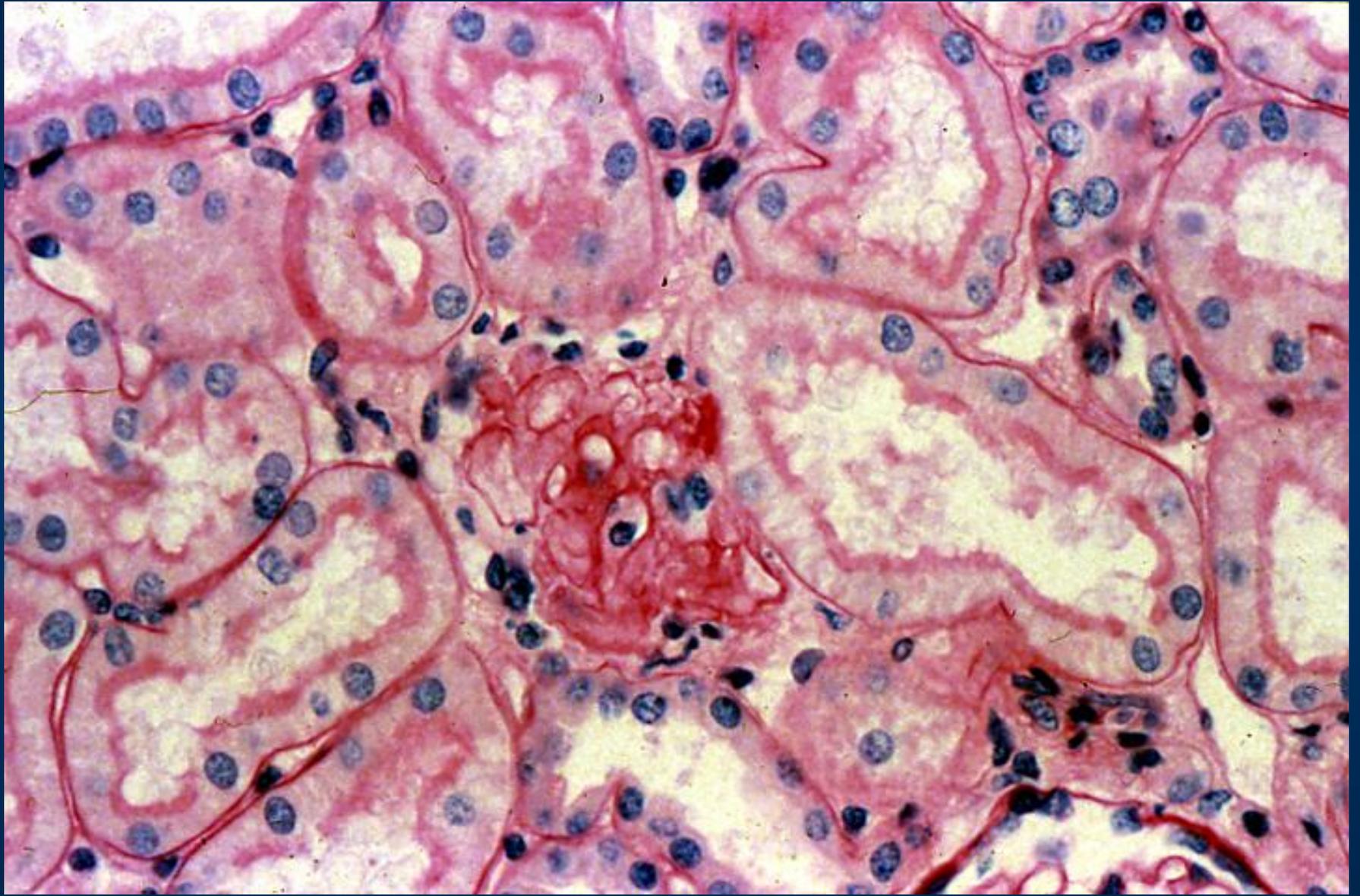


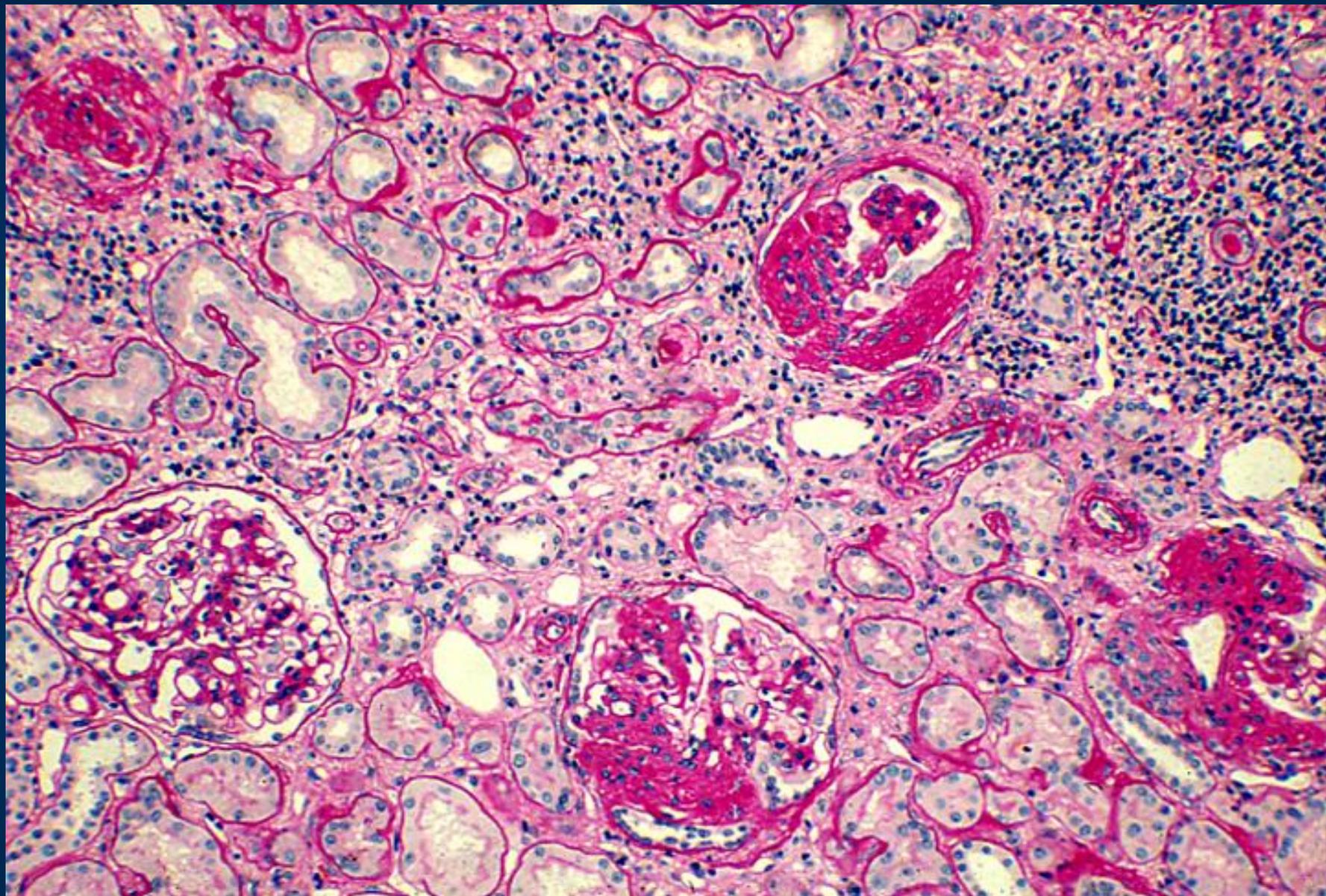
Эффективность плазмафереза при первичном ФСГС. Динамика протеинурии у 6 больных, ранее резистентных к терапии. Наблюдение в среднем 18 мес. У других 5 больных такого ответа не было.

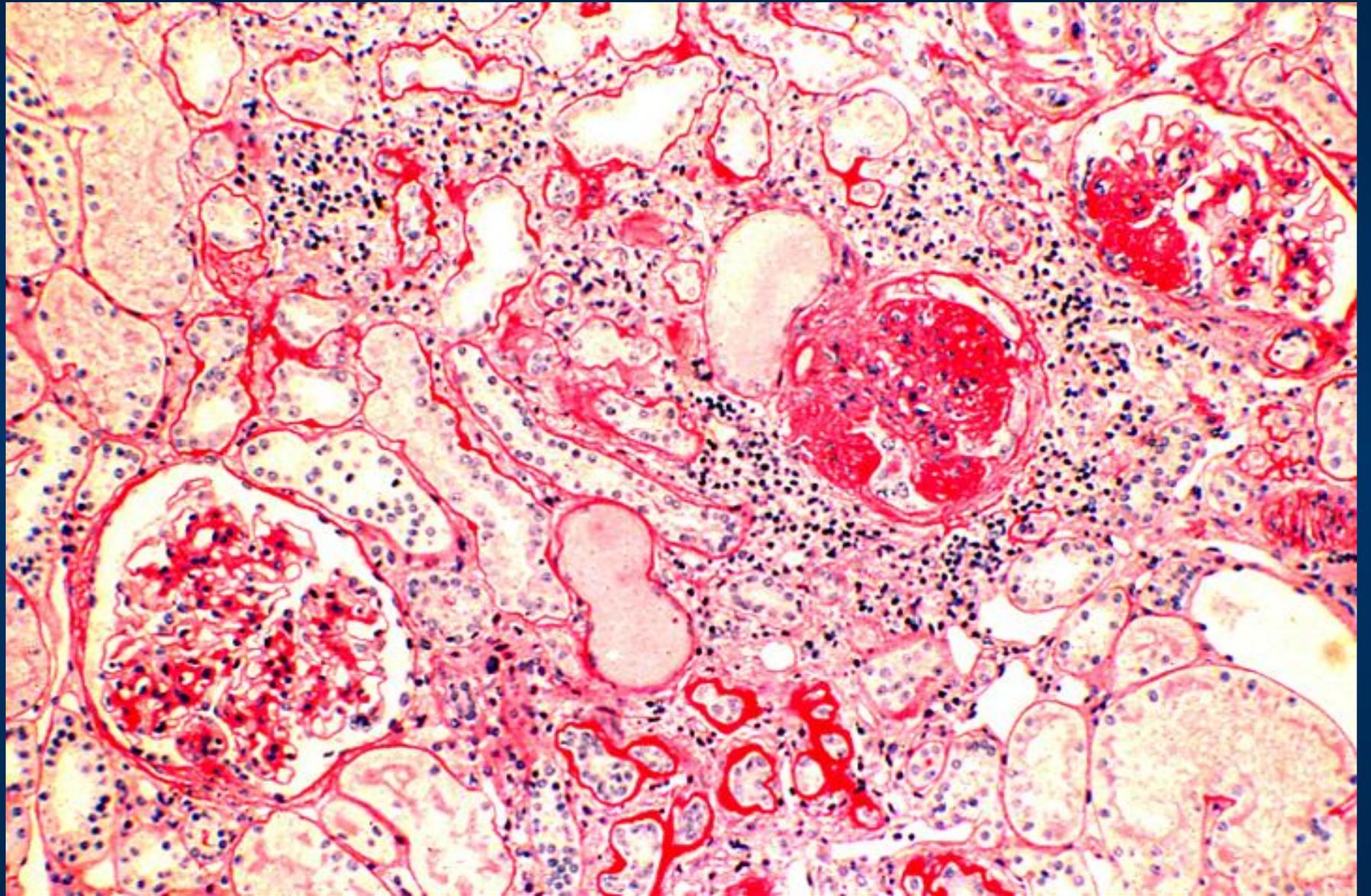
*(Mitvalli, NDT 1998, 13:1524)*

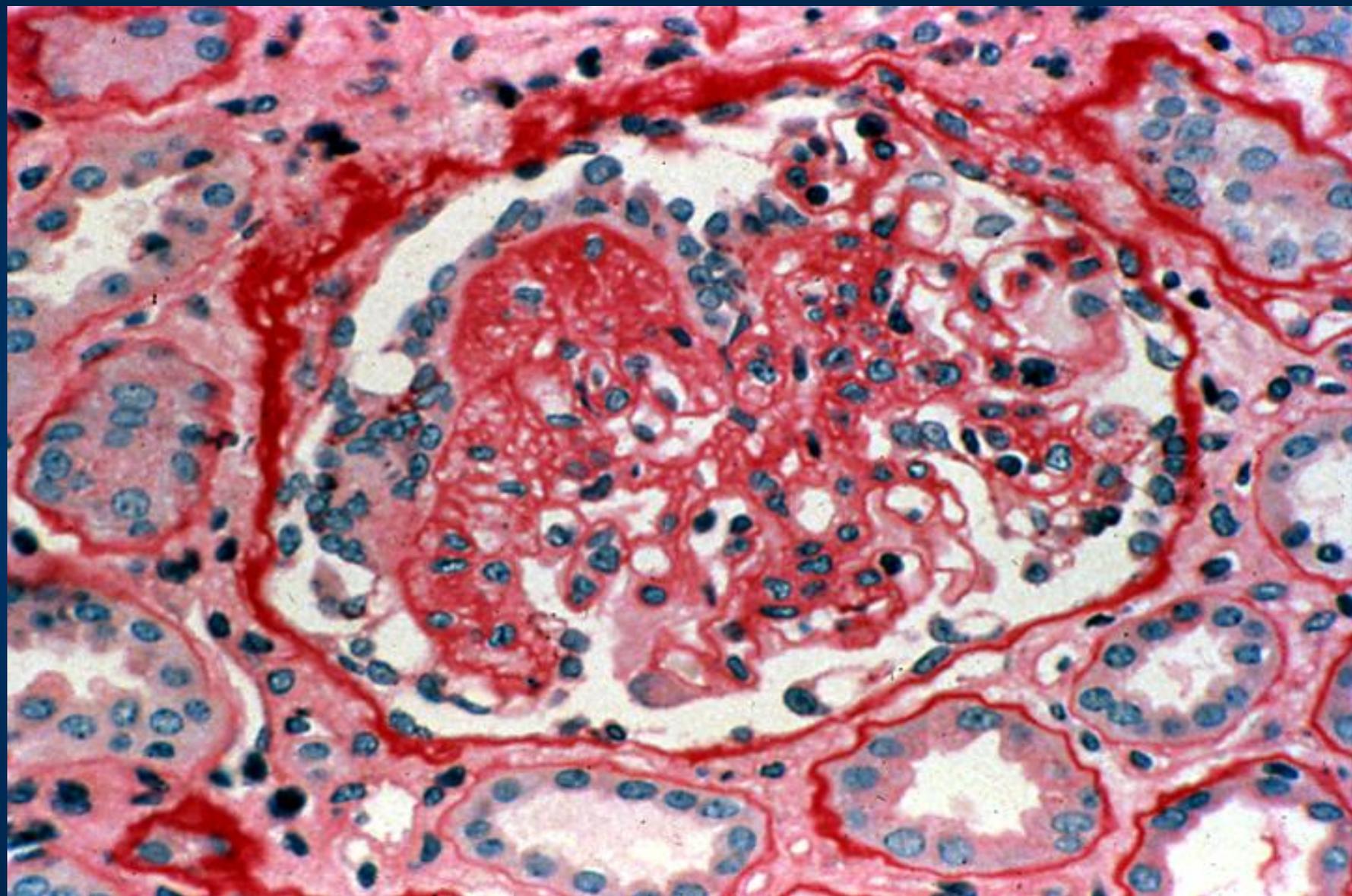
# Тактика ведения больных хроническим гломерулонефритом

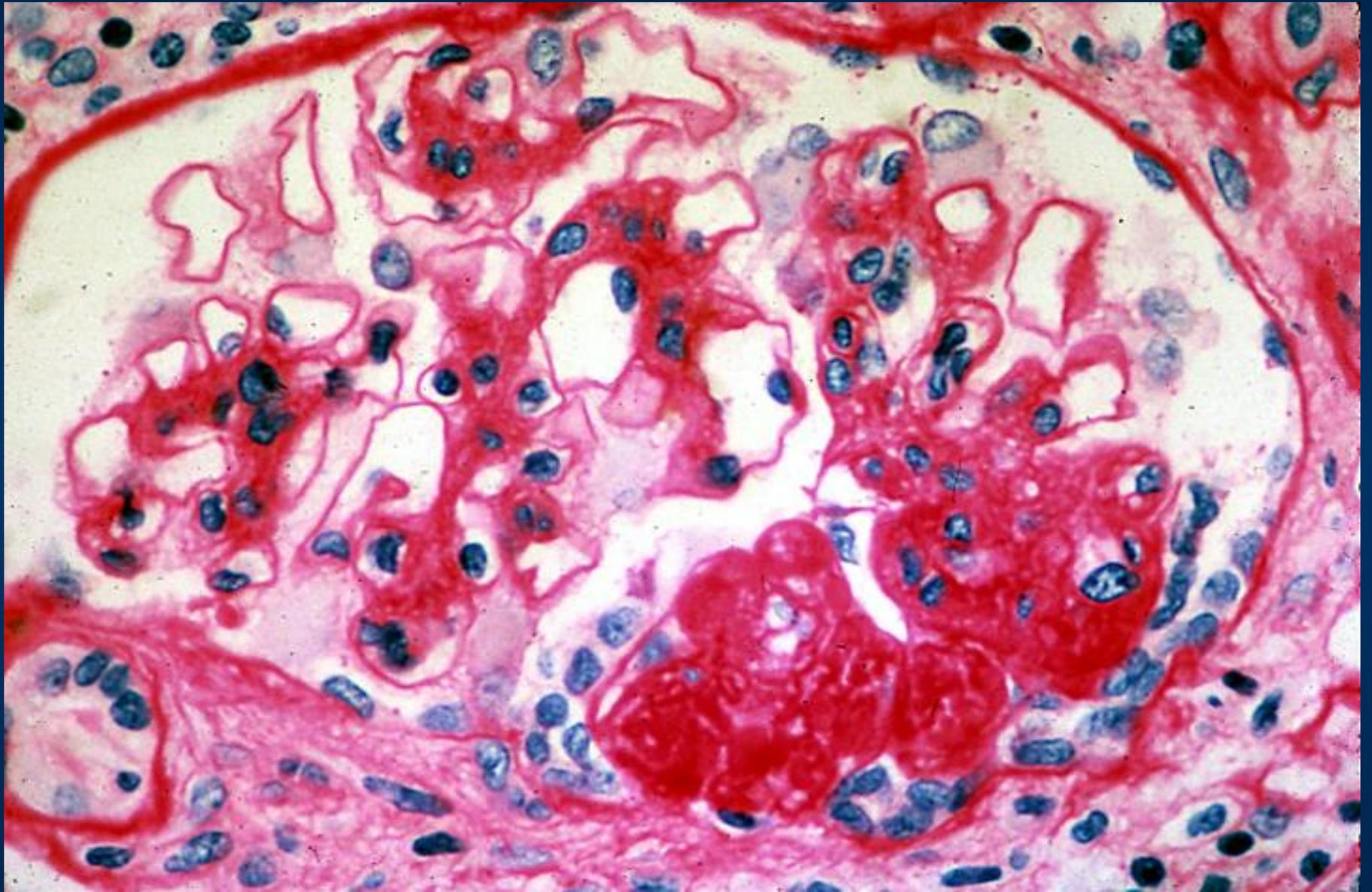
- Установление морфологического варианта гломерулонефрита
- Определение фазы болезни по клиническим и морфологическим данным
- Прогнозирование течения болезни
- При наличии активной фазы болезни, прогнозе прогрессирующего течения - активная патогенетическая терапия
  - глюкокортикоиды
  - цитостатические иммунодепрессанты
  - комбинированная терапия
- По достижении ремиссии или признания терапии неэффективной - антитромбоцитарные средства, антипротеинурическая терапия
- Симптоматическая терапия - антигипертензивная, противоотечная ....

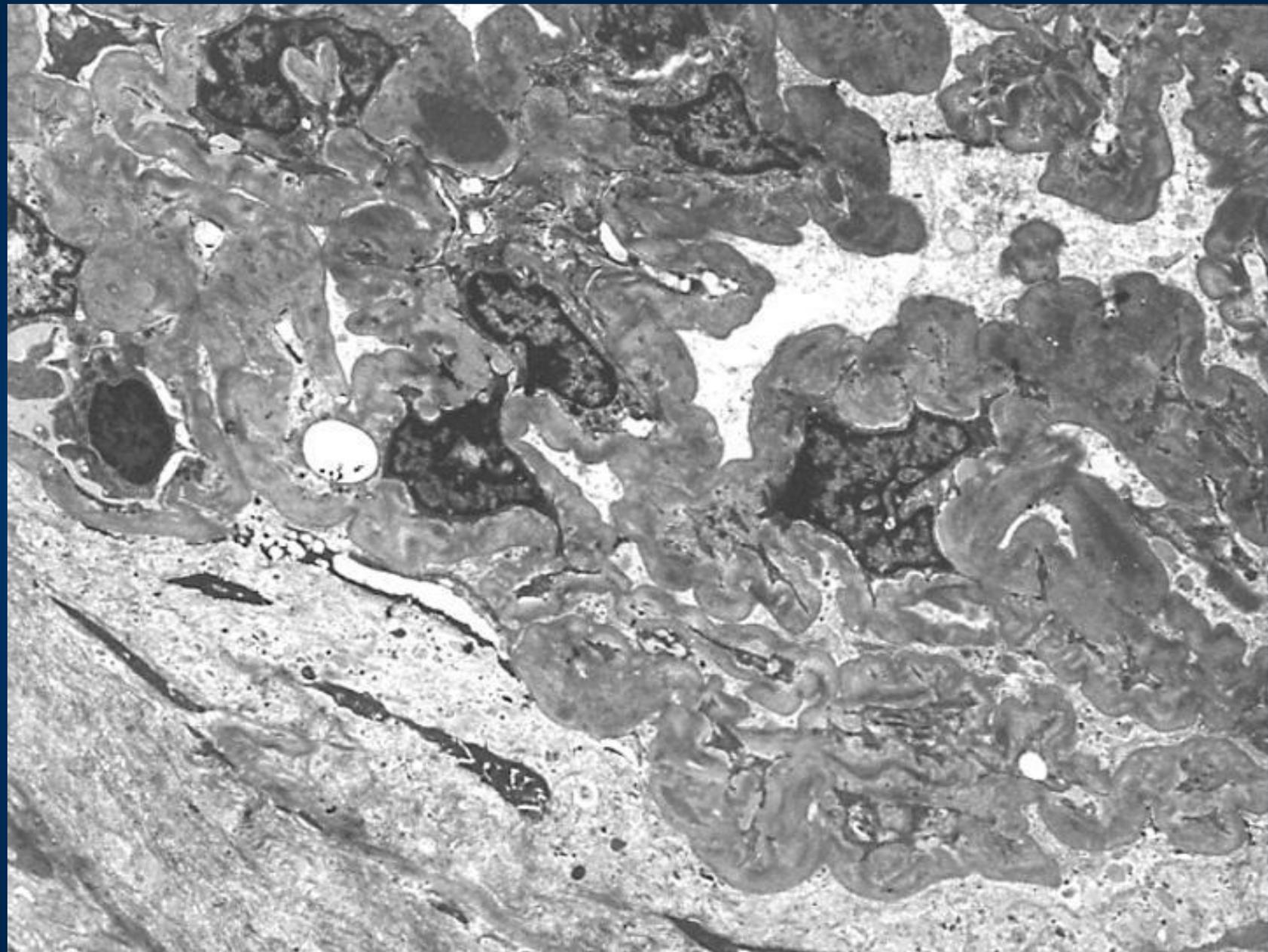














82-10727 #8 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #9 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #15 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #15 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #21 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #21 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #28 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #28 HAE Neo, B Parkland Hospital Dallas, Texas	
---	---	--	--	--	--	--	--	--

82-10727 #9 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #9 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #16 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #16 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #22 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #22 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #29 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #29 PAS Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	
--	--	---	---	---	---	---	---	--

82-10727 #24 Jones Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #24 Jones Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #10 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #10 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #17 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #12 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #23 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #30 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #23 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas	82-10727 #30 G.T. Neo, B.T. Parkland Hospital Dallas, Texas
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--

# Global Sclerosis: When Is It Normal?

---

- Up to 10% of glomeruli in patients under the age of 40
- Patient's age/2 minus 10

## Focal Sclerosis: Sampling Problems

---

*If 10% of glomeruli have lesion and biopsy shows 10 gloms: miss lesion 35% of time*

*If 10% of glomeruli have lesion and biopsy shows 20 gloms: miss lesion 12% of time*

# CLINICAL CLASSIFICATION OF FSGS

---

Primary FSGS

Secondary causes of FSGS

HIV-associated nephropathy

Intravenous heroin injection

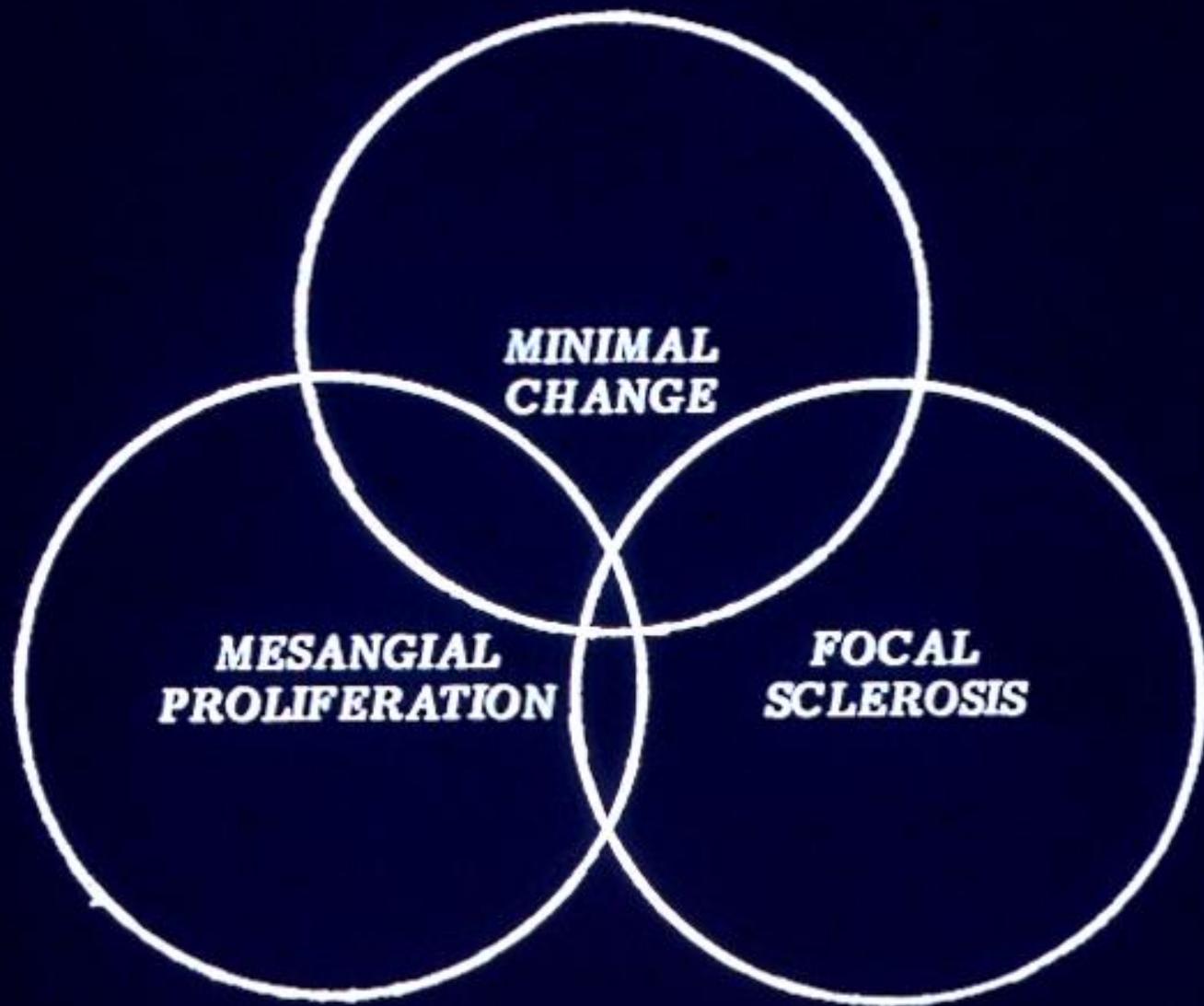
Congenital or acquired reduction of renal parenchyma

Reflux nephropathy

Glomerulonephritis, primary or secondary to systemic disease

**RESPONSE TO STEROID THERAPY: 330 Patients**  
**(Loss of proteinuria first 8 weeks)**

	<u>Number</u>	<u>Initial Response</u>	<u>Initial Non-Response</u>
Minimal Change	313	93%	7%
Focal Global Sclerosis	7	64%	36%
Focal Segmental Sclerosis	10	29%	71%



# Быстро прогрессирующий гломерулонефрит

# БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

— клинико-морфологический  
синдром, вариант течения  
различных гломерулонефритов  
с быстрым развитием почечной  
недостаточности

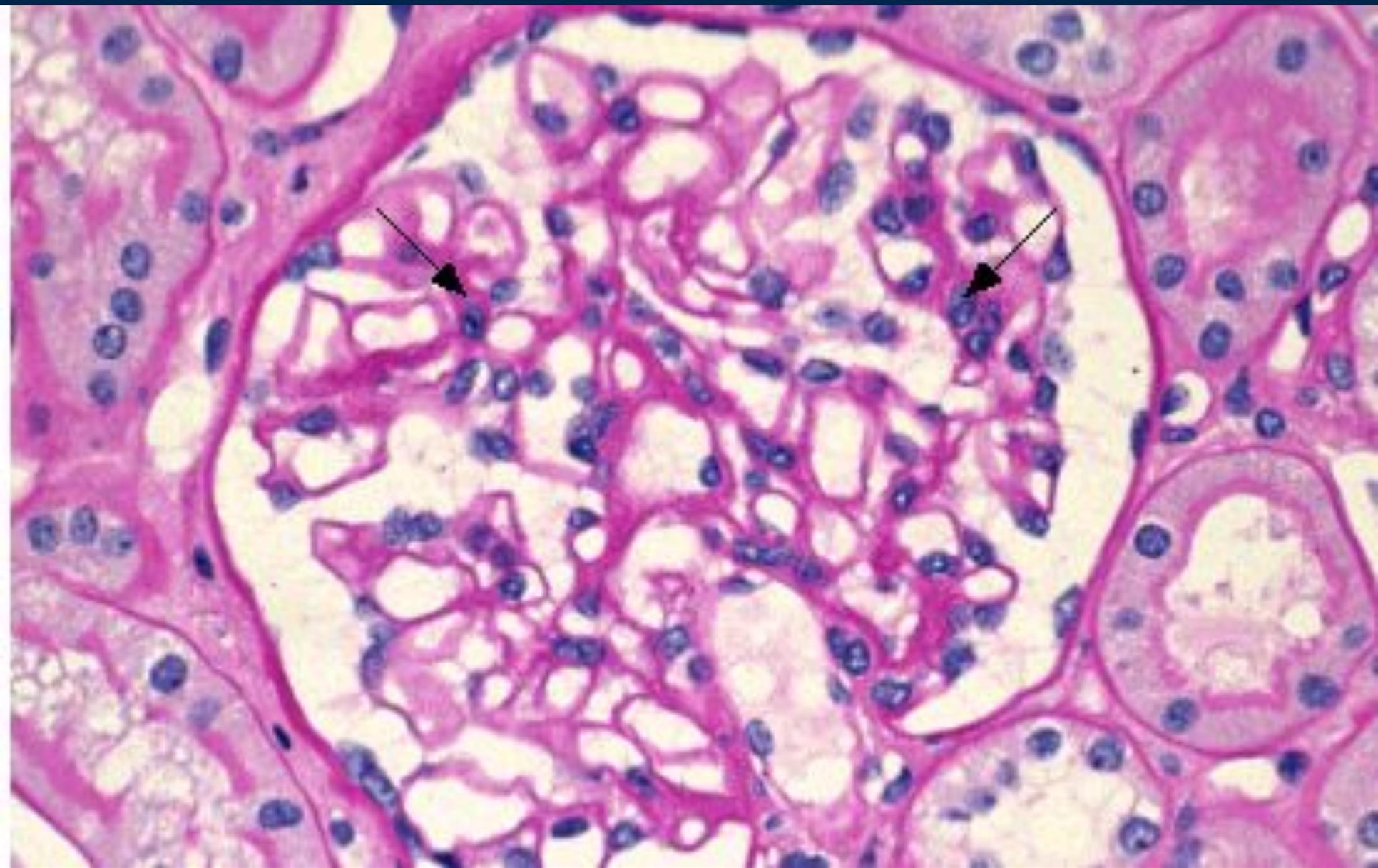
## Быстропрогрессирующий гломерулонефрит — синонимы

- **подострый нефрит (гломерулонефрит)**
- **экстракапиллярный гломерулонефрит**
- **гломерулонефрит с полулуниями**
- **экстракапиллярный нефрит с полулуниями**
- **острый злокачественный нефрит**
- **анурический нефрит**
- **диффузный гломерулонефрит с полулуниями (экстракапиллярная пролиферация более чем в 50% клубочков)**
- **сегментарный серповидноклеточный и/или некротизирующий гломерулонефрит (полулуния или некрозы более чем в 50% клубочков)**
- **мезангиопролиферативный ГН с диффузными полулуниями**

## Как диагностировать быстро прогрессирующий гломерулонефрит ?

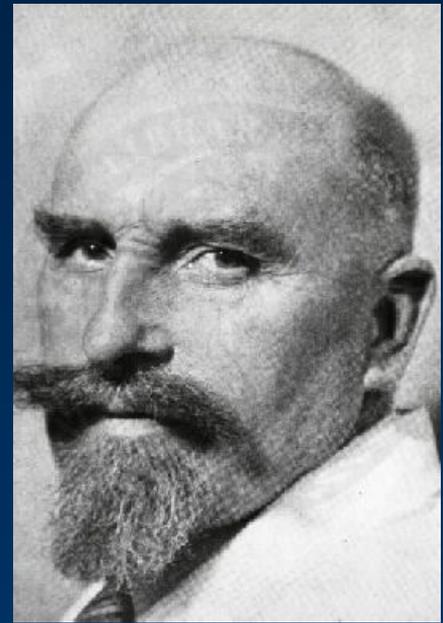
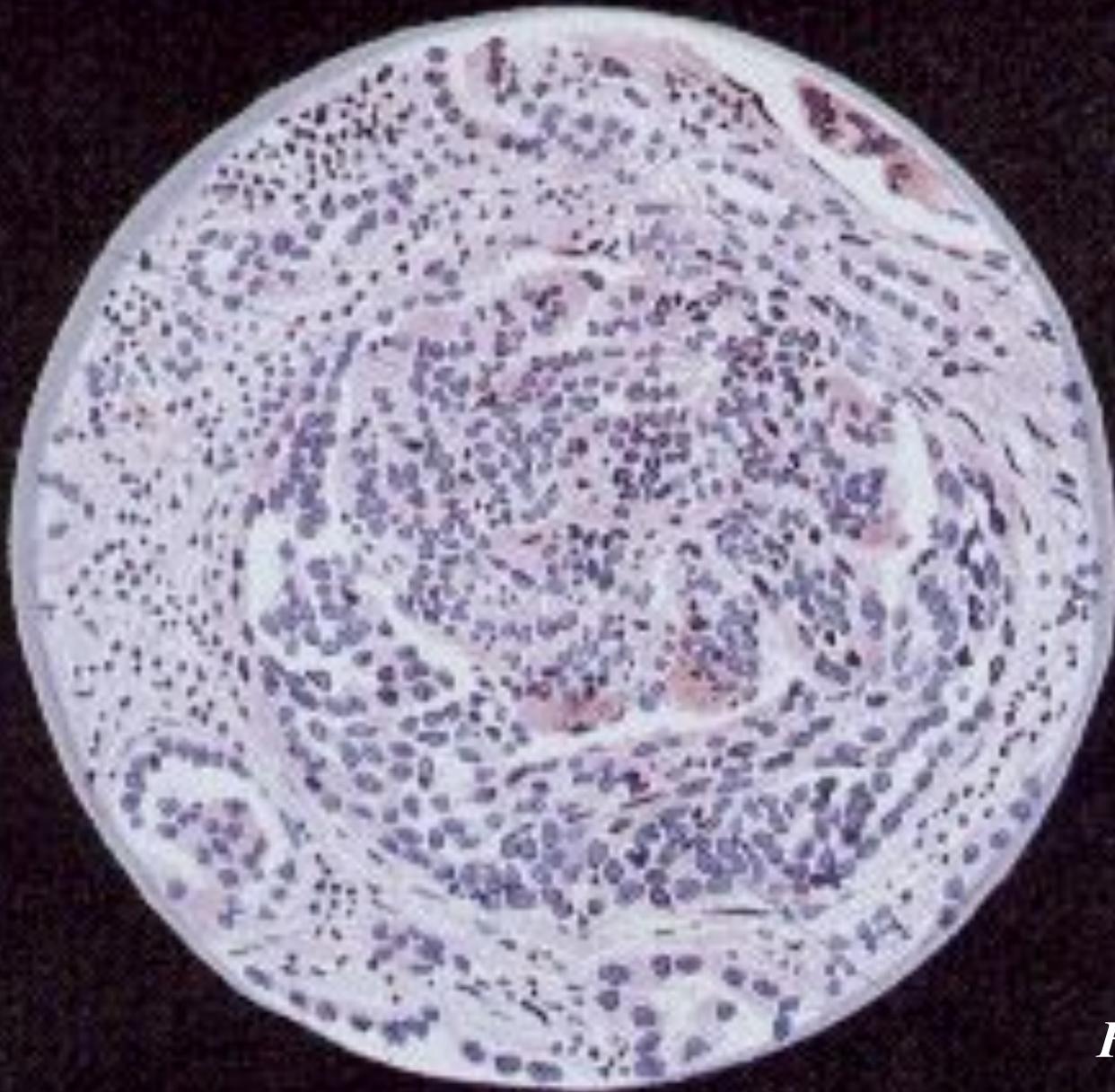
**Для утверждения о наличии БПГН  
необходимы и достаточны:**

- Клинические признаки гломерулонефрита (гломерулярная гематурия, протеинурия)
- Быстрое от начала болезни (через недели, месяцы) развитие почечной недостаточности и ее естественное прогрессирующее течение
- Морфологический эквивалент (полулуния и/или некрозы в 20–50% клубочков)

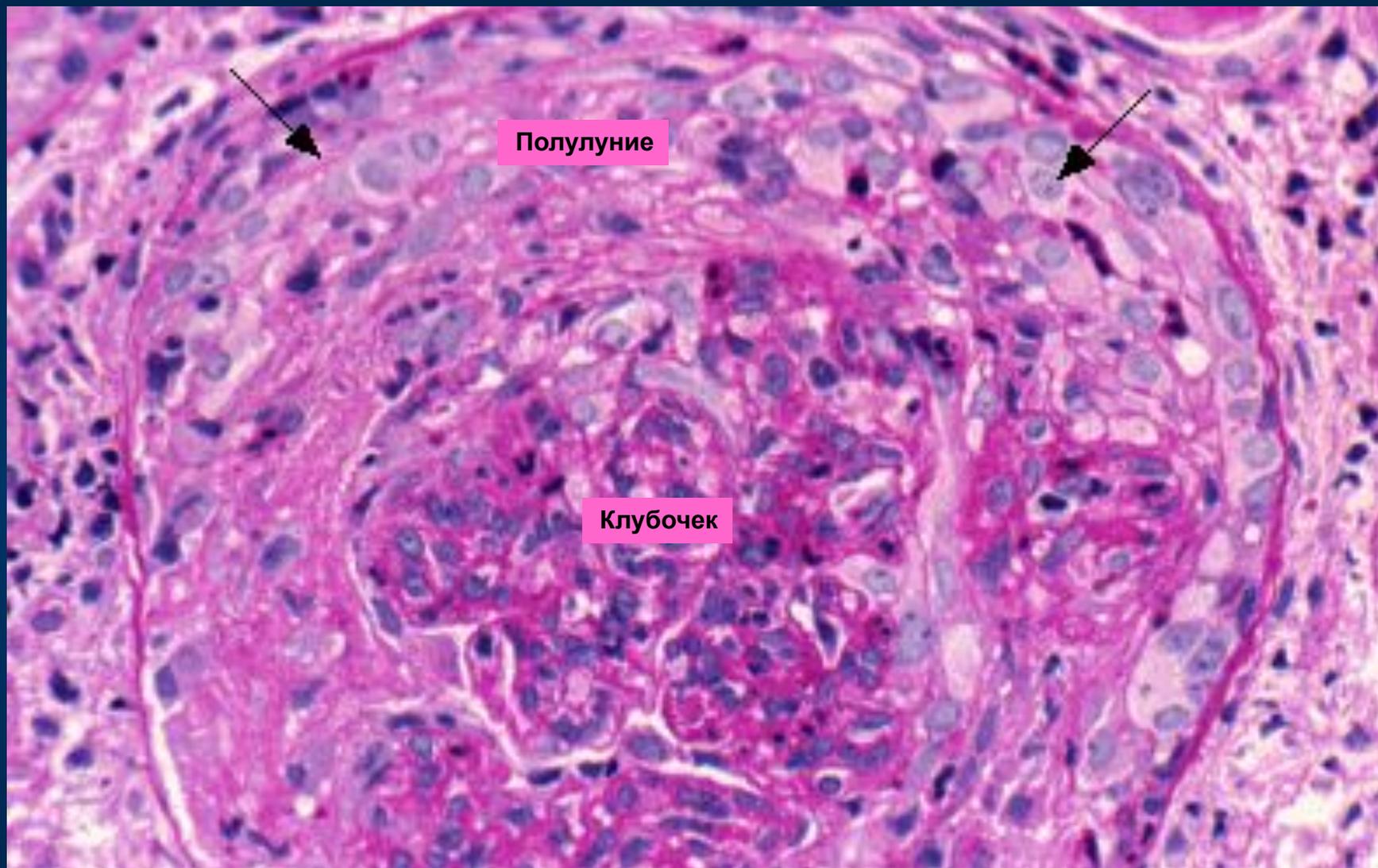


## **БПГН: что такое гломерулярное полулуние?**

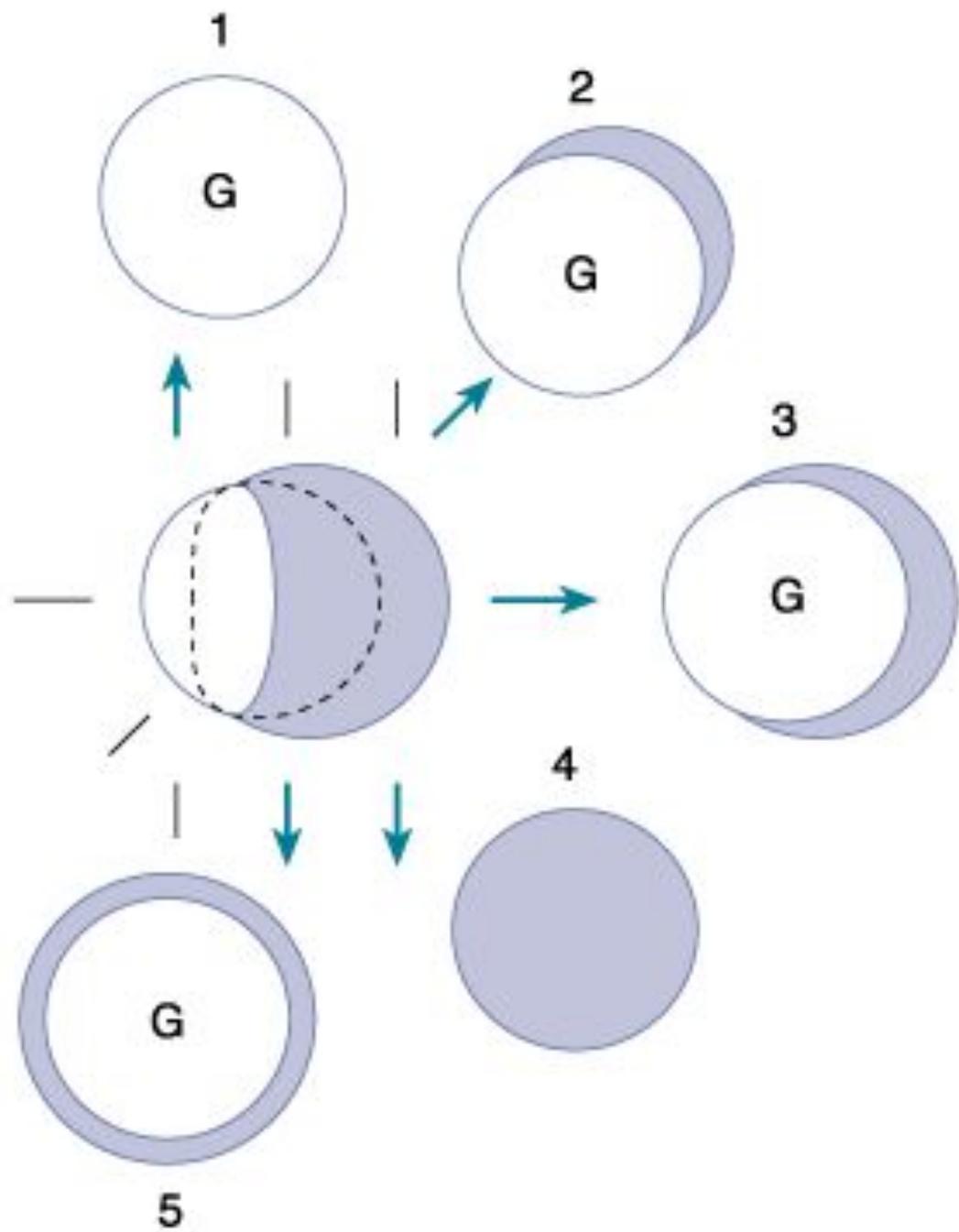
- **Гломерулярное полулуние – скопление клеток, расположенных не менее чем в два (или три?) ряда между гломерулой и капсулой клубочка**
- **Протяженность пролиферата – не менее  $1/3$  окружности капсулы**
- **Полулуния могут быть клеточными, клеточно-фиброзными или фиброзными**

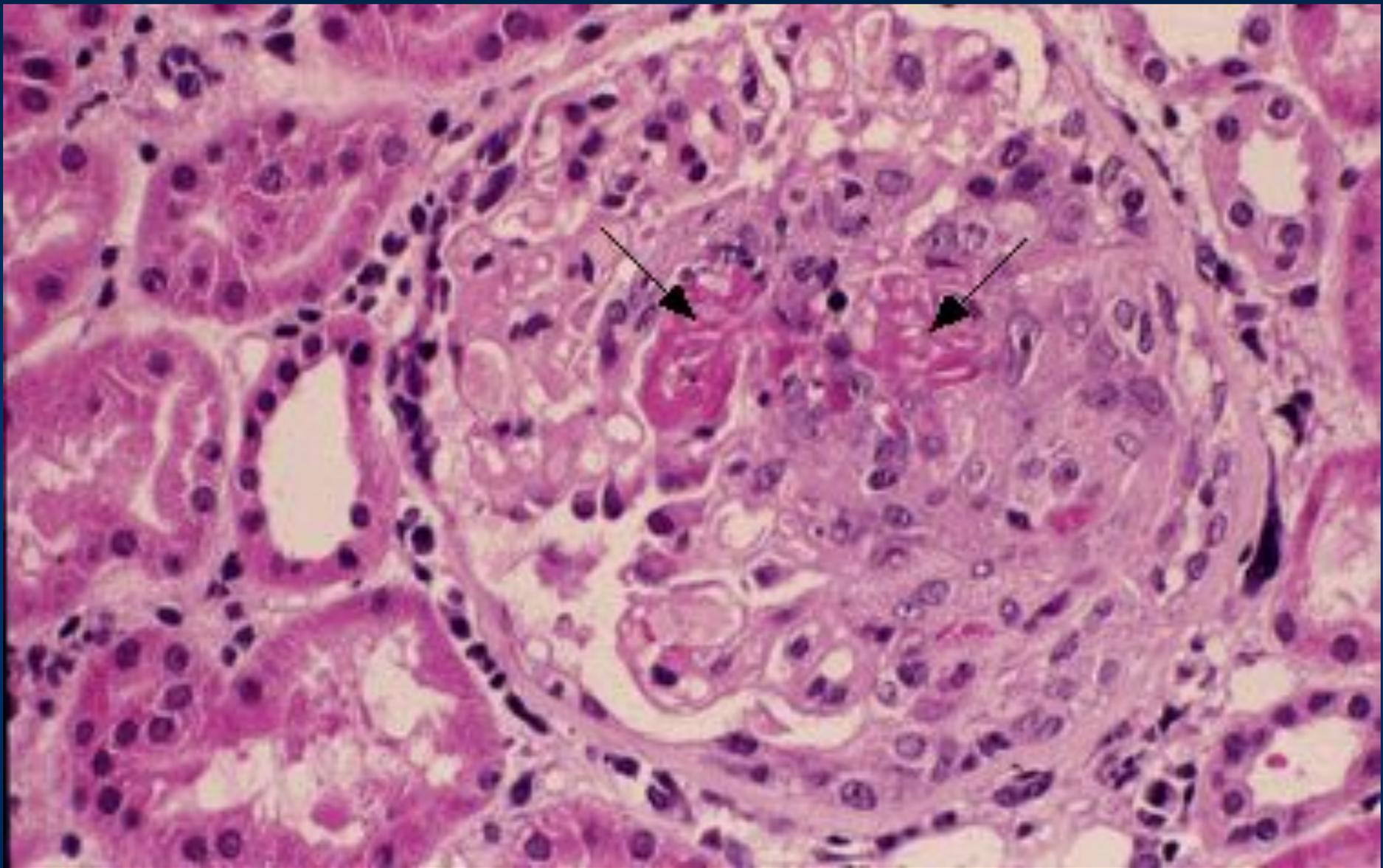


*Folhard & Fahr, 1914*



Экстракапиллярный гломерулонефрит (клубочек с клеточно-фиброзным полулунием)





**Некротизирующий гломерулонефрит**

# ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

**Синонимы:** –  
гломерулонефрит с полулуниями  
быстропрогрессирующий гломерулонефрит  
подострый нефрит

## **Морфологический критерий**

экстракапиллярные пролифераты,  
часто в виде полулуний,  
более чем в 50–60% клубочков

## **Клинический эквивалент**

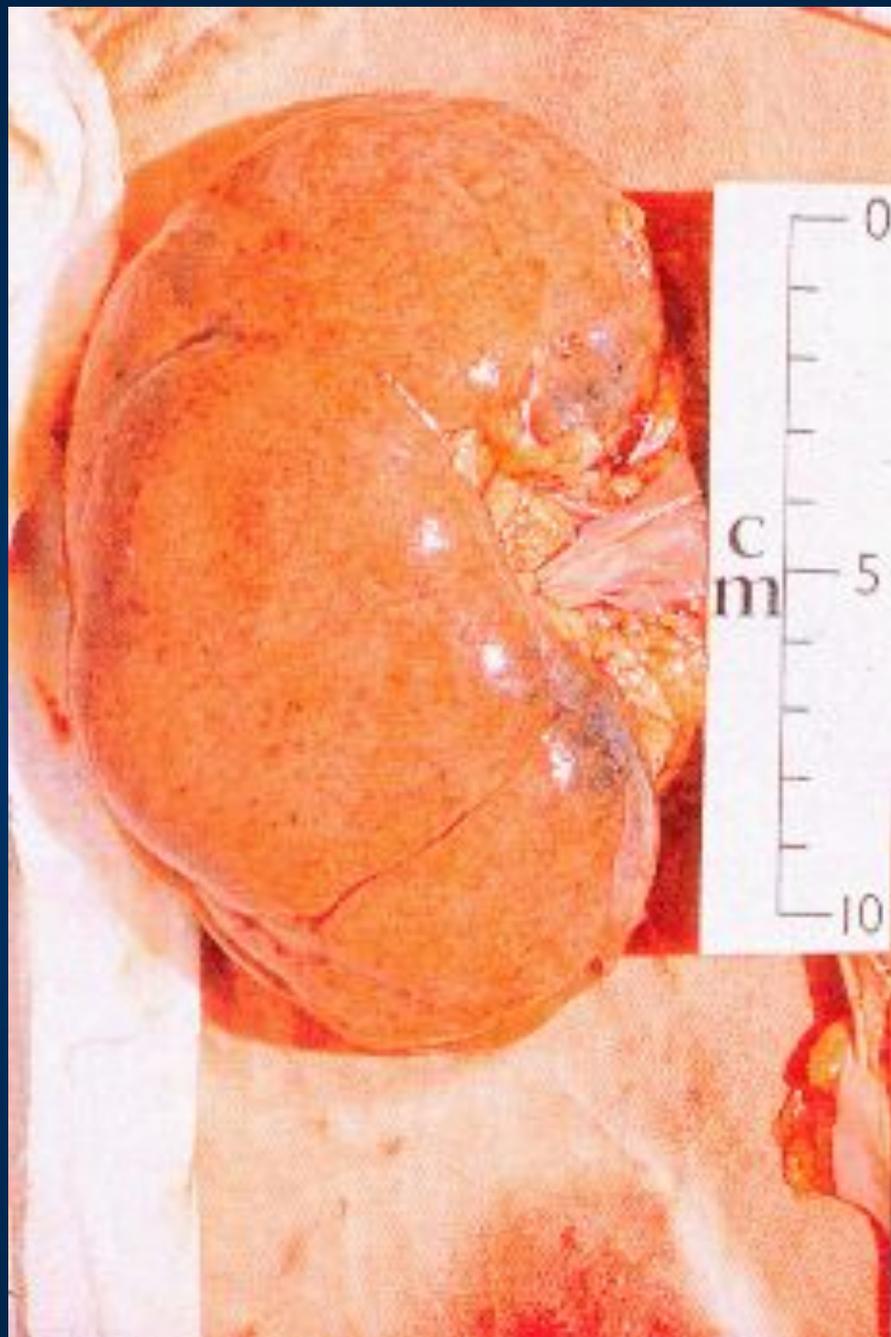
быстропрогрессирующий нефрит –  
снижение клубочковой фильтрации  
в 2 раза за 3 мес.

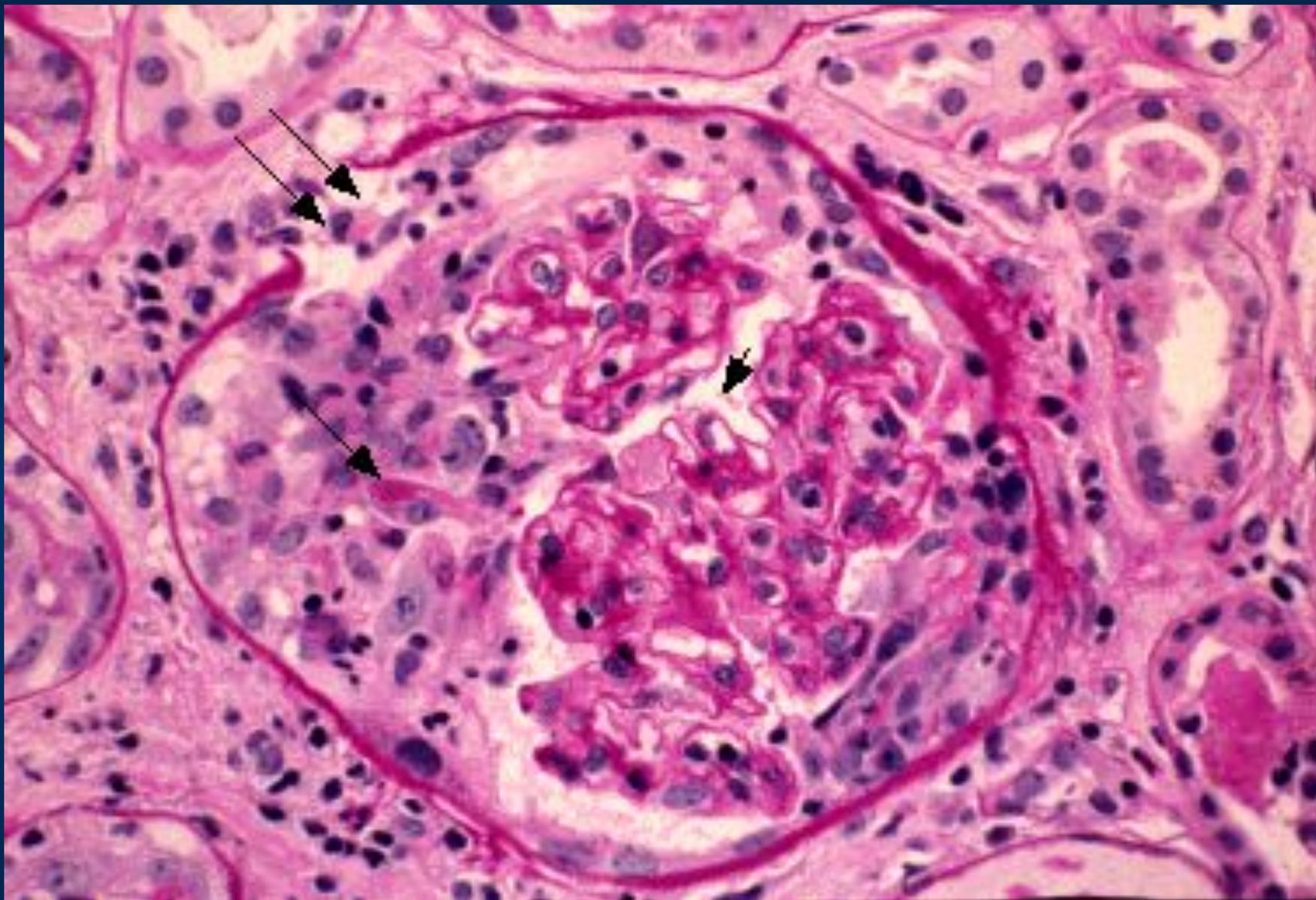
## **Морфология:**

**СМ** –  
–эндо- и экстракапиллярная пролиферация  
некроз, эксудация, полулуния  
базальные мембраны изменены нечасто

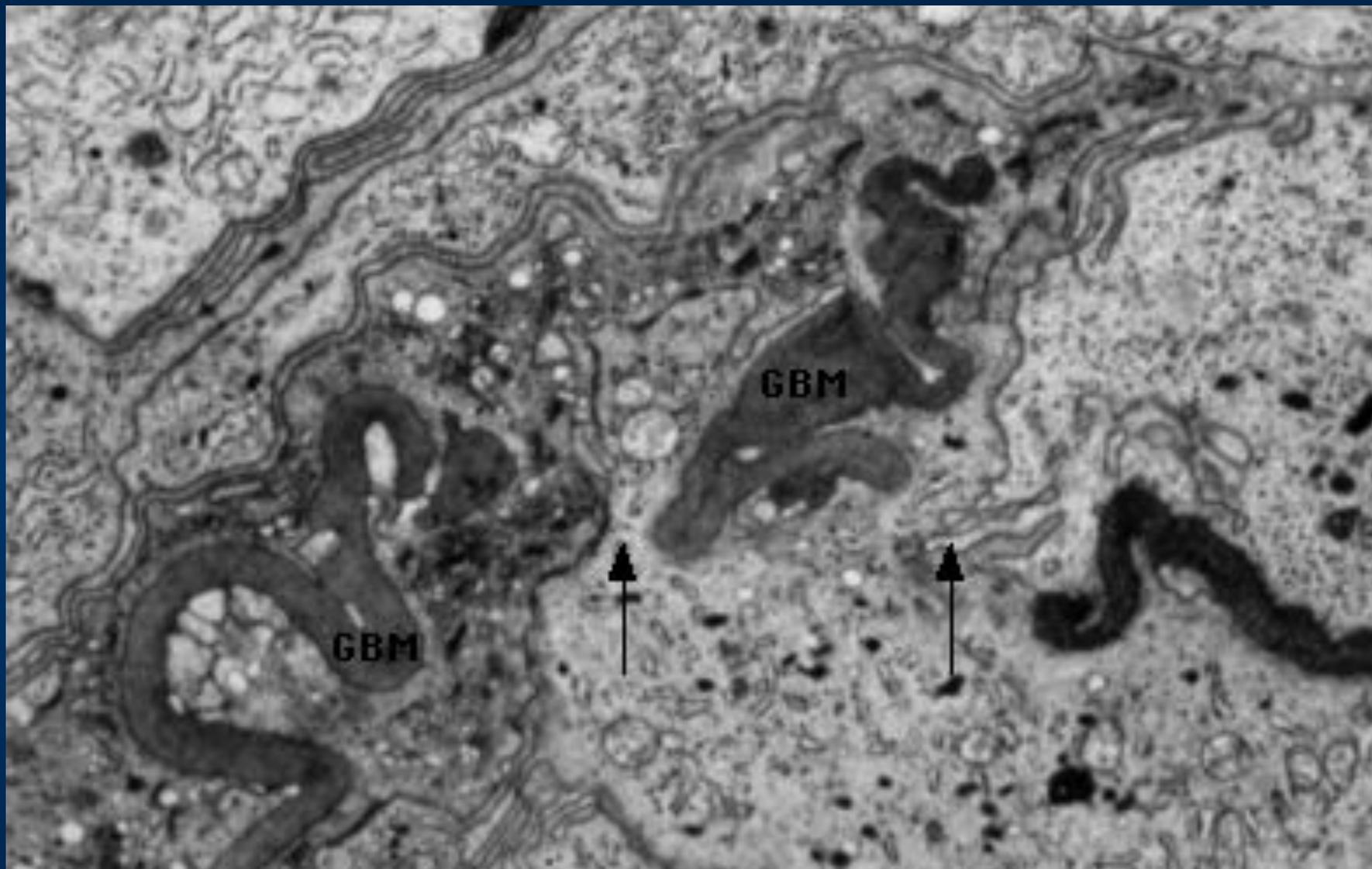
**ИФ** –  
–линейные или/и гранулярные отложения IgG, IgM, компонента  
часто отложений не находят

**Клиническое течение** –  
прогрессирующее, с летальным исходом через  
несколько месяцев или 2–3 года от начала болезни

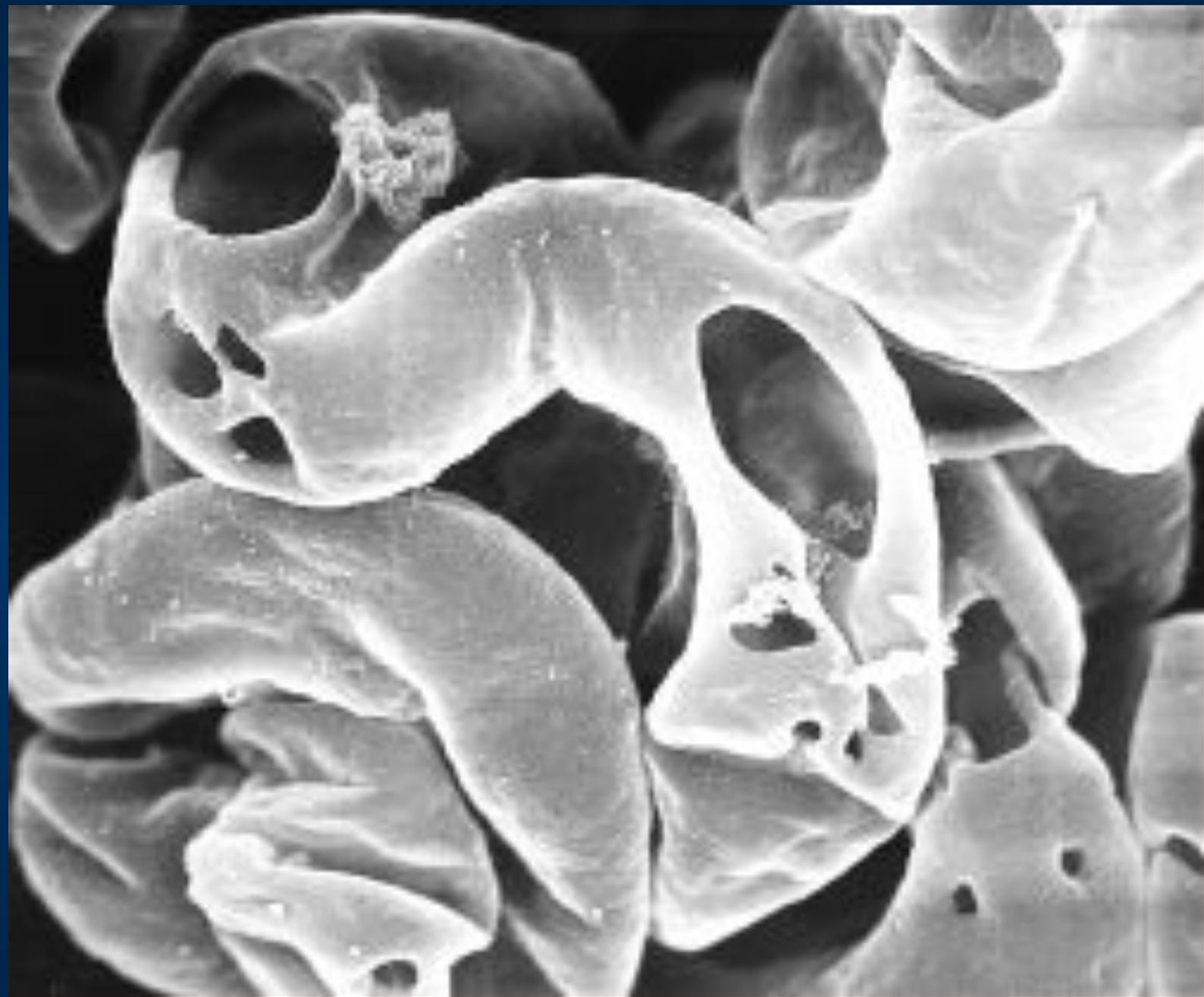




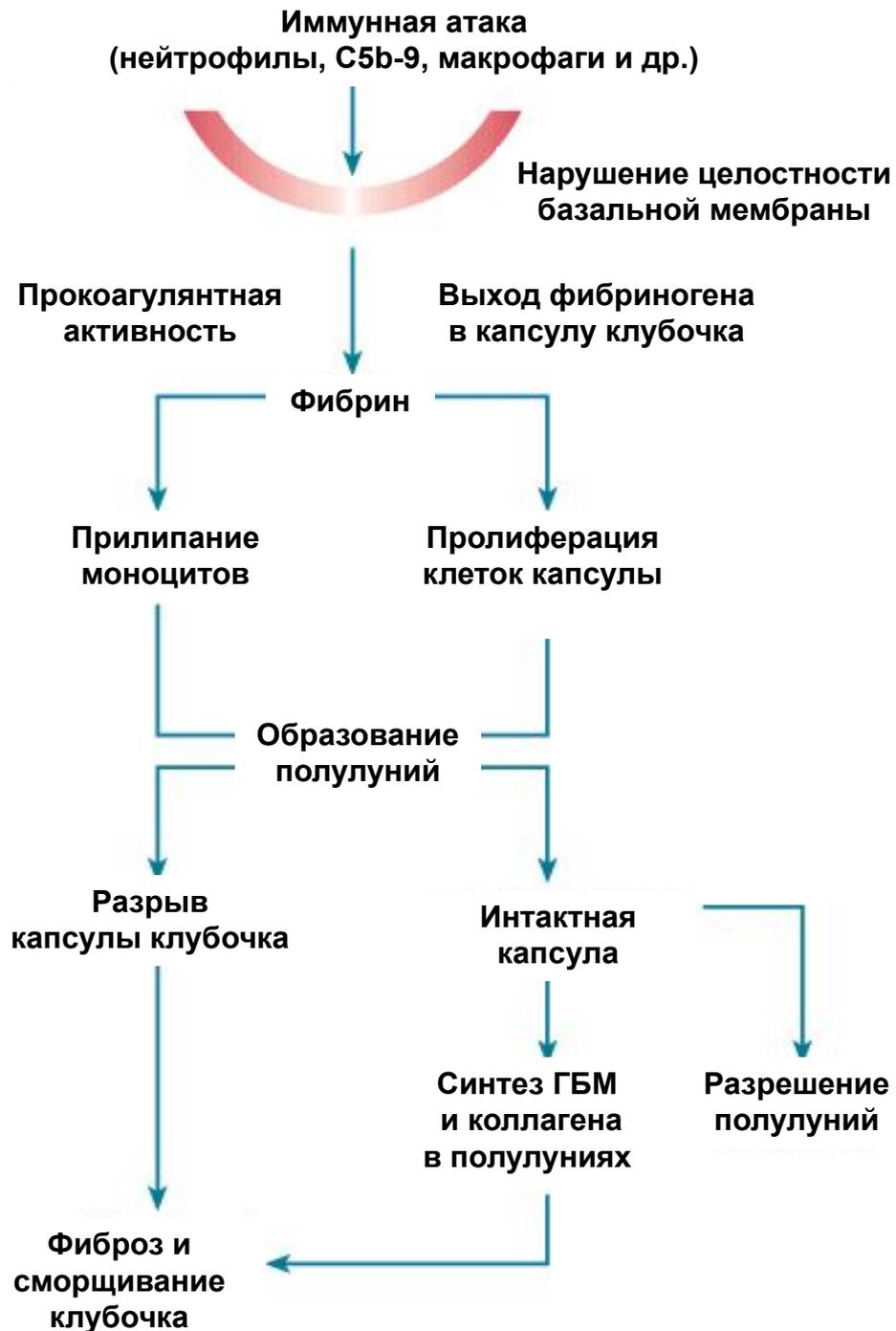
Экстракапиллярный гломерулонефрит (клеточно-фиброзное полулуние, дефект капсулы клубочка)



**Экстракапиллярный гломерулонефрит**



## Схема патогенеза БПГН



**БПН:**

**состав клеточных популяций**

**Клетки эпителия  
капсулы**

**Макрофаги**

**Т-лимфоциты**

**Лейкоциты**

**Фибробласты**

---

**Фибрин**

**Фибронектин**

**Коллаген**

# БПГН: морфологические проявления

## I. Полулуния (*Hancock & Atkins, 1984*)

макрофаги	35%
нейтрофилы	12%
эпителиальные клетки	10%
фибробласты (stumme клетки)	43%

## II. Гломерула

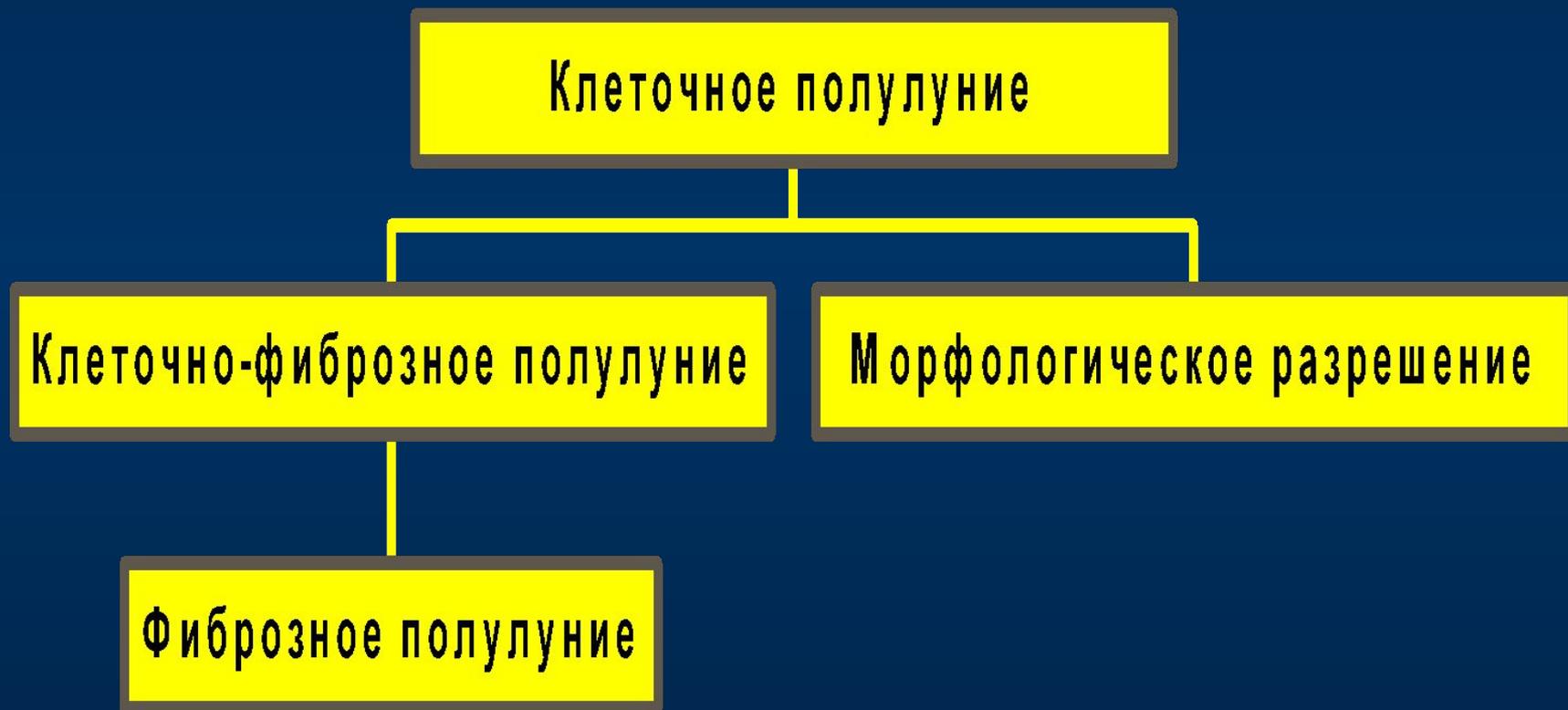
- очаговые и сегментарные некрозы
- эндотелиальная и мезангиальная пролиферация
- моноцитарно-макрофагальная инфильтрация
- Т-клетки
- инфильтрация нейтрофилами

## III. Интерстиций (*Hooke & Atkins, 1984*)

Т-лимфоциты ( $T_4 : T_8 = 1,0$ ) – 64–80%; моноциты – 19–22%;  
В-лимфоциты – 10%; нейтрофилы – 2%

**БПГН:**

**ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОЛУЛУНИЙ**



# Классификация БПГН

- **Первичный**      Тип I – с антителами к ГБМ (анти-ГБМ-нефрит)  
                          Тип II – с ЦИК  
                          Тип III – с неустановленным механизмом
- **Вторичный**
  - Инфекционный*                      *Системные заболевания*
  - постстрептококковый ГН – с-м Гудпасчера, СКВ
  - эндокардит                      – геморрагический васкулит
  - шунт-нефрит                      – узелковый полиартериит
  - висцеральные абсцессы – гранулематоз Вегенера  
  – смешанная криоглобулинемия
- **Осложнение первичной гломерулонефropатии**  
(мембранозной нефropатии или МПГН II типа)

*(U. Kuhlmann & D. Walb, 1987)*

# ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БПГН

## 1. Анти-ГБМ нефрит (линейные депозиты иммуноглобулинов) 20–30%

С легочным кровотечением (с-м Гудпасчера)  
Без легочных геморрагий  
Осложняющий мембранозную нефропатию

## 2. Иммунокомплексный (гранулярные депозиты) 40–50%

### *Первичные почечные болезни*

Иг-А нефропатия (-ит)  
Мембранопрролиферативный нефрит  
Идиопатический БПГН  
Мембранозная нефропатия (с антителами к ГБМ в сыворотке)

### *Системные болезни*

#### *постинфекционные*

Постстрептококковый  
Эндокардит  
Висцеральные абсцессы  
Шунт-нефрит  
Другие

#### *Коллаген-сосудистые болезни*

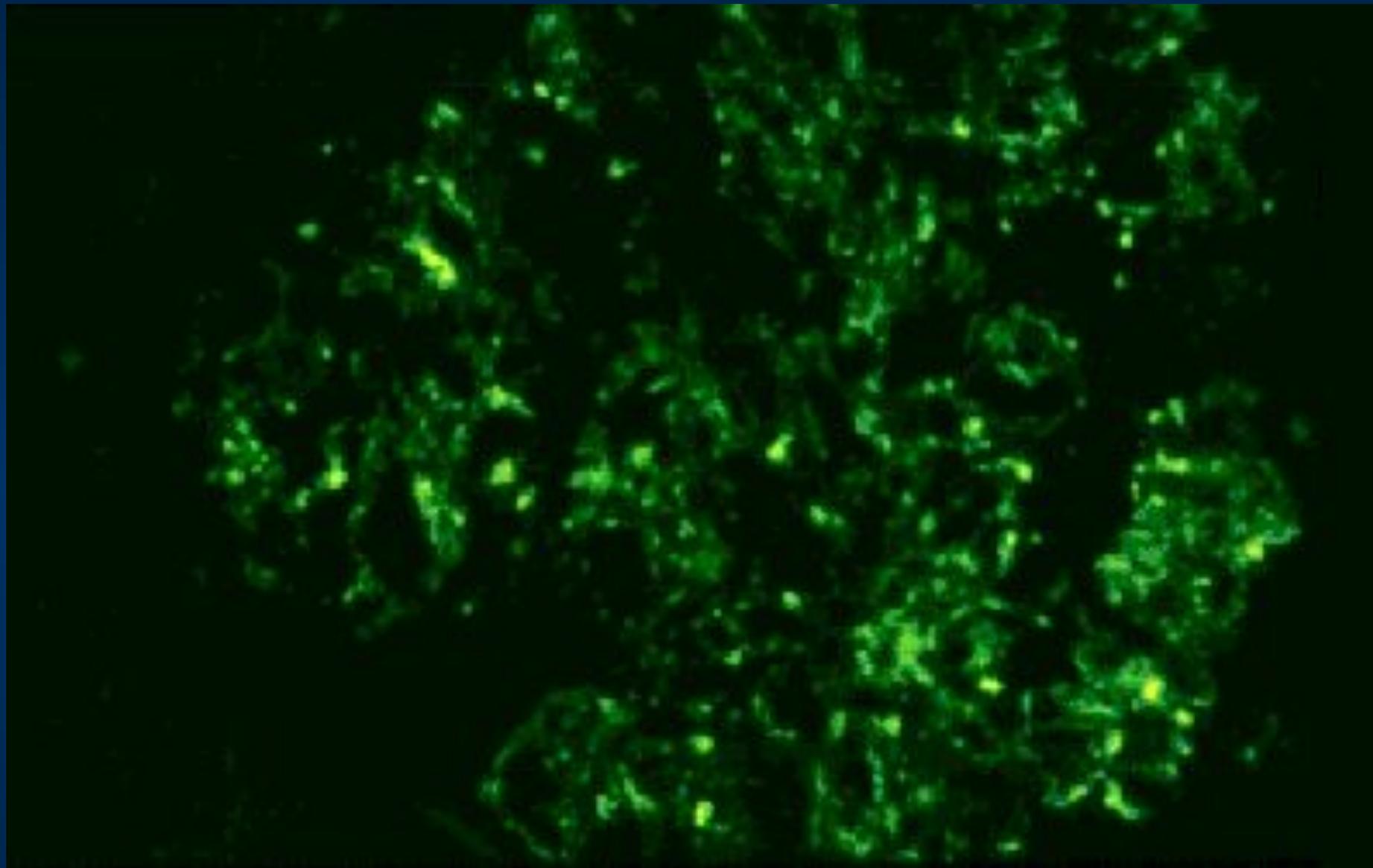
Пурпура Шенлейна-Геноха  
Волчаночный нефрит  
Смешанная криоглобулинемия  
Узелковый периартериит ???  
Синдром Вегенера ???  
Системный склероз ???

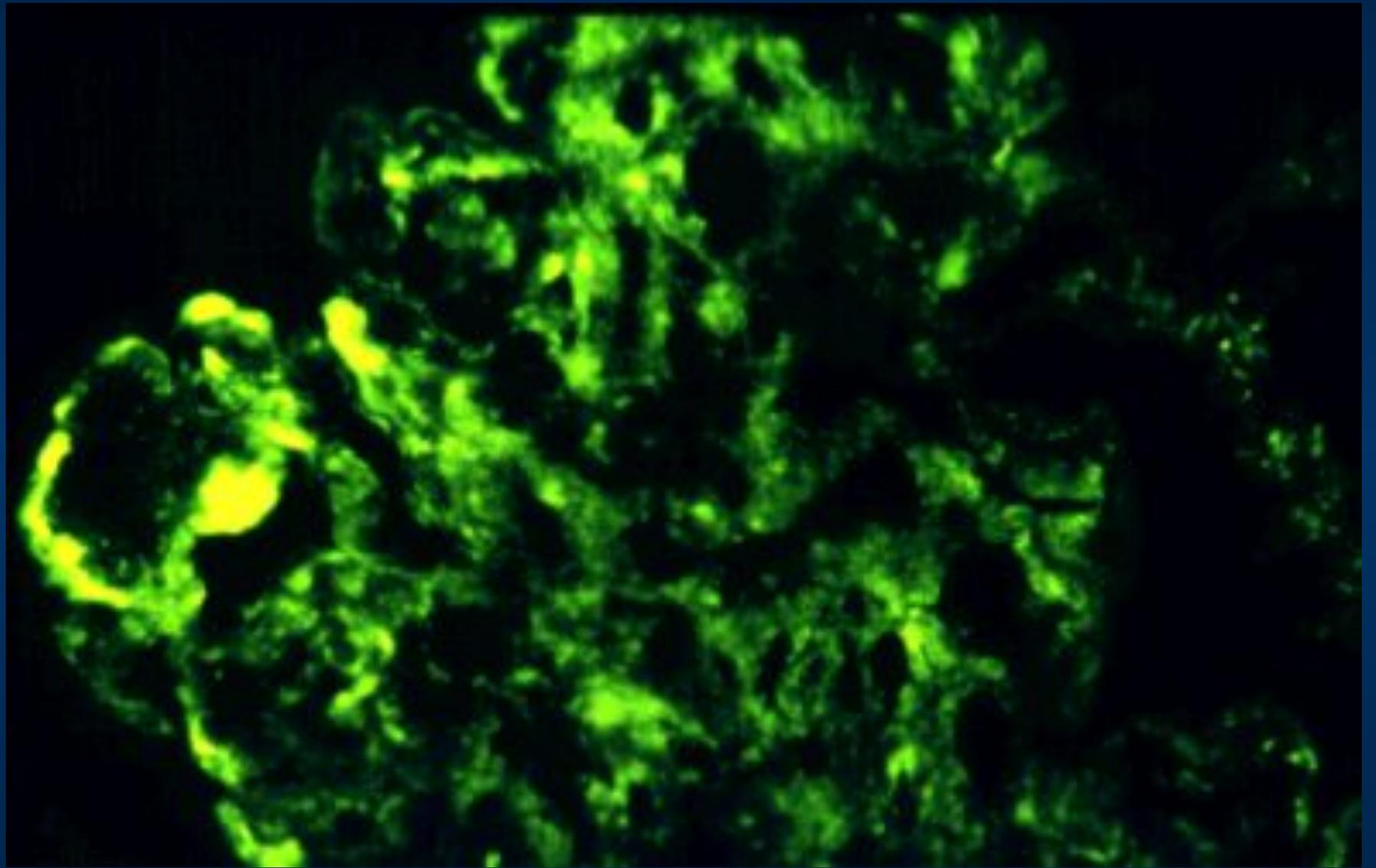
## 3. Без иммунных комплексов 30–40%

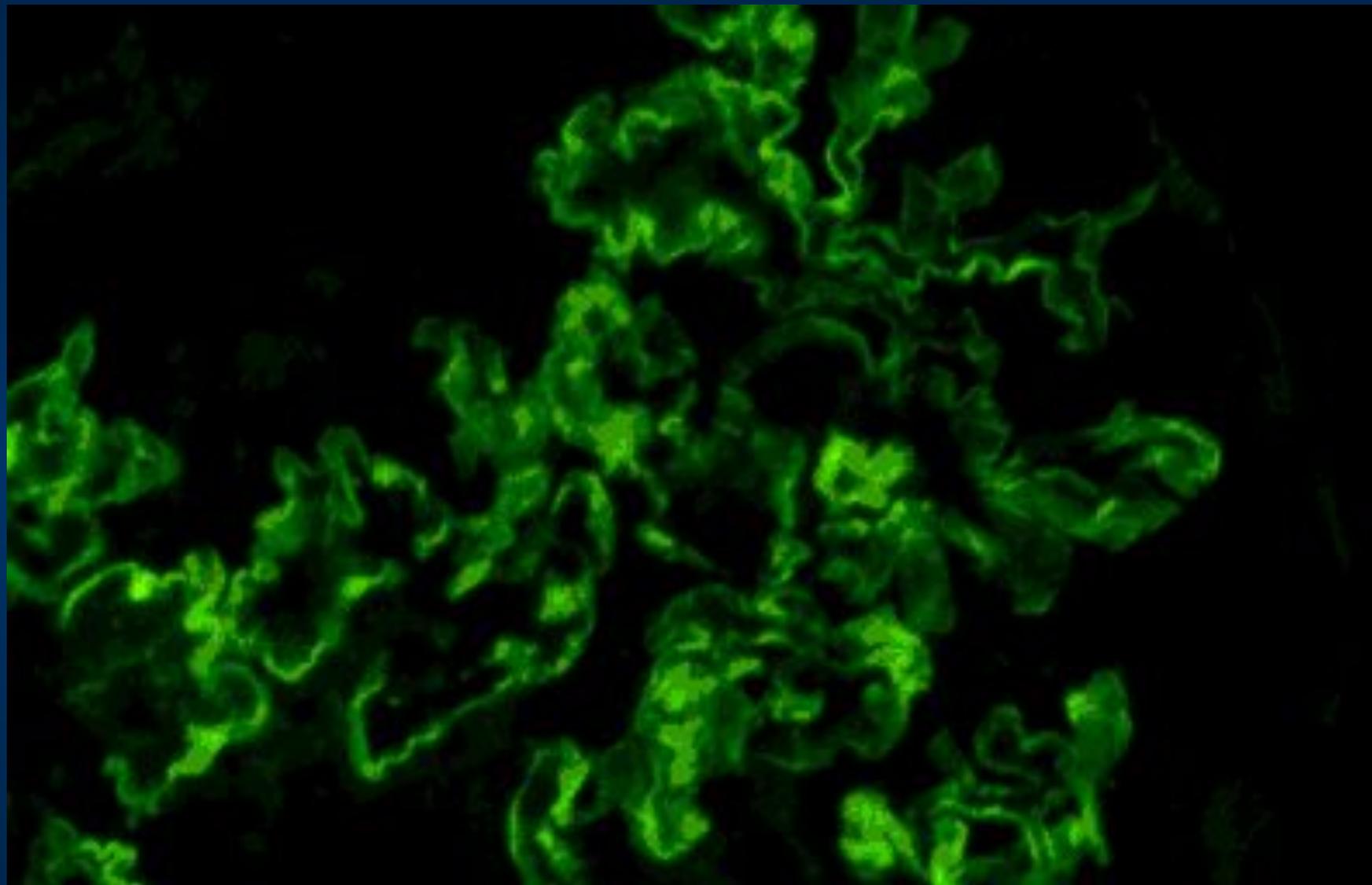
### **Васкулит**

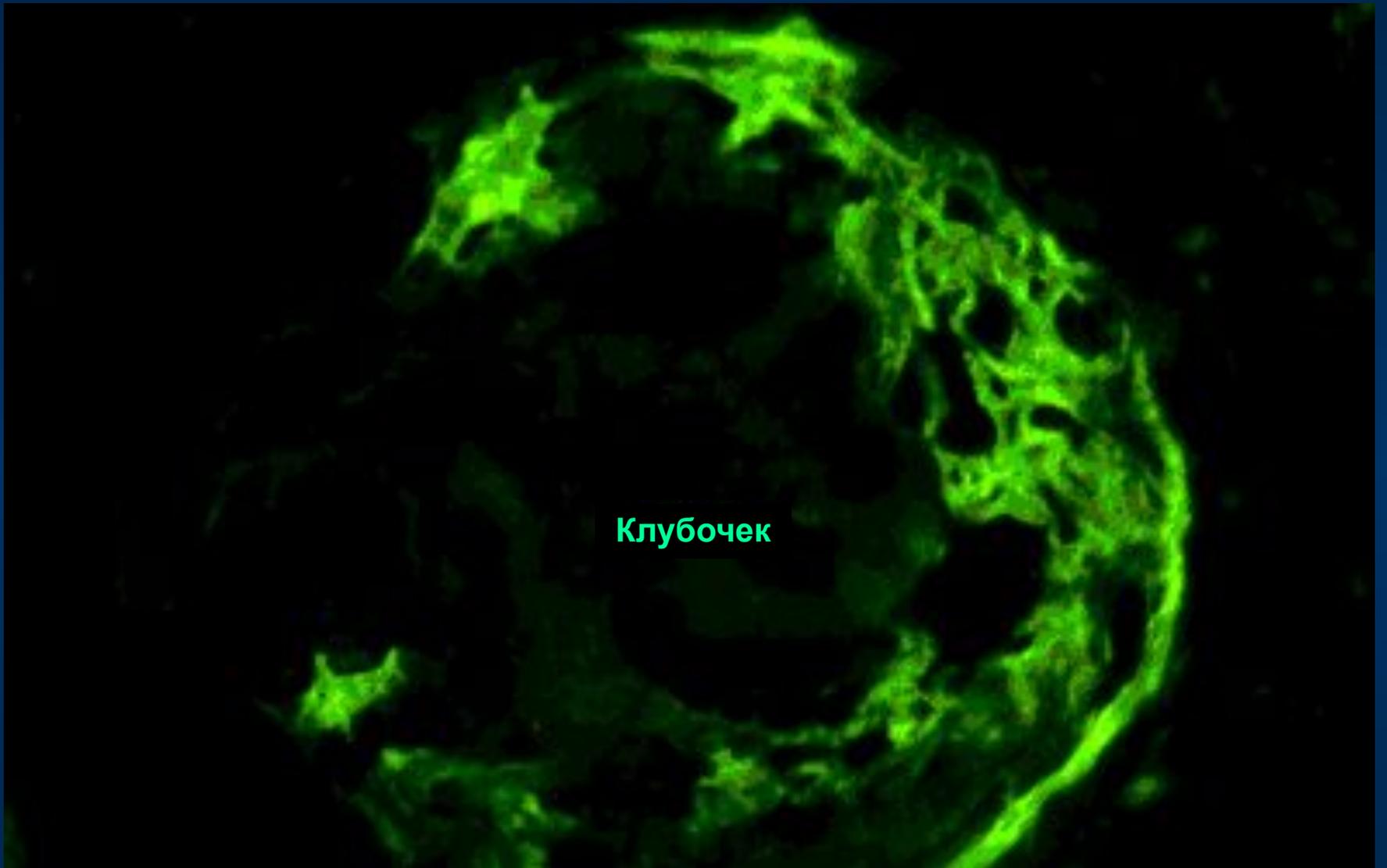
Полиартериит  
Гранулематоз Вегенера

Гиперчувствительный васкулит  
Идиопатический









Клубочек

Быстро прогрессирующий  
нефритический синдром – состояние,  
требующее неотложной диагностики  
и неотложной терапии

## Дифференциальная диагностика быстро прогрессирующего нефритического синдрома

- диагностическая нефробиопсия
- анти-ГБМ антитела
- уровень комплемента
- антинуклеарные антитела
- антитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов
- криоглобулины

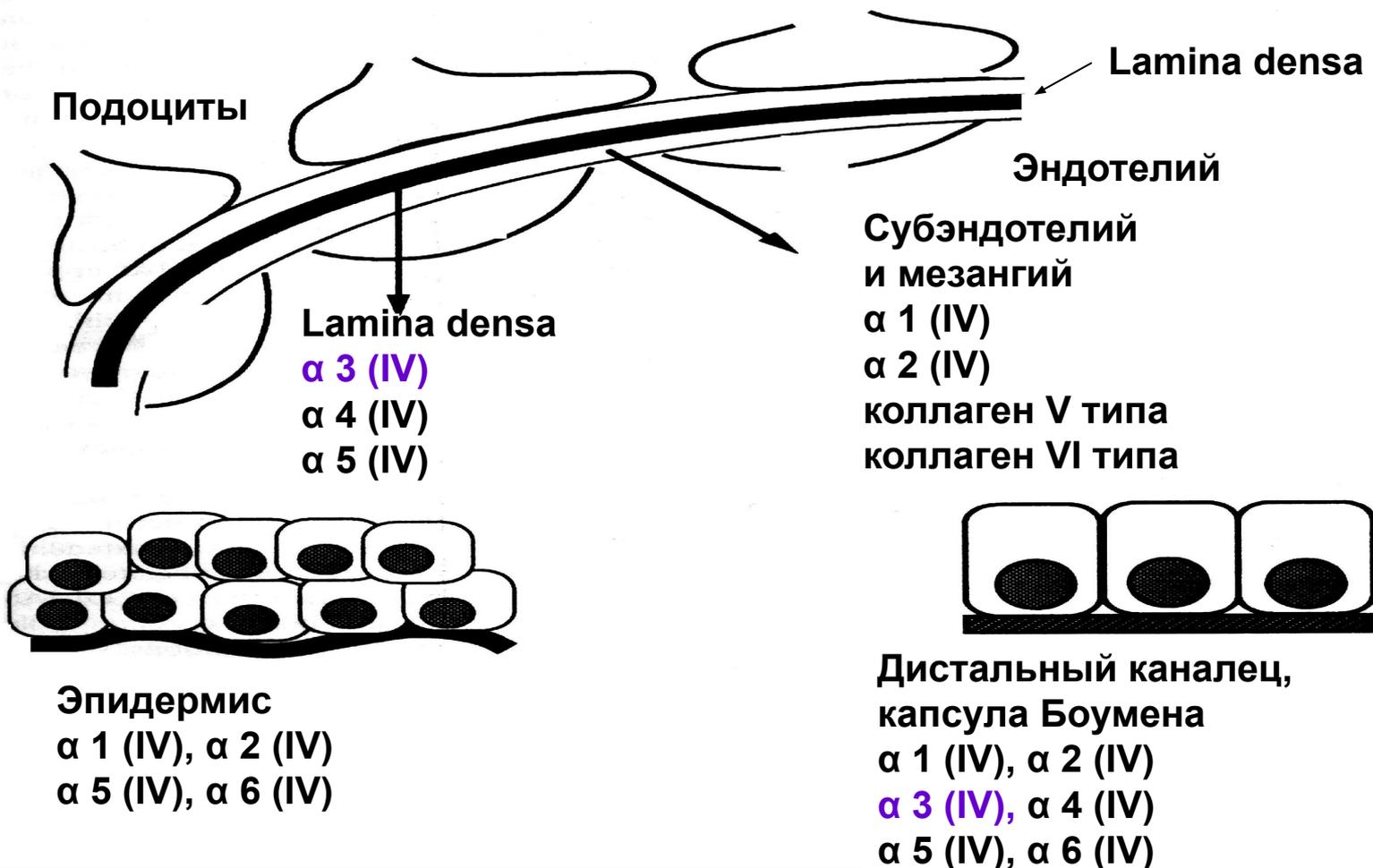
## Диагностика БПГН

- Короткий анамнез болезни, включающей в себя нефритический мочево́й синдром в сочетании с прогрессирующим снижением функции почек
- Почки обычных или больших размеров (УЗИ)
- Возможное наличие различных симптомов, не имеющих прямого отношения к гломерулонефриту
- Диагностическая нефробиопсия
- Лабораторные методы
  - анти-ГБМ антитела
  - уровень комплемента
  - антинуклеарные антитела
  - антитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов
  - криоглобулины
  - электрофорез белков сыворотки + Ig крови и мочи

## Анти-ГБМ антитела (обычно **IgG**)

- специфичны для M2-субъединицы неколлагенового домена (NC-1)  $\alpha_3$ -цепи коллагена IV типа
- чувствительность:
  - непрямая ИФ - 75 – 85%
  - твёрдофазный анализ - 90 – 100%
- показания к определению:
  - БПГН-синдром, пульмо-ренальный синдром, необъяснимое кровохарканье, серийные исследования для оценки эффекта терапии, перед трансплантацией почки, после трансплантации почки при синдроме Альпорта

# Состав коллагена в различных базальных мембранах



## Антинуклеарные антитела

- при СКВ и ревматических болезнях титр  $> 1:160 - 1:320$
- чувствительность при СКВ  $> 90 - 95\%$
- специфичность для СКВ не более  $70\%$
- ложноположительны у  $5\%$  здоровых  
(у  $39\%$  в возрасте старше 60 лет)
- при острых и хронических воспалительных заболеваниях титр  $< 1:160$

# Антинуклеарные антитела, специфичные для некоторых болезней

**anti-dsDNA**

*СКВ, ревматоидный артрит\*\**

**anti-Sm**

*СКВ*

**АНТИГИСТОНОВЫЕ**

*СКВ\*\**

**anti-U-1RNP**

*Churg-Strauss\*\**

**anti-S-C1-70**

*синдром*

**антицентромерные**

*системная склеродермия*

**anti-Jo**

*CREST-синдром*

**и anti-Mi2**

*дерматомизит/полимиозит*

**anti-SSA/Ro**

**ssDNA**

*АНА-негативная СКВ*

**и -**

# Антитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов

<p><b>c-ANCA</b> анти-протеиназные (29kd протеиназа-3) диффузное распределение в цитоплазме</p>	<p><b>p-ANCA</b> анти-миелопероксидазные ( миелопероксидаза), распределение</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Гранулематоз Вегенера</li><li>• Микроскопический полиангиит</li><li>• Идиопатический БПГН</li><li>• Язвенный колит</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Идиопатический БПГН</li><li>• Синдром Churg-Strauss</li><li>• Микроскопический полиангиит</li><li>• СКВ (спонтанная и гидралазиновая)</li><li>• Язвенный колит</li><li>• Гранулематоз Вегенера</li></ul>

# Чувствительность ANCA при различных заболеваниях

	c-ANCA	p-ANCA
• Гранулематоз Вегенера	85%	10%
• Микроскопический Полиангиит	45%	45%
• Идиопатический БПГН	25%	65%
• Узелковый полиартериит	5%	15%
• Синдром Churg-Strauss	10%	60%

**c-ANCA** высокоспецифичны  
для гранулематоза Вегенера (>95%)

**Чувствительность зависит  
от активности болезни:**

генерализованная  
активная фаза

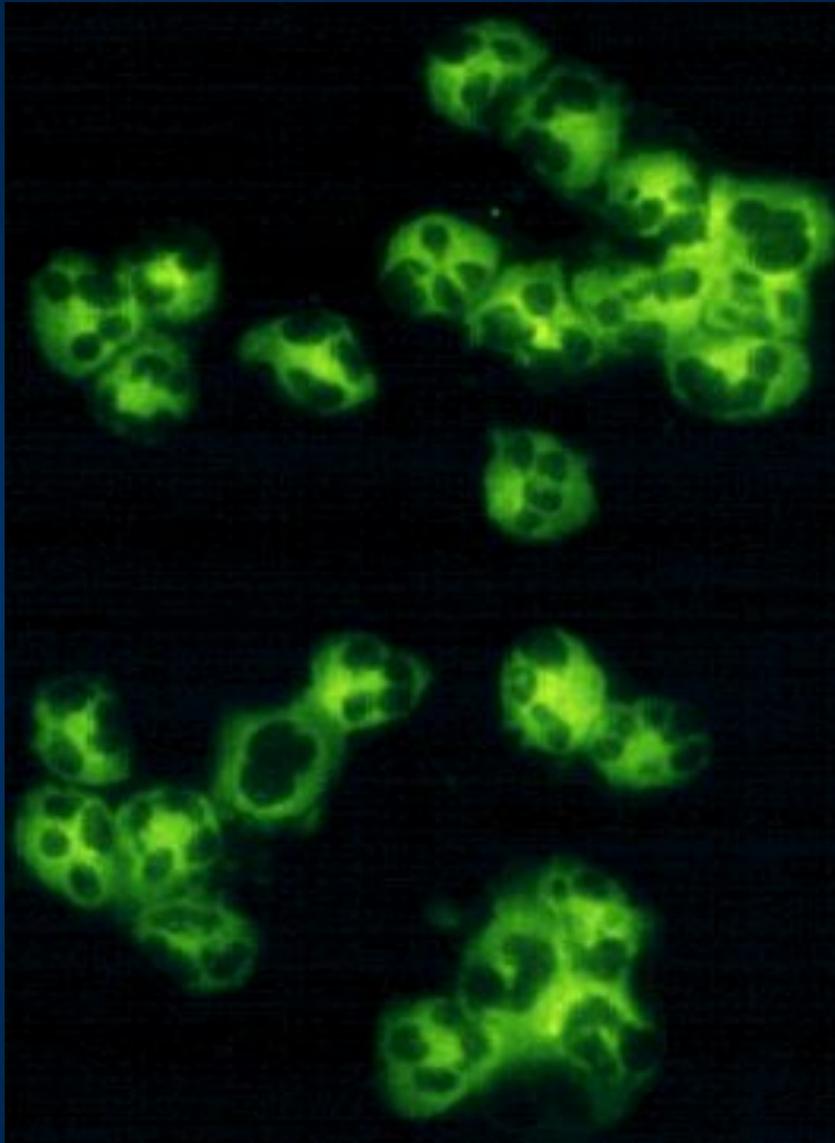
**90%**

полиорганная  
активная фаза

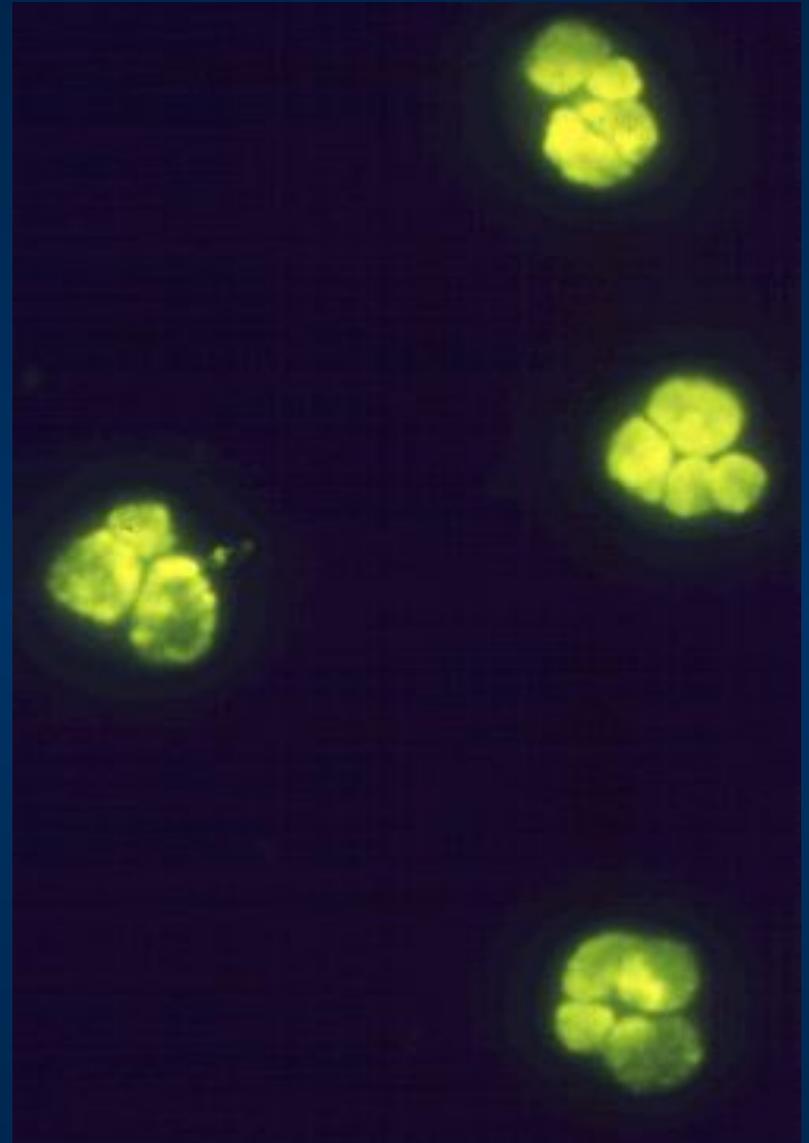
**50–75%**

полная ремиссия

**30–40%**



C-ANCA, к протеиназе-3



P-ANCA, к миелопероксидазе

## Криоглобулины

- белки, обратимо преципитирующие при 4°C
- сразу после забора кровь помещается в водяную баню при температуре 37°C
- центрифугирование через 72 часа
- количество и состав криоглобулинов определяются иммуноэлектрофорезом

# Типы криоглобулинемий и ассоциированные с ним болезни

ТИП КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ	АССОЦИИРОВАННЫЕ БОЛЕЗНИ
<b>I</b> <b>тип.</b> Моноклональная (IgG, IgM, IgA, κ- или λ- цепи)	Множественная миелома Болезнь Вальденстрема Моноклональная гаммапатия
<b>II</b> <b>тип.</b> Смешанная моноклональная IgM - поликлональная IgG	Лимфопролиферативные поликлональные расстройства
<b>III</b> <b>тип.</b> Смешанная поликлональная IgM - IgG	Аутоиммунные и инфекционные болезни, включая гепатит С и В
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия иногда является причиной изолированной гематурии	

## Антифосфолипидные антитела

- гетерогенное семейство аутоантител против различных анионных фосфолипидов, включая кардиолипин
- подозрение на волчаночный антикоагулянтный синдром: гиперкоагуляция, ложноположительная реакция Вассермана, антикардиолипиновые антитела (ELISA)

## Клинические признаки антифосфолипидного синдрома

- тромбозы глубоких вен и инсульты,
- тромбоцитопения,
- повторная потеря плода,
- livedo reticularis,
- тромбоз диализного шунта,
- нефропатия (тромботическая микроангиопатия, инфаркты, гипертензия)

# Электрофорез белков сыворотки

## Цель:

- дифференцировать моноклональное и поликлональное увеличение иммуноглобулинов
- идентифицировать тип тяжелых (IgG –  $\gamma$ , M –  $\mu$ , A –  $\alpha$ , D –  $\sigma$ , E –  $\epsilon$ , или легких цепей (к или  $\lambda$  )

## **БПГН: формулировка диагноза**

- 1) Первичный или вторичный (с указанием диагноза основного заболевания), или осложняющий первичный гломерулонефрит (МН, МПГН II )**
- 2) Темп снижения функции почек – острый злокачественного течения, подострого течения**
- 3) Патогенетический вариант: анти-ГБМ, иммунокомплексный, без отложения ИК**
- 4) Морфологический вариант: с полулуниями или некротизирующий, стадия полулуний, активность морфологического процесса**
- 5) Клинические синдромы: пульмо-ренальный, нефротический**
- 6) Клиническое течение (спонтанное или ответ на лечение) – прогрессивное течение или ремиссия**
- 7) Осложнения основного заболевания или нефрита**

## Стандартные ошибки терапевта в диагностике БПГН

- Оценка БПГН как острого гломерулонефрита
- При наличии каких-либо системных проявлений (похудание, лихорадка, анемия, резкое ускорение СОЭ, изменения кожи, легочная инфильтрация и др.) – исключение туберкулеза, поиск опухоли, инфекционного или какого-либо другого системного заболевания.
- Поздняя госпитализация в нефрологический стационар, значимо ухудшающая прогноз больного.

# ЛЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В АКТИВНОЙ ФАЗЕ

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 – 3 – 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**

# ЛЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В ФАЗЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ

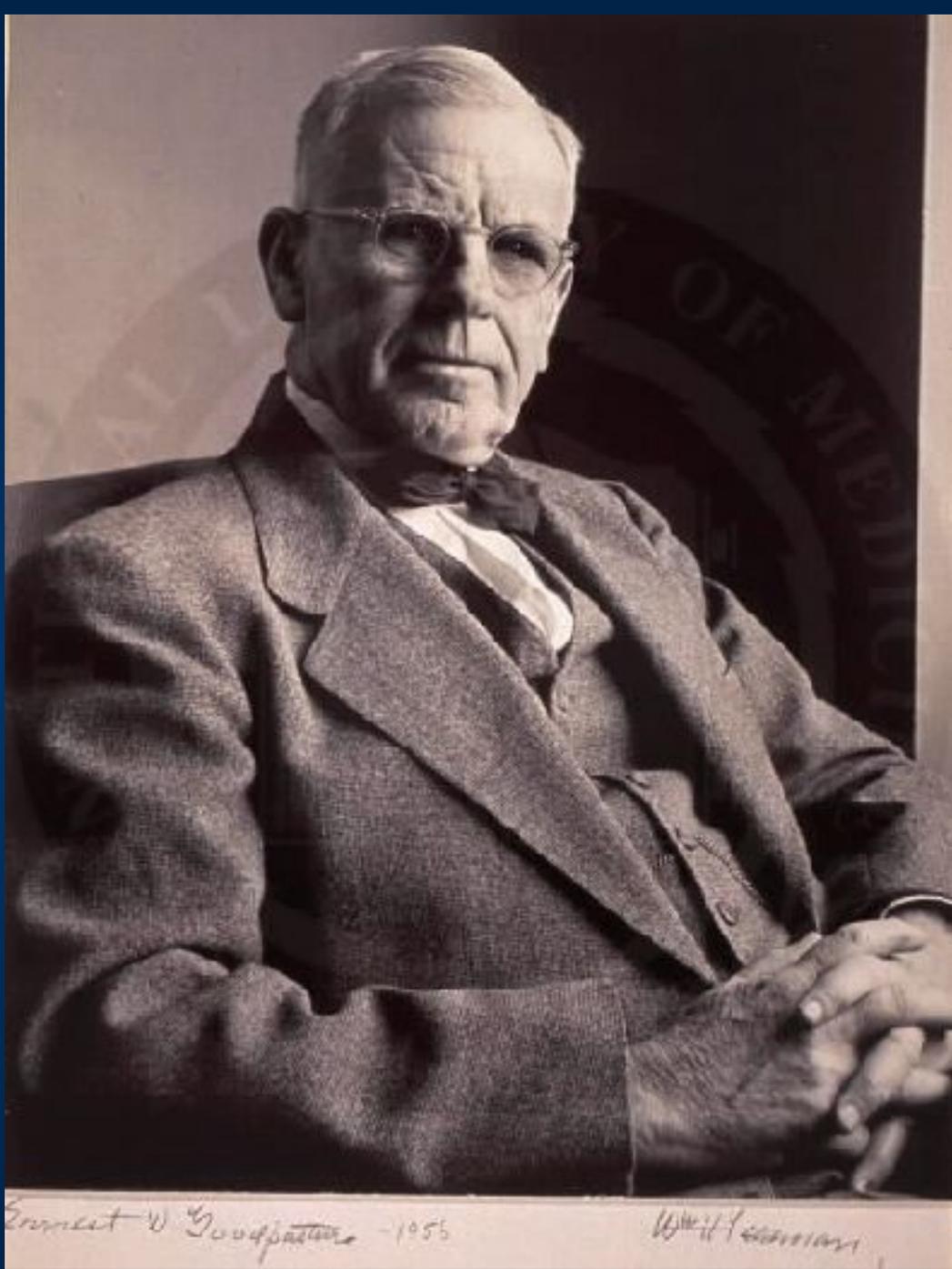
1. Симптоматическая терапия
2. Иммунодепрессивные средства при наличии морфологических признаков активности (повторная нефробиопсия)

# Исторические аспекты синдрома Гудпасчера

- 1919 – *Ernest Goodpasture* привел аутопсийные данные 18-летнего больного, который умер от геморрагической пневмонии, сочетавшейся с поражением почек.
- 1958 – *Stanton u Tange* обследовали 9 больных с подобной клинической картиной и предположили наличие новой болезни, которую назвали синдромом Гудпасчера.
  - *Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesion in relation to the ethiology of influenza. Am J Med Sci 1919, 158:863-870*
  - *Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). Aust Ann Med 1958, 7:132-144*

*Ernest William Goodpasture*  
*(1886 – 1960)*

Американский патолог



## Исторические аспекты синдрома Гудпасчера

- 1967 – у больных быстро прогрессирующим гломерулонефритом (экстракапиллярным, с полулуниями), сочетающимся с легочным кровотечением, обнаружены антитела к базальной мембране клубочков (ГБМ).
- Критерии синдрома Гудпасчера
  - альвеолярная геморрагия
  - быстро прогрессирующий гломерулонефрит (экстракапиллярный, с полулуниями и некрозами)
  - наличие анти-ГБМ антител в сыворотке крови

*Lerner RA, Glassock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J Exp Med 1967, 126:989-1004*

# Синдром Гудпасчера: терминология

- Синдром Гудпасчера

- широкий спектр болезней, проявляющихся легочным (альвеолярным) кровотечением с одновременным поражением почек (пульмо-ренальный синдром)

- Болезнь Гудпасчера

- легочное (альвеолярное) кровотечение
- гломерулонефрит любой степени выраженности
- продукция анти-ГБМ антител

*AH Cohen, RJ Glassock 1993*



# Причины пульмо-ренального синдрома

- Анти-ГБМ нефрит (болезнь Гудпасчера)
- Системный некротизирующий васкулит (микроскопический полиартериит)
- Грануломатоз Вегенера
- Синдром Чарга-Штроса (аллергический грануломатоз с васкулитом)
- Геморрагический васкулит
- Смешанная IgG – IgM криоглобулинемия
- Системная красная волчанка с легочными проявлениями
- IgM антитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов
- Нефропатия, вызванная D-пеницилламином
- Идиопатический легочный гемосидероз с поражением почек
- Тромбоз легочной артерии при мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом
- Болезнь легионеров с интерстициальным нефритом
- Геморрагический отек легких при ХПН
- Гиперчувствительный интерстициальный нефрит с пневмонитом

## Почечная выживаемость при анти-ГБМ нефрите в течение первого года болезни

- до 80% при своевременно начатой агрессивной иммунодепрессивной терапии
- ~ 50% в большинстве описанных серий больных
- < 20% при запоздалом лечении и применении стандартных доз иммуносупрессоров

# Анти-ГБМ-нефрит

## Факторы, ухудшающие прогноз нефрита

- > 50% клубочков с полулуниями
- фиброзированные полулуния
- креатинин крови более 0,6 ммоль/л
- олигурия или анурия

## Основные причины смерти больных

- инфекции
- легочные кровотечения

# Протокол лечения анти-ГБМ БПГН

W. Kline Bolton (Virginia, USA, 1996)

## ● А. Пульс-терапия метилпреднизолоном

- не ранее 3 часов после применения диуретиков, не использовать их в течение следующих суток;
- 30 мг/кг в/венно – 20 мин, разовая доза не более 3 г, № 3;
- контроль за АД в течение 4 час.

## ● Б. Преднизолон *per os* через день

Доза и длительность терапии

	2,0 мг/кг	–	0,5 мес.	0,75	–	6,0
1,75	–	1,0	0,50	–	6,0	
1,50	–	3,0	0,25	–	6,0	
1,25	–	6,0	0,125	–	12,0	
1,00	–	6,0	0,0625	–	12,0	

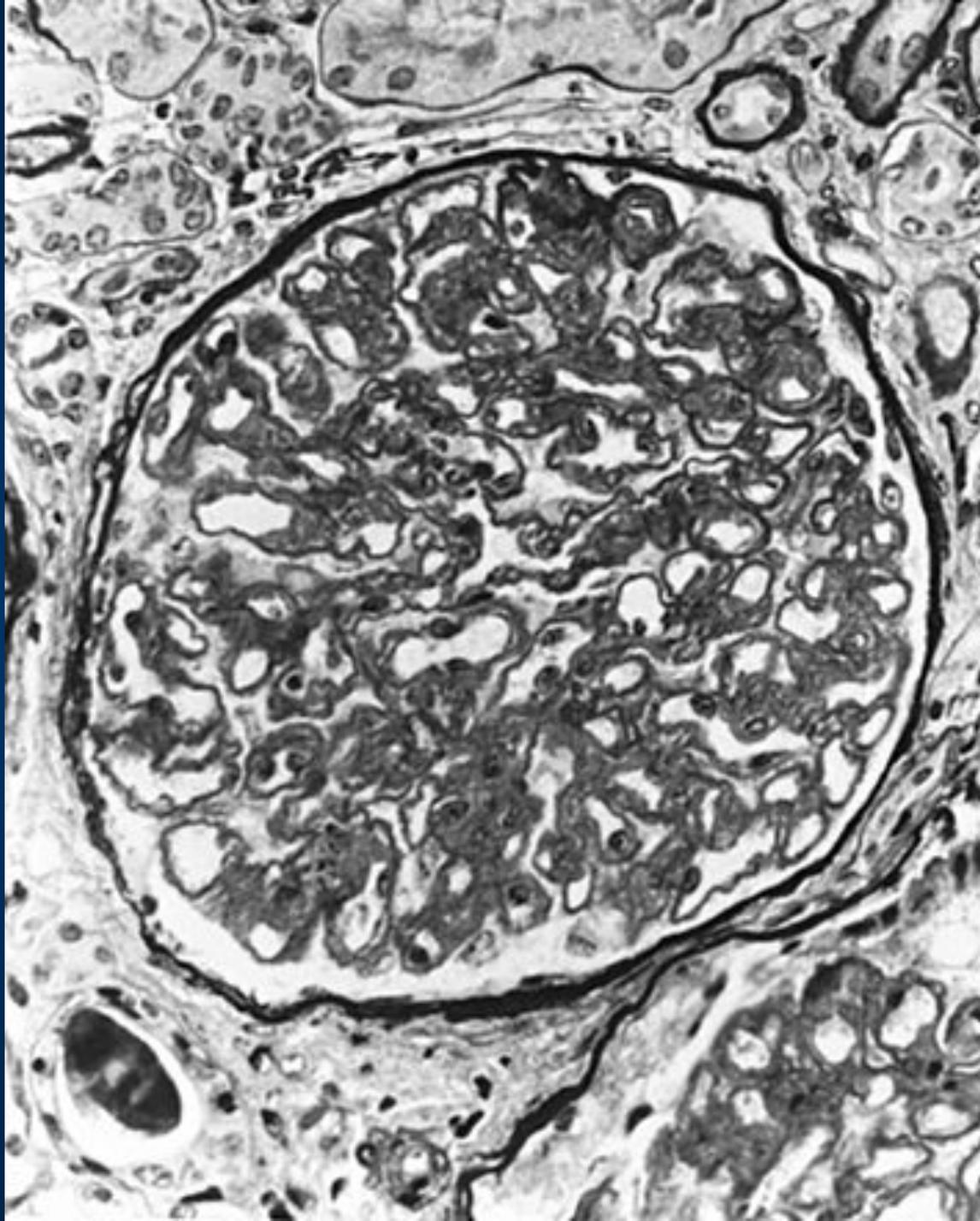
# Протокол лечения анти-ГБМ БПГН

W. Kline Bolton (Virginia, USA, 1996)

- **Б. Циклофосфамид** 2,0 мг/кг ежедневно – 3 мес.
  - 1,5 мг/кг ежедневно – 3 мес.
  - 1,0 мг/кг ежедневно – 3 мес.
  - 0,5 мг/кг ежедневно – 3 мес.уменьшить дозу на 50% при КФ  $\leq 10$  мл/мин
- **В. Плазмообмен**
  - Объем 4 л, пять дней в неделю (или через день), не менее 14 сеансов, замещение 5% альбумином
  - Свежезамороженная плазма при кровоточивости
  - Только на фоне лечения циклофосфамидом
  - Стоимость 14-дневного курса – \$ 34,000 + стоимость госпитализации (но дешевле программного гемодиализа!)

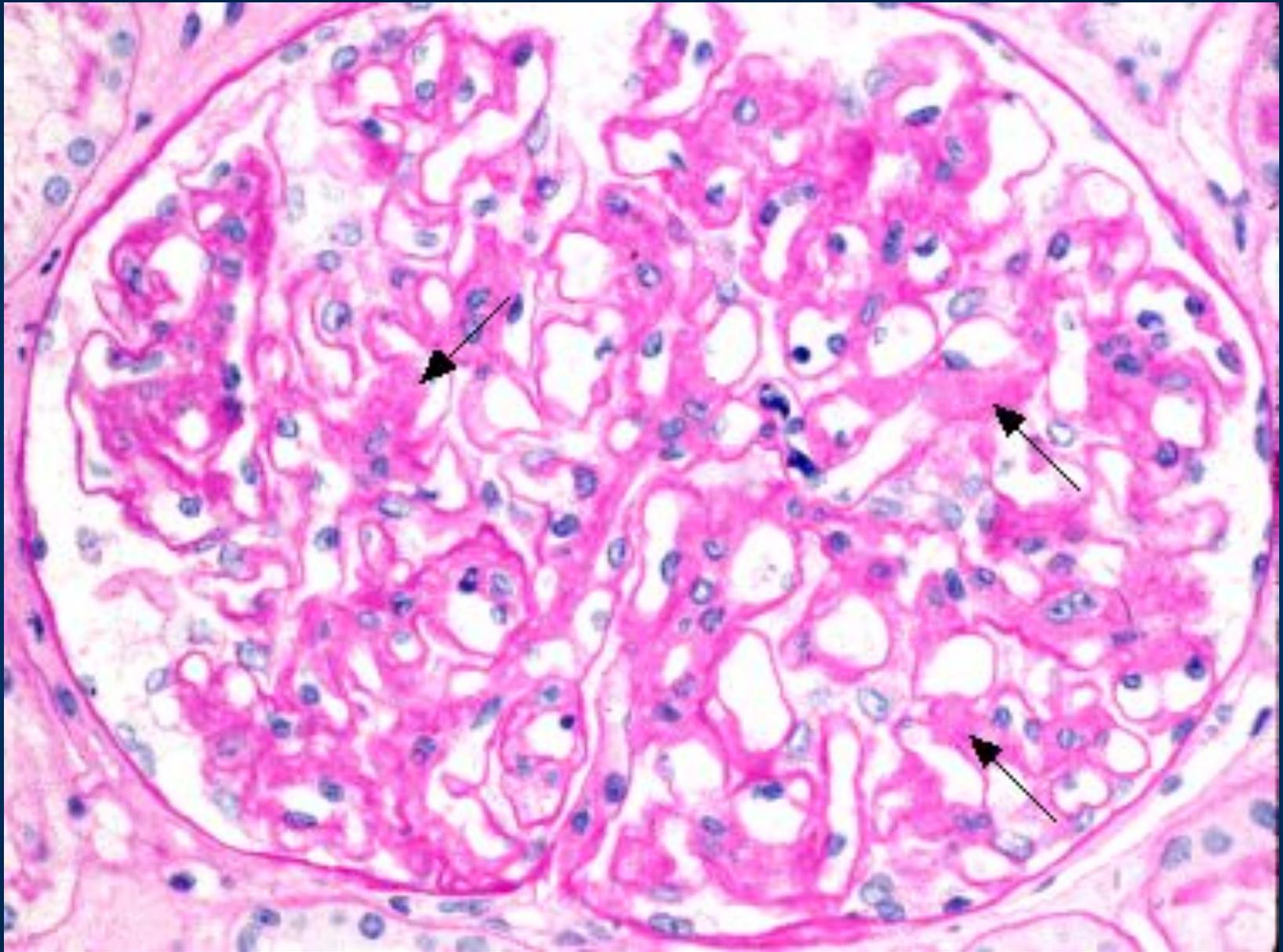
# Редкие варианты гломерулонефрита

# Фибриллярный гломерулонефрит

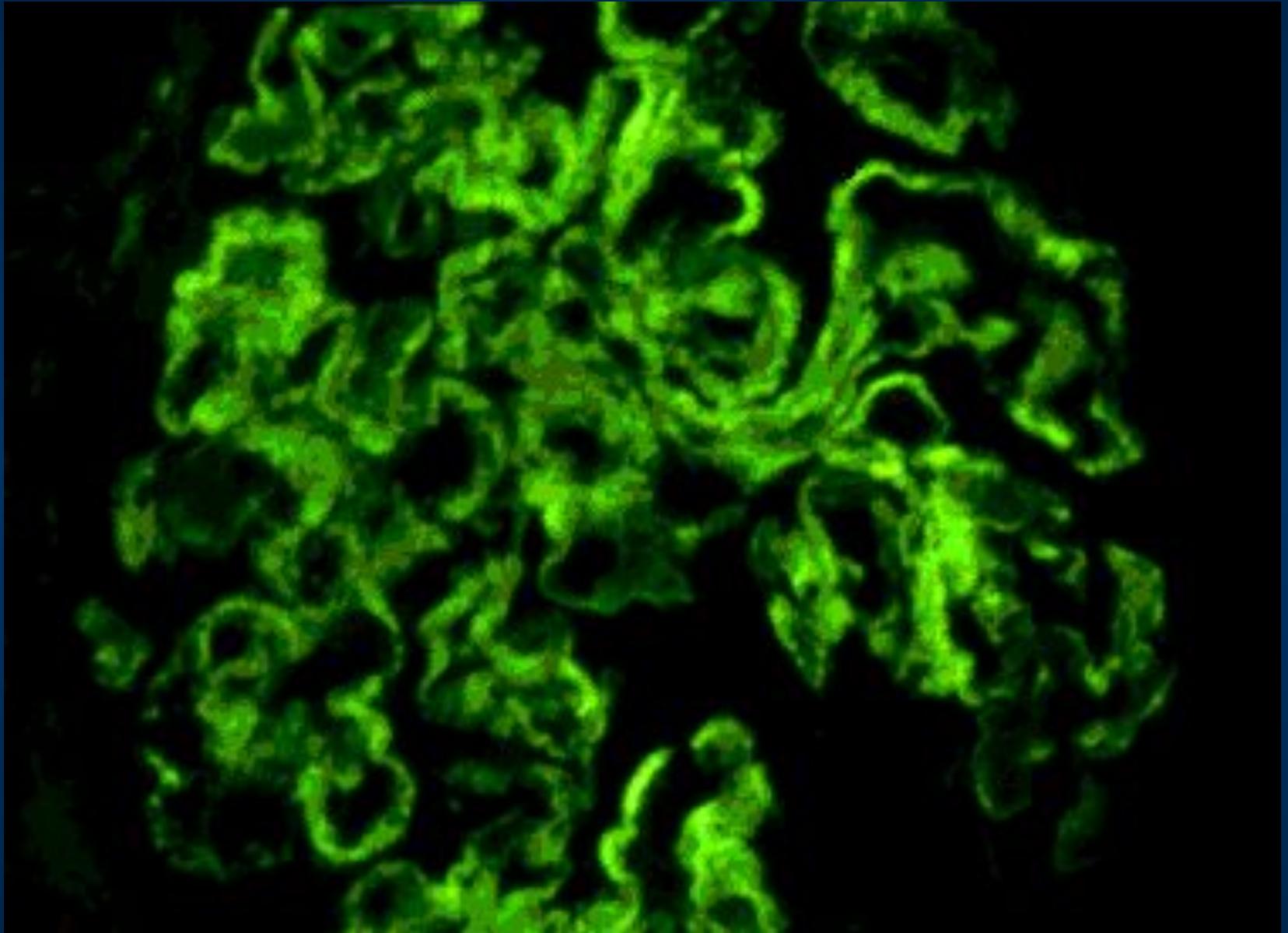


**Фибриллярный  
гломерулонефрит**

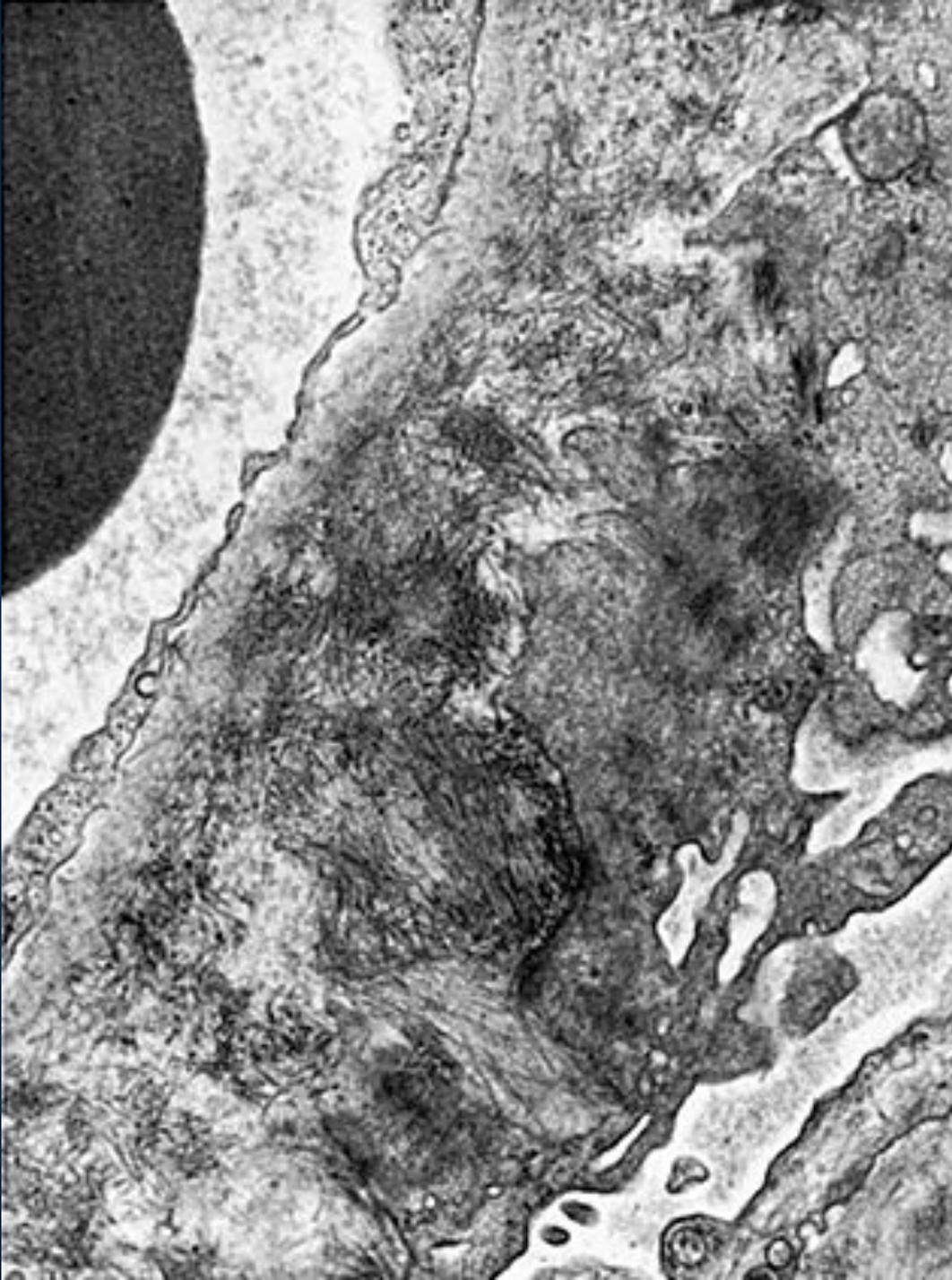
**Утолщение и удвоение ГБМ**



Фибриллярный гломерулонефрит. Диффузная экспансия мезангиального матрикса.

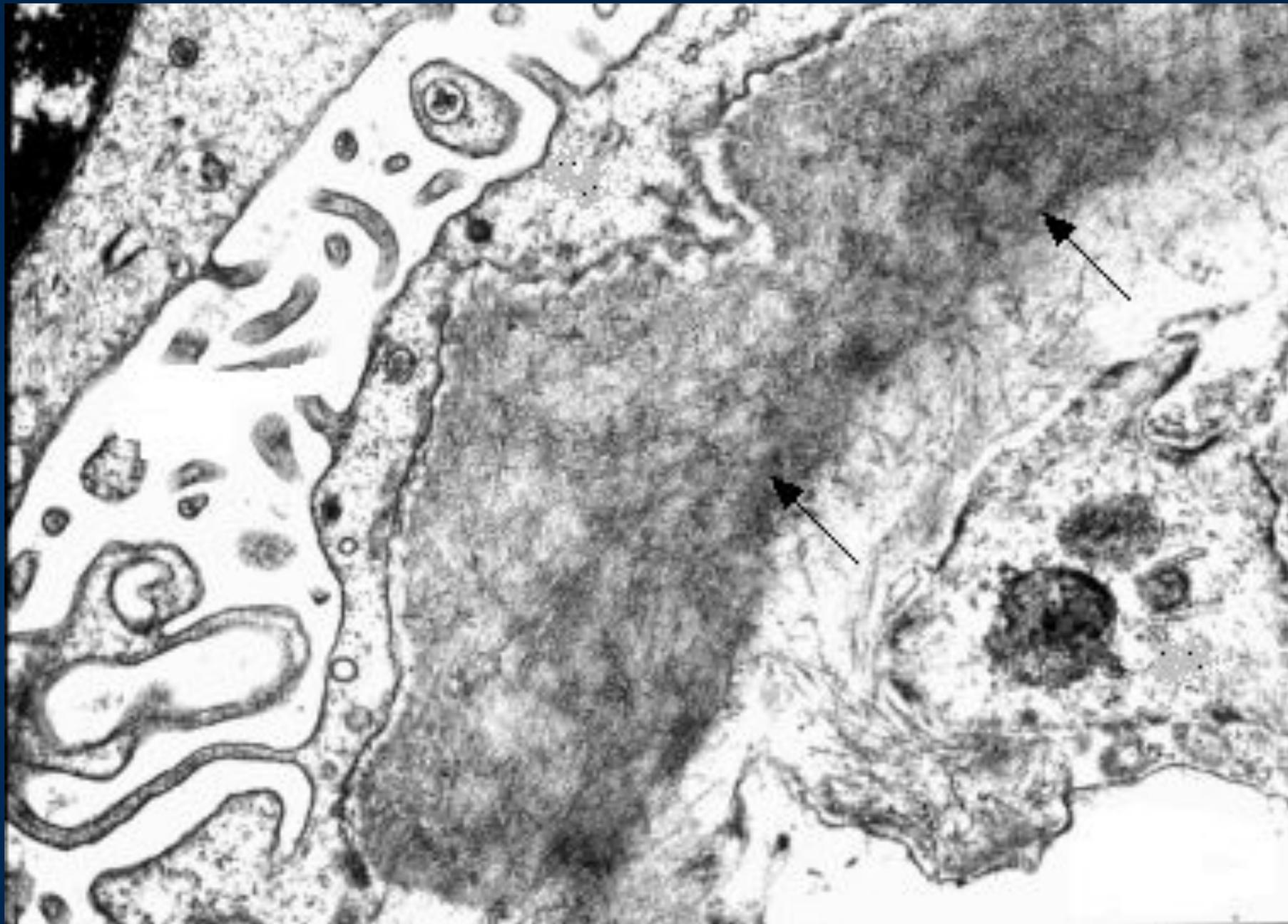


Фибриллярный гломерулонефрит. Грубые линейные отложения IgG.

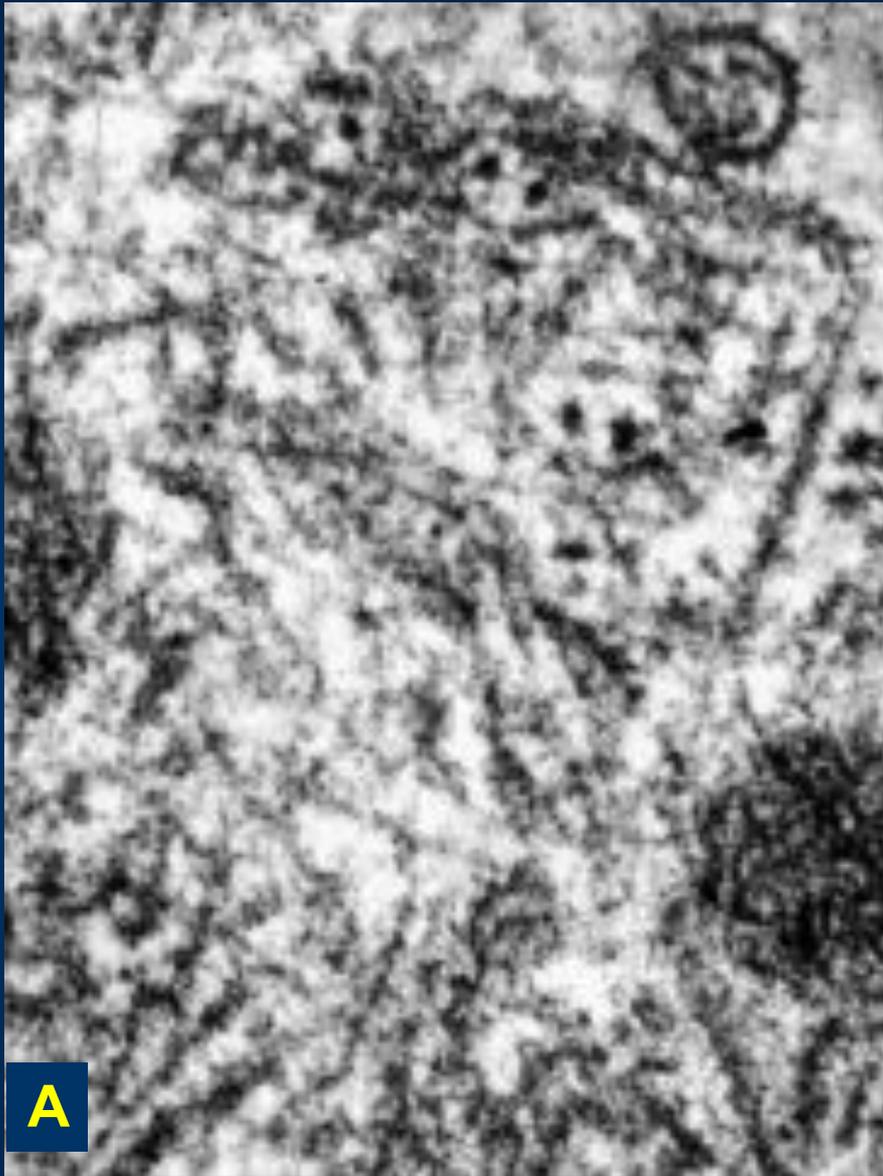


**Фибриллярный  
гломерулонефрит**

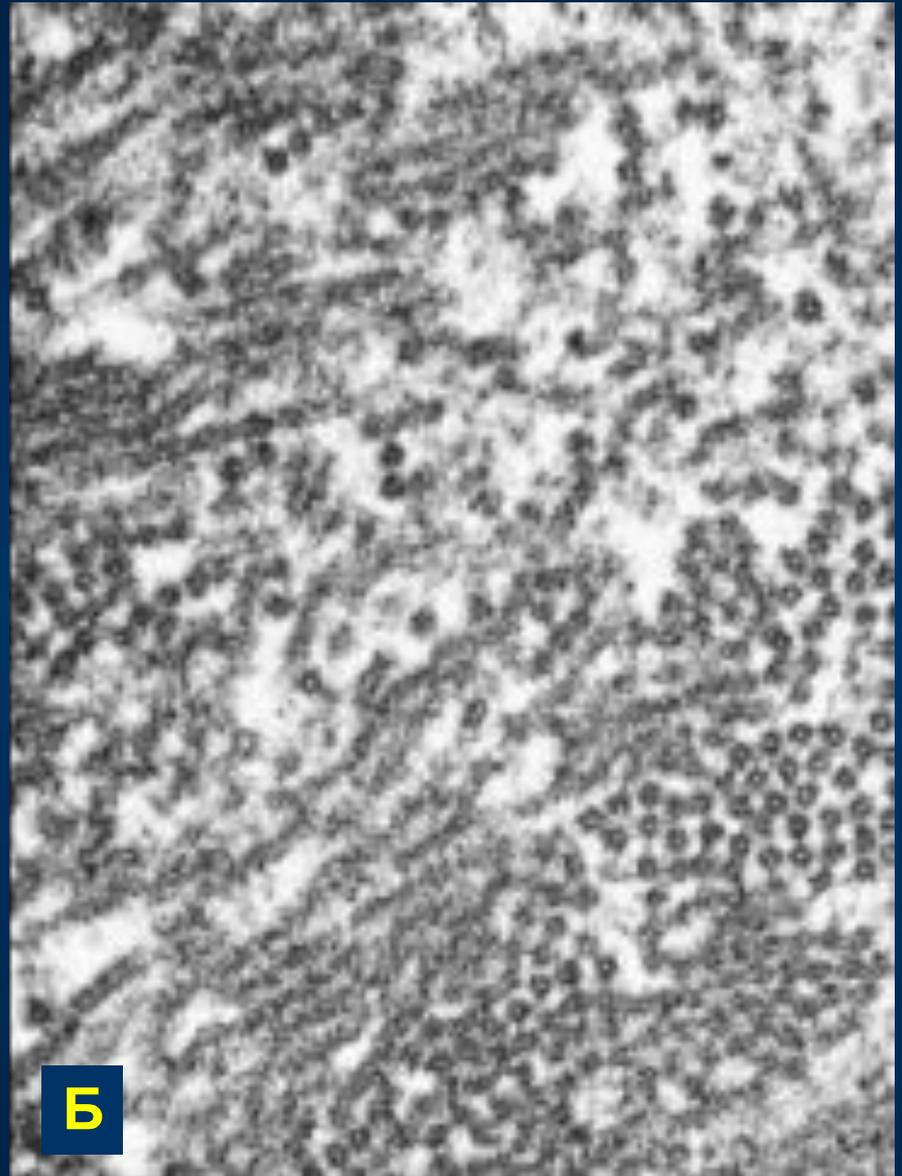
**Электронноплотные  
фибриллы в  
субэпителиальной области  
(диаметр 20-30 нм)**



Фибриллярный гломерулонефрит (интрамембранозные и субэндотелиальные депозиты)



**А**



**Б**

**А. Амилоидоз (истинные фибриллы). Б. Иммунотактоидный гломерулонефрит (микротрубочки).**

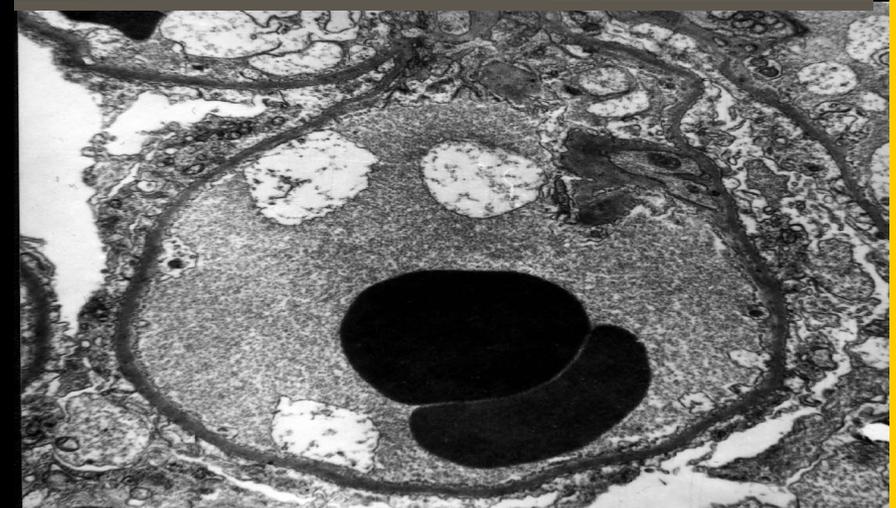
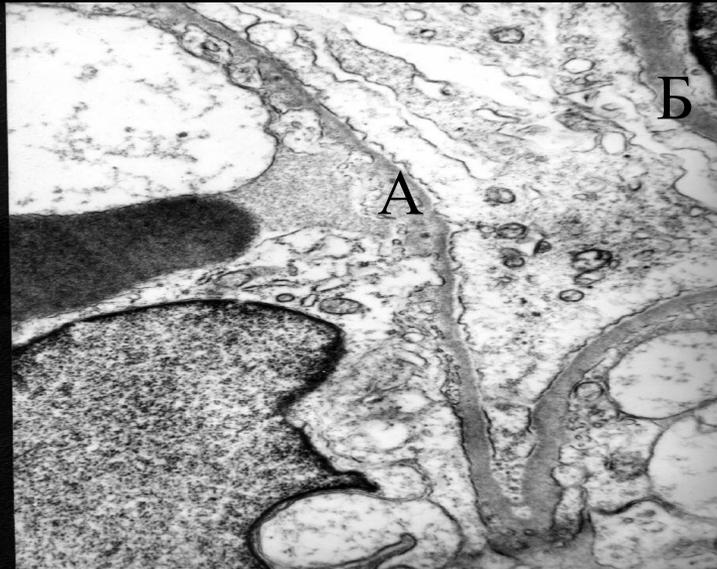
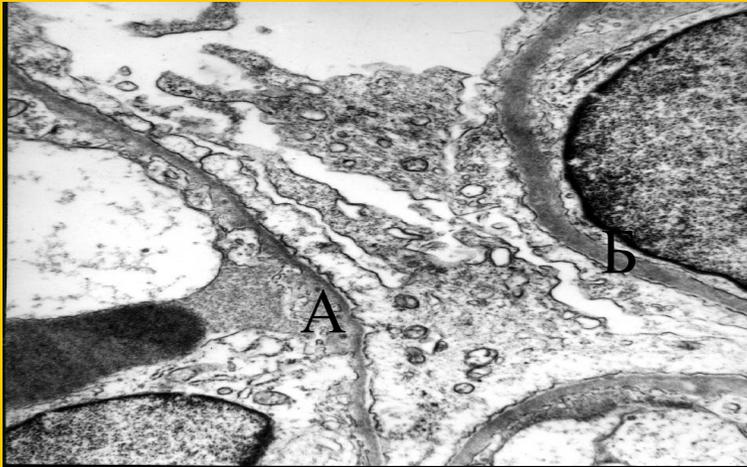
# Гломерулонефropатии

## с неамилоидными фибриллярными депозитами

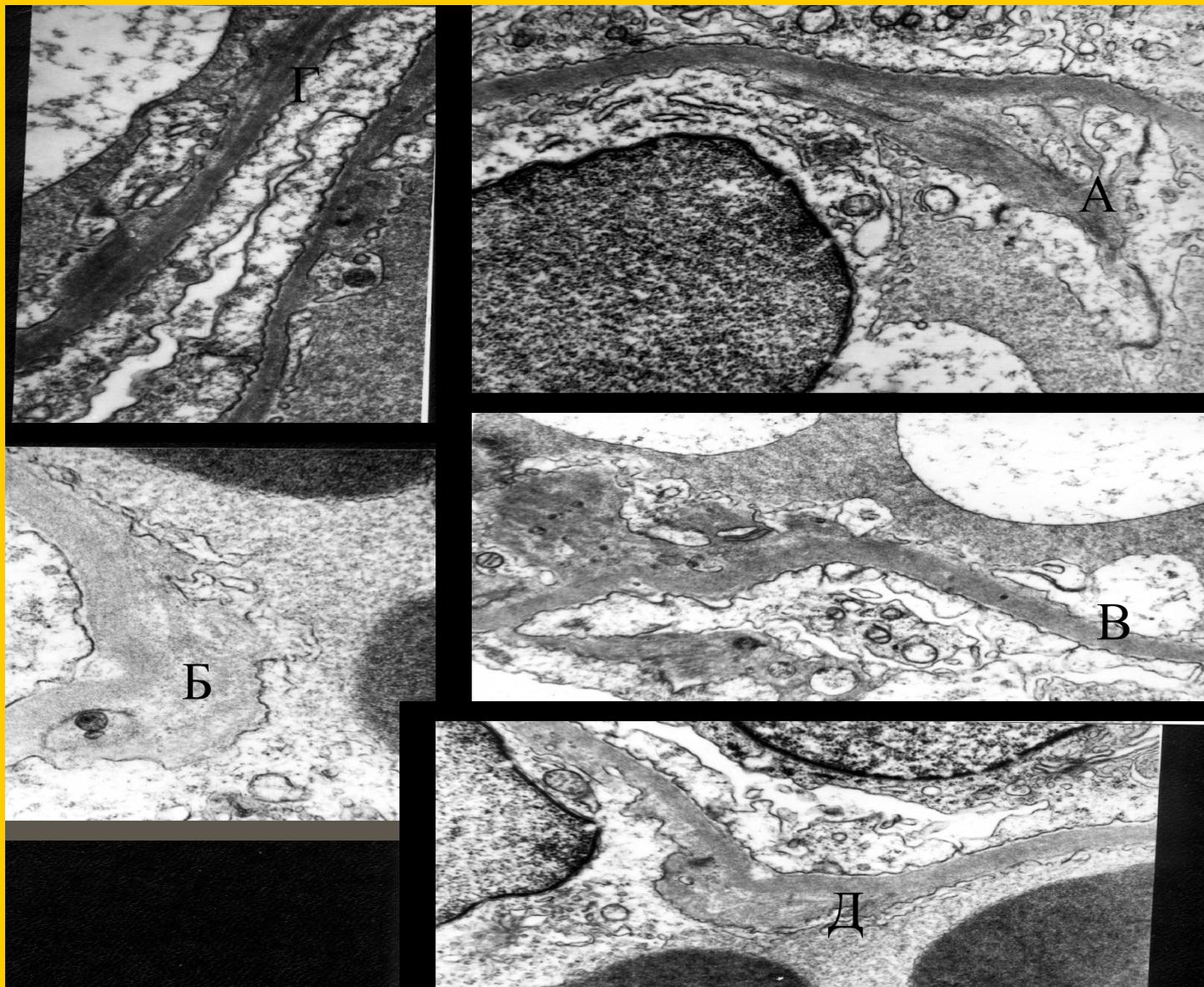
- **Фибриллярный гломерулонефрит (85%)**
  - почти селективное отложение IgG4 + C3 + легкие цепи обоих классов
  - у некоторых больных - фибриллярный криопреципитат, содержащий поликлональные иммуноглобулины и фибронектин
  - у некоторых больных Ig в биоптате не обнаруживаются
- **Иммунотактоидный гломерулонефрит**
  - микротрубоки диаметром 30-40 нм
  - у многих больных - парапротеин в циркуляции или моноклональный иммуноглобулин в биоптате
- **Фибронектиновая нефropатия**
  - фибриллы диаметром 12 нм
  - системное наследственное заболевание

# Неклассифицируемые варианты гломерулопатий

Электроннограммы нефробиоптата Ефимова А.В. , 1970 г. рожд., от 8.07.02. Лист 1.



А - дискретное утончение ГБМ (110 нм)  
Б - ГБМ нормальной толщины (около 300 нм)  
Генерализованное слияние ножек подоцитов.

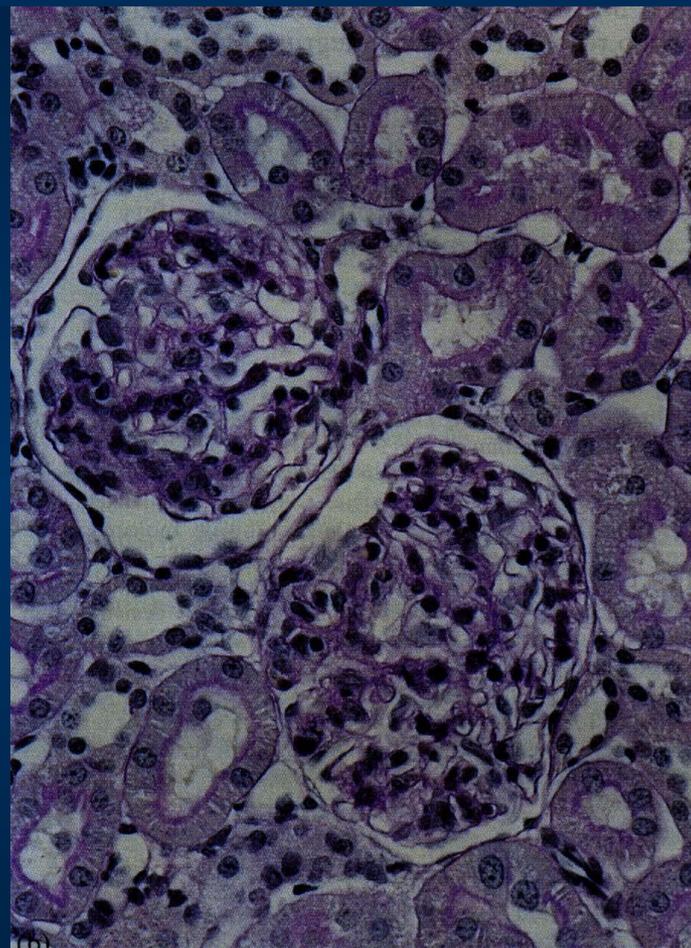
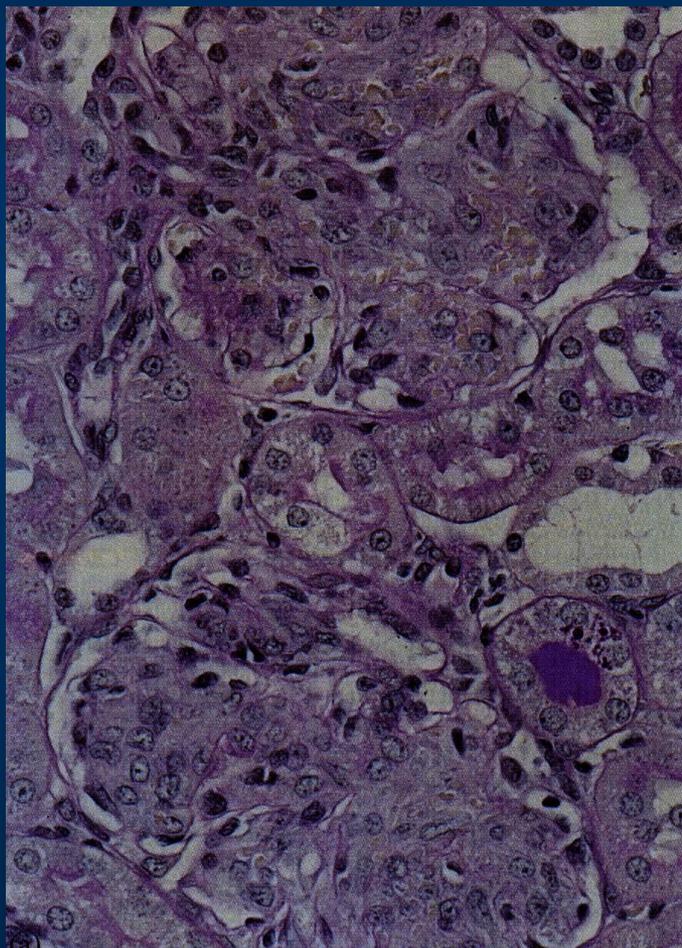


А - Фибриллярные включения в ГБМ      Б - Разрыхление и утолщение участка ГБМ  
В - Мелкие осмиофильные округлые включения в ГБМ  
Г - Расслоение ГБМ      Д - локальные просветления в утолщенном участке ГБМ

## Перспективные методы лечения гломерулонефрита

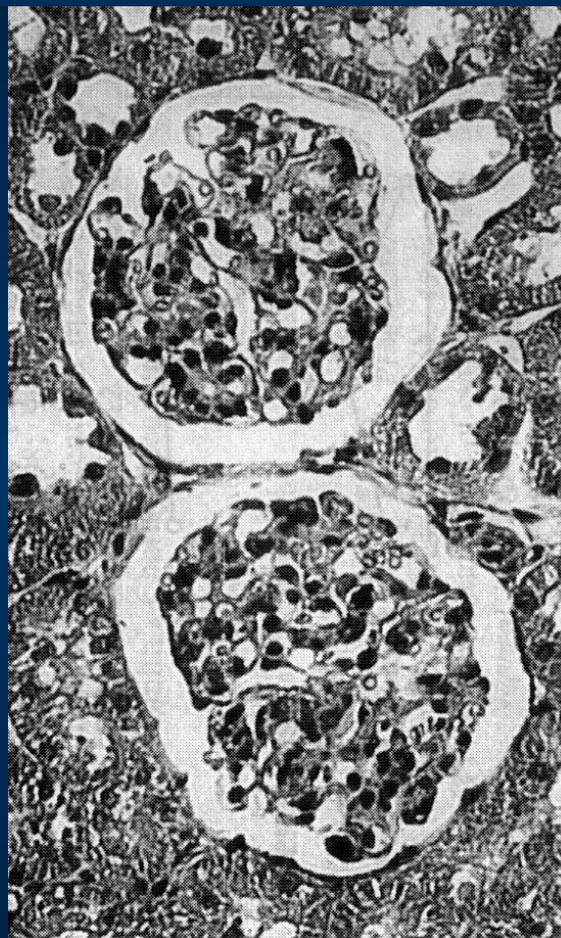
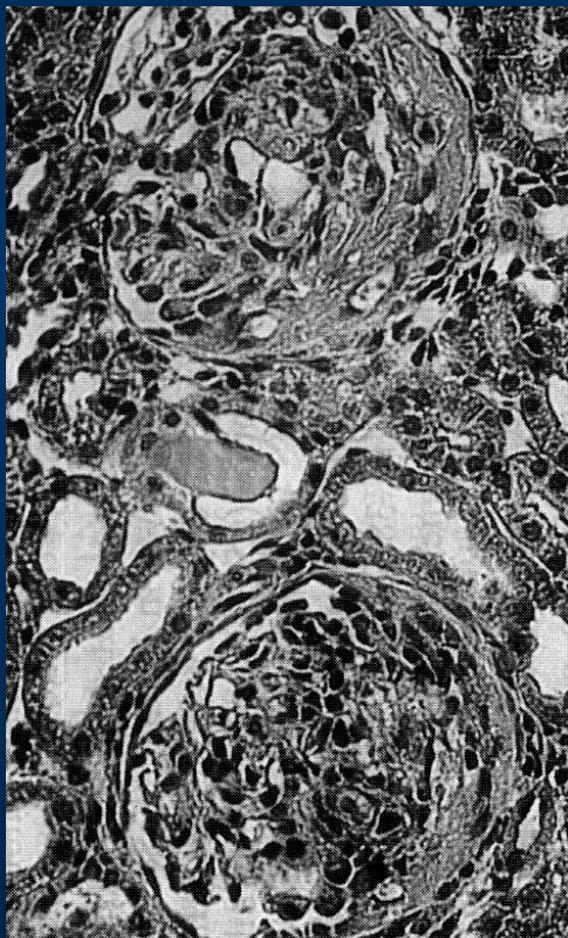
- **Синтетические ретиноиды эффективны в  
лечении анти-Thy1.1 нефрита**

*Wagner, NDT, 2001, 16:441-4*



## Перспективные методы лечения гломерулонефрита

- Блокада TNF- $\alpha$  предотвращает и лечит экстракапиллярный гломерулонефрит у крыс линии *Wistar Kyoto*



*Вводили  
растворимый  
рецептор sTNFr p55  
до и после введения  
нефротоксической  
сыворотки.*

*Karkar et al. (London),  
NDT, 2001, 16:441-4*