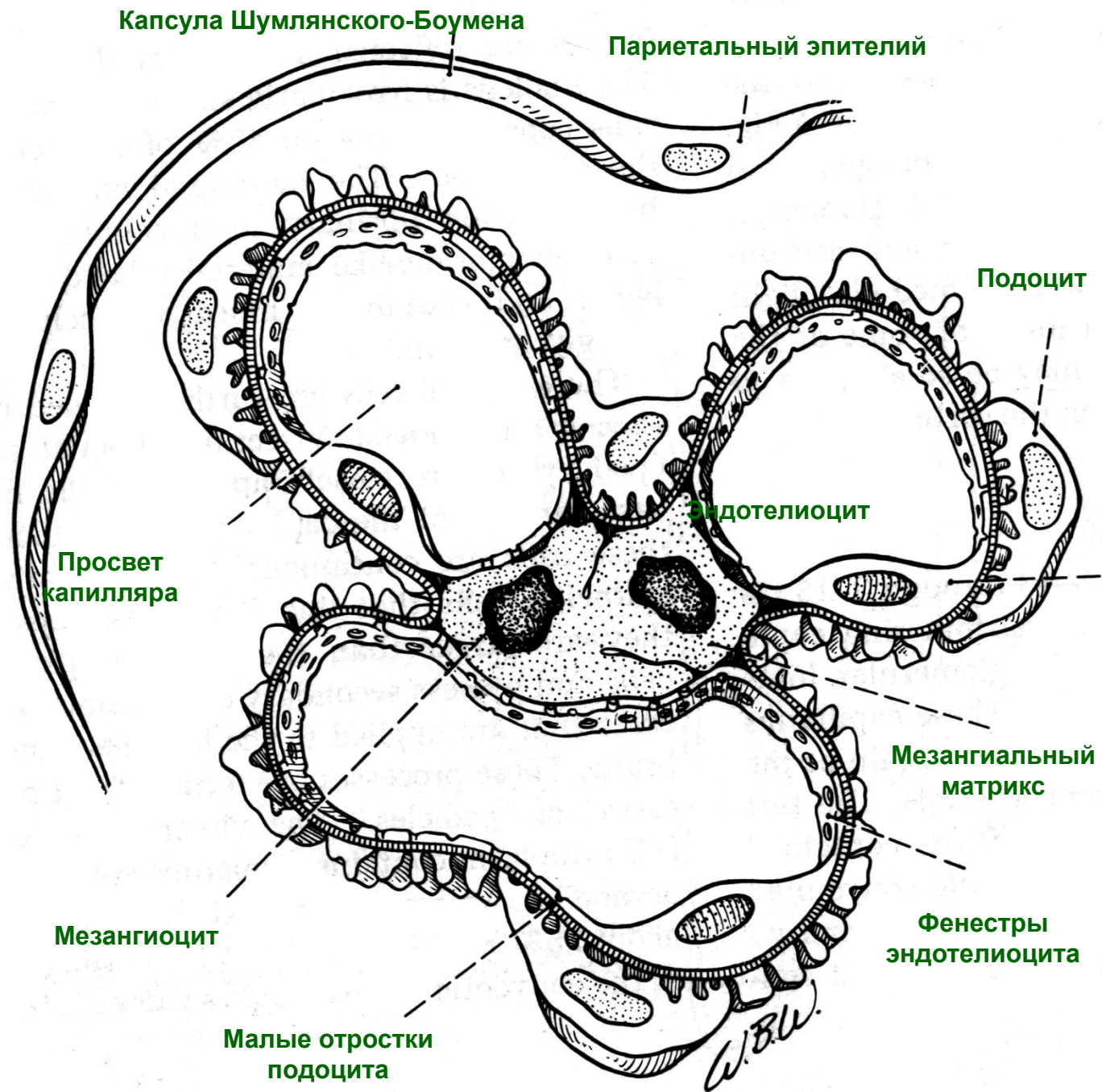


ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

К.м.н., доцент Юсупова Г.С.

Схема Строе- ния Капил- ляров клубочка



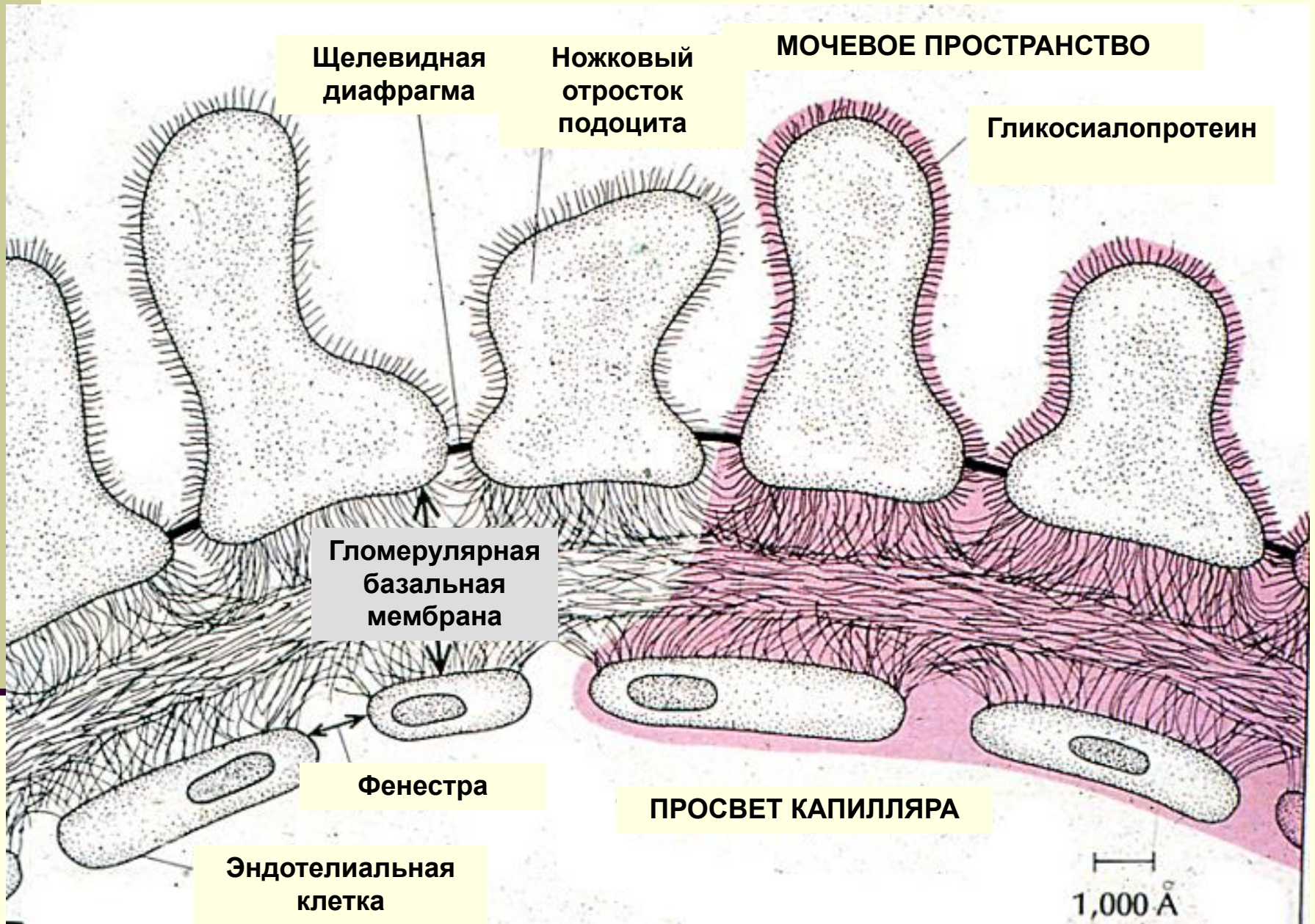


Схема строения гломерулярного фильтра

Определение

- **ХГН** - иммунно-воспалительное заболевание почек с первоначальным и преимущественным поражением клубочков, с последующим вовлечением в патологический процесс остальных структур почки и часто прогрессирующим течением, в результате чего развиваются нефросклероз и почечная недостаточность.

Классификация (Тареев И.Е.,2000)

По клинической форме:

1. латентная
2. нефротическая
3. гипертоническая
4. гематурическая
5. смешанная

По морфологии (ВОЗ)

1. Минимальные изменения

- липоидный нефроз (болезнь подоцитов)
- фокальный гломерулосклероз
- мезангиально-мембранозные изменения

1.3.1. с Ig A-депозитами

1.3.2 с Ig G и с C 3 депозитами

2. Фокально-сегментарный ГН

2.1.фокальный гломерулосклероз

2.2.фокальный гломерулонефрит

2.2.1 с Ig- А депозитами

2.2.2 с Ig – G депозитами

2.2.3 с Ig –G и C3 депозитами

2.2.4. с нефротическим синдромом

3.Диффузный ГН

3.1 Мембранозный

3.2.Пролиферативный

3.2.1.Эндокапиллярный пролиферативный

3.2.2.Мезангиально-пролиферативный

3.2.3.Мезангиально-капиллярный 1-го и 3 – го типа

3.2.4.Болезнь плотных депозитов

3.2.5.Экстракапиллярный

3.3. Фибропластический –склеротический

Классификация

Осложнения

- **почечные:** ХПН по стадиям
- **внепочечные:** почечная эклампсия, левожелудочковая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии

Классификация ХГН по Миррахимову М.М.

- I. стадия: начальная (латентная)
- II. стадия: выраженных клинических проявлений
 - гипертоническая форма
 - нефротическая форма
 - смешанная форма
- III. стадия: терминальная стадия (исход в склероз, ХПН)

Этиология

- Исход ОГН - (30%).
- Первично-хронический гломерулонефрит - 70%
- Этиология известна лишь у 10% больных

I. Инфекция:

- **бактериальные:** острый постстрептококковый ГН, переходит в хронический гломерулонефрит (ХГН) без персистирования стрептококка, зеленающий стрептококк при инфекционном эндокардите, пневмококки.
- **Вирусные:** вирусный гепатит В, кори, краснухи, простого герпеса, гриппа А2.
- **Паразиты:** малярии, шестоматоз

II. Не инфекционные:

- лекарства, препараты золота, лития, вакцины сыворотки
- химические вещества: алкоголь, органические растворители
- атопия, цветочные пыльцы, молоко, сок цитрусовых и яд насекомых
- эндогенные антигены: опухоль легких, рак легких, рак паренхимы почек,
- системные заболевания соединительной ткани.

Распространенность

- Заболеваемость растет на 5-8 человек на 10 000 населения каждые 10 лет.
- Ежегодно погибают 36 человек на 1 млн. жителей, причем 70% моложе 40 лет, преобладают мужчины.

Патогенез

Различают 2 патогенетических варианта заболевания:

1. иммунокомплексный ГН
2. ГН с антительным механизмом

Иммунокомплексный генез ГН

Вызывает следующие формы по патоморфологическим признакам :

- мезангиально-пролиферативный ГН
- мембранозный ГН
- мембранозно-пролиферативный ГН

Патогенез

Антительный генез ГН приводит к 2 морфологическим вариантам ГН:

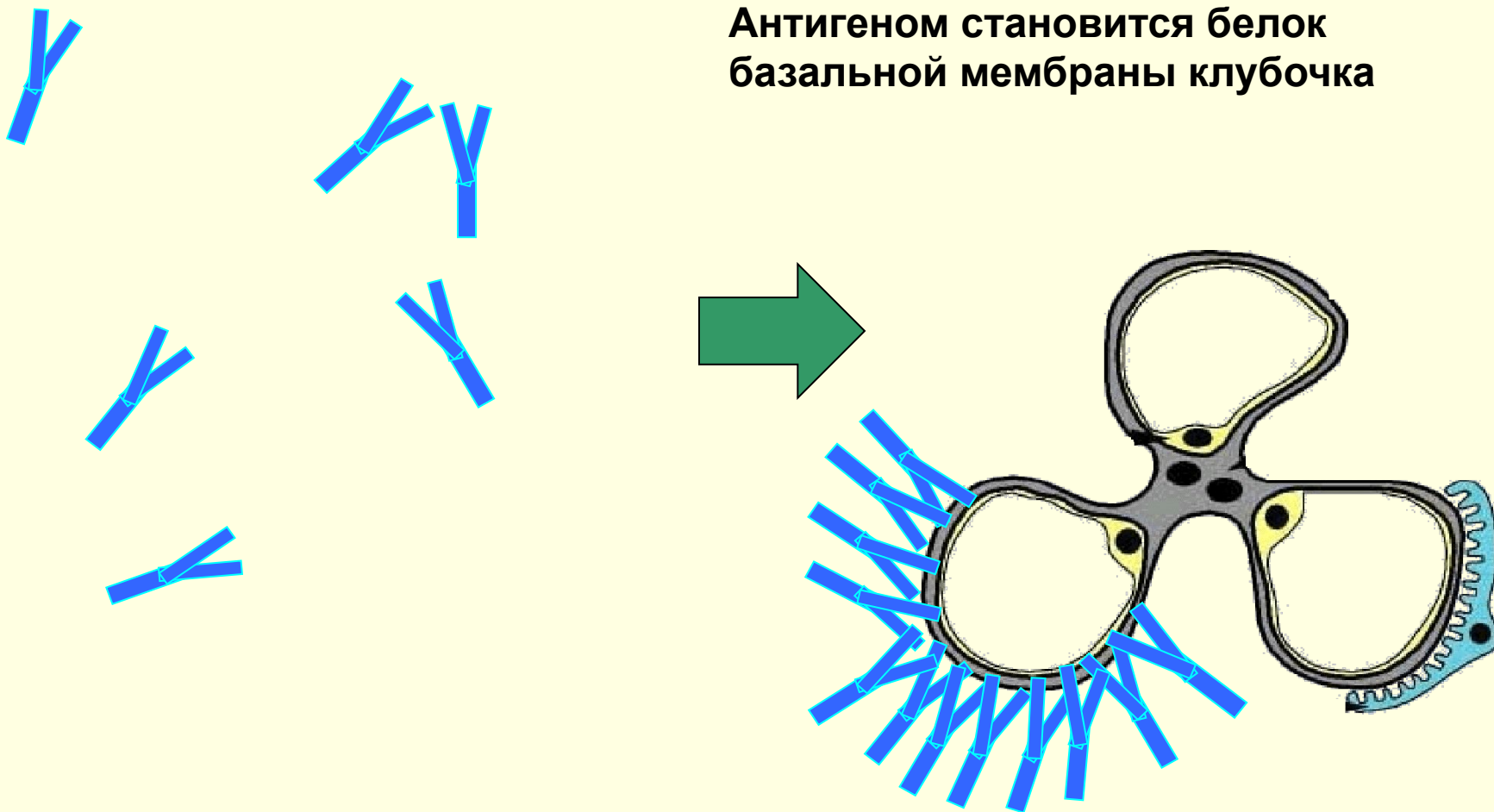
- экстракапиллярный (быстро прогрессирующий)
- синдром Гудпасчера: сочетанное поражение базальной мембраны почек и базальной мембраны альвеол легких

Антительный генез

- Накопление антител против антигенов базальной мембраны клубочков (БМК) реагирующих с эпитопами на молекулах коллагена IV типа приводит к фиксации и активации комплемента.
- Организм вырабатывает иммуноглобулин IgG против антигенных гликопротеинов БМК
- Возникает противомембранная болезнь
- Эти изменения приводят к развитию ярко-выраженного пролиферативного ГН с кровоизлияниями.

Гуморальные реакции иммунного воспаления

Антигеном становится белок базальной мембраны клубочка



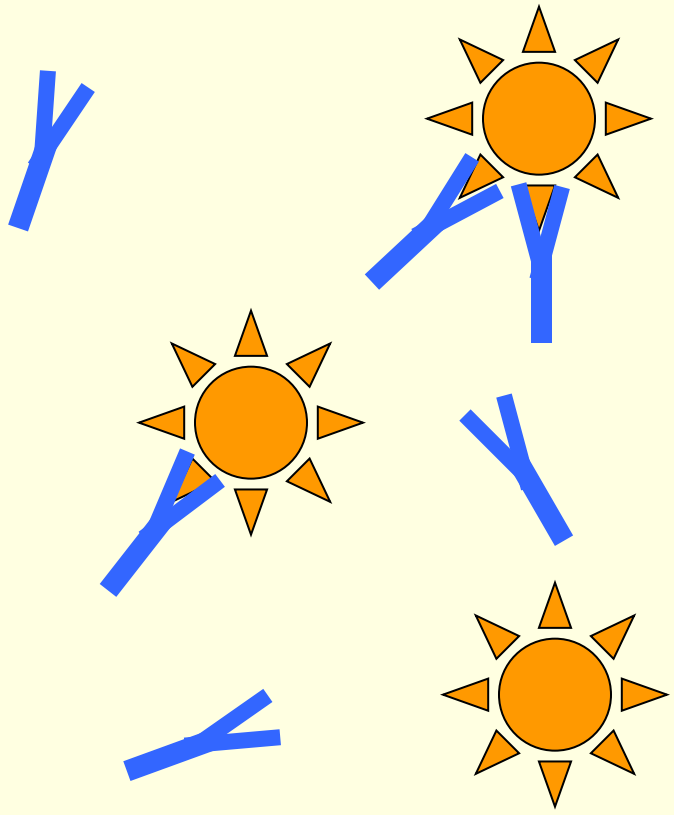
Патоморфология антительного ГН

- Гистологически находят сегментарный некроз с отложением фибрина, развитием полулуний клубочков.
- Противомембранная болезнь наблюдается при синдроме Гудпасчера.
- При иммунофлюоресцентной микроскопии находят гранулярное отложение иммунных комплексов.

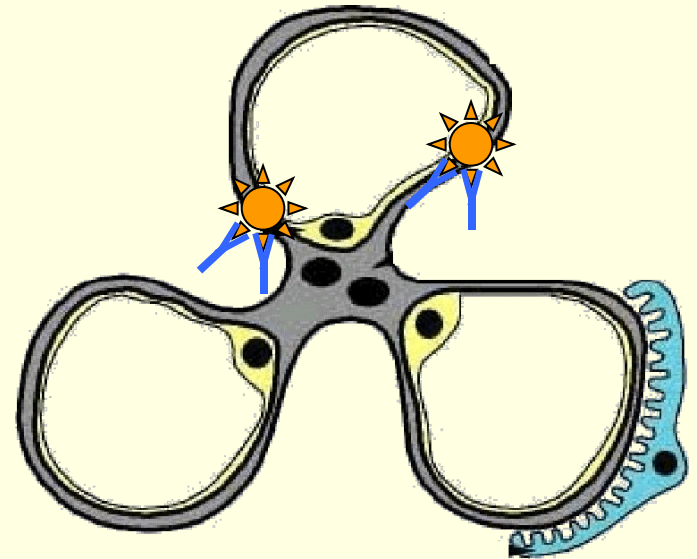
Иммуннокомплексный генез

- Антигены в иммунных комплексах могут быть **экзогенными** (антигены стрептококков, вируса гепатита **В**, чужеродный белок при сывороточной болезни и др.).
- Антигены, занесенные в почку или циркулирующие в крови откладываются в почках.
- Занесенный антиген взаимодействует со специфическим циркулирующим в крови антителом, в результате чего формируется местный иммунный комплекс.

Гуморальные реакции иммунного воспаления



Отложение ЦИК в клубочке



Патогенез

- ЦИК откладывается на БМК и в мезангиуме, происходит фиксация комплемента и развивается воспалительный процесс.
- Активированный иммунными комплексами комплемент, обладая хемотоксической активностью, привлекает в очаг поражения нейтрофилы.
- Освободившееся из лизосом полинуклеарные энзимы повреждает эндотелиальный покров БМК, что приводит к разрывам ее, появлению в мочевом пространстве белков плазмы, эритроцитов, фрагментов мембраны.
- Активированный комплемент способствует активации фактора Хагемана, агрегации тромбоцитов.
- В капиллярах клубочков происходит свертывание крови, отложение фибрина.
- Полинуклеары обладая фибринолитической активностью разрушают фибрин, часть фибрина остается в сосудах почек.

Патогенез

- Активация гуморальных медиаторных систем: компонента, вазоактивных аминов (гистамина, серотонина), кининов, простагландинов приводит к **повышению сосудистой проницаемости**, лизису клеток, изменению свойств иммунных комплексов (ИК).
- **Гиперфилтрация**, особенно в сочетании с повышенным транскапиллярным градиентом давления, ускоряет склероз в оставшихся клубочках.

Патогенез

- В прогрессировании ХГН принимают участие продолжающиеся иммунные воспалительные реакции, но большое значение имеют и **неиммунные механизмы прогрессирования**, к которым относят:
 - развитие прогрессирующего почечного фиброза;
 - гемодинамические факторы;
 - метаболические механизмы;
 - коагуляционные механизмы;
 - тубулоинтерстициальный склероз.

Механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита

Иммунные механизмы



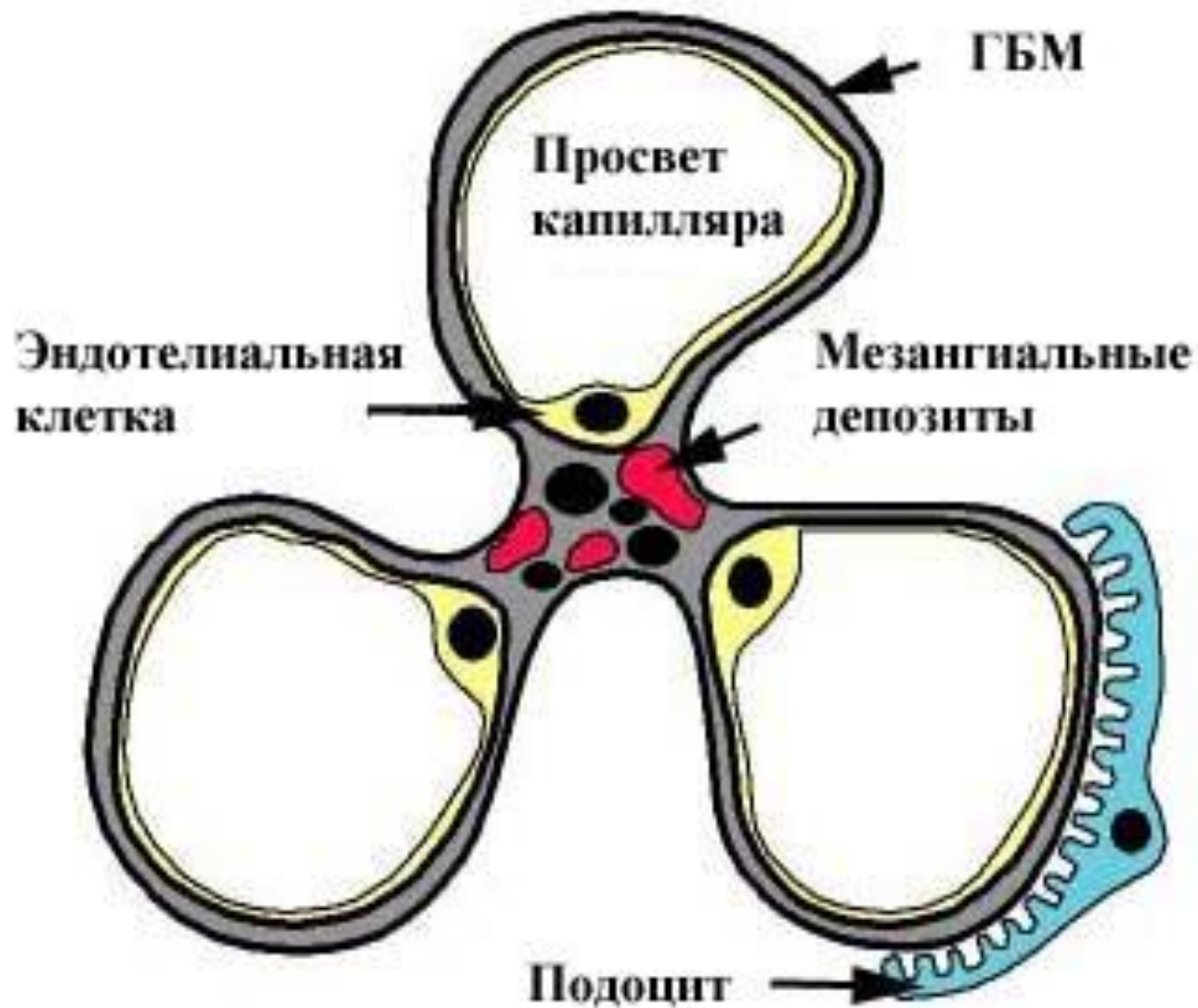
- Отложение иммунных комплексов в почках
- Инфильтрация интерстиция макрофагами и Т-лимфоцитами
- Увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и факторов роста (ТФР- β_2 , ТрФР)

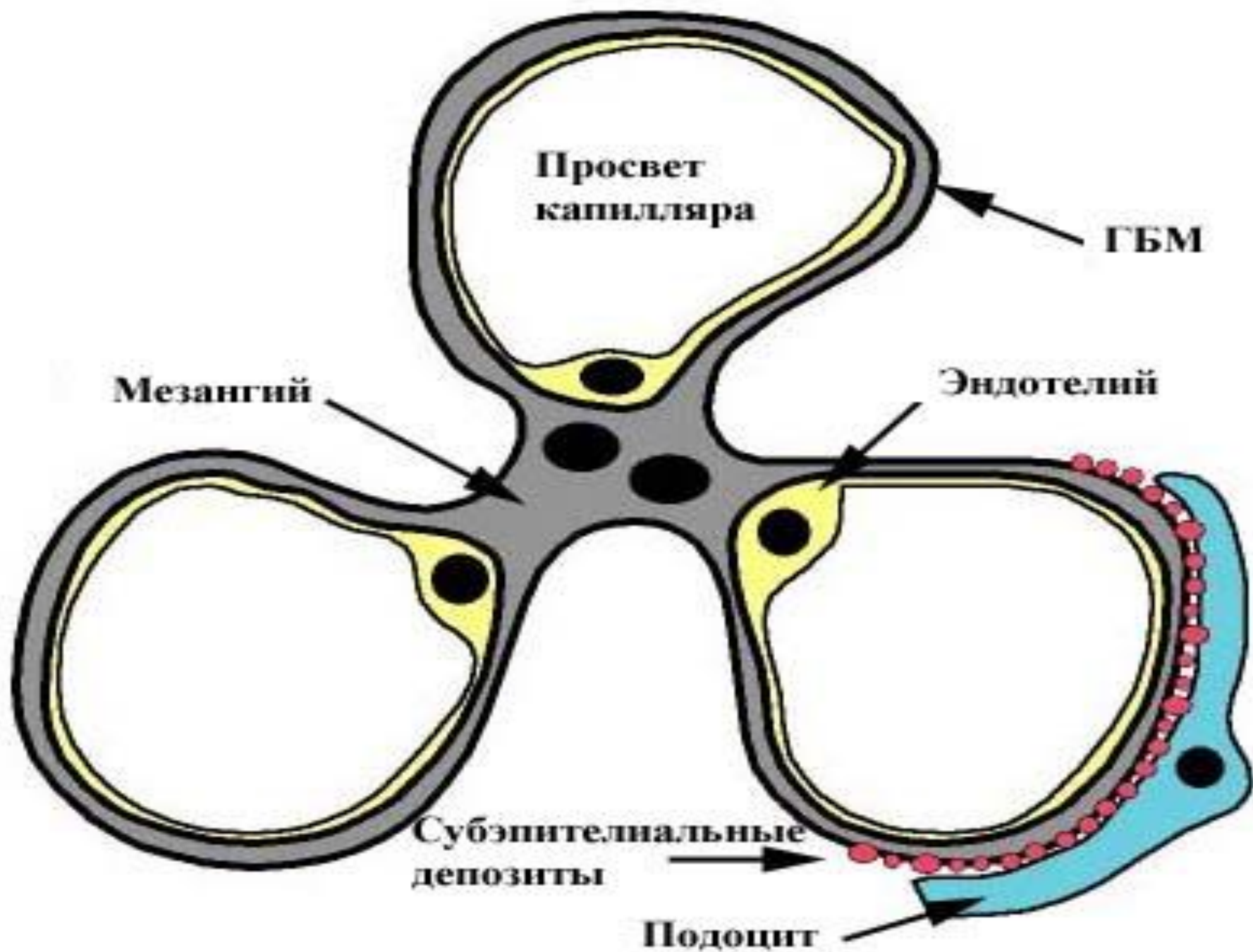
Неиммунные механизмы



- Артериальная гипертензия
- Внутриклубочковая гипертензия
- Протеинурия
- Метаболические нарушения
 - гиперлипидемия
 - ожирение
 - нарушения обмена пуринов
 - сахарный диабет









Клиника ХГН (Латентная форма)

- Отсутствие экстраренальных симптомов (отеков, артериальной гипертензии (АГ), изменений глазного дна).
- **Изолированный мочево́й синдром**: протеинурия до 3,5 г/сут, микрогематурия, цилиндрурия, сохранная относительная плотность мочи.
- Эта форма имеет длительное течение, часто выявляется во время диспансеризации, нередко уже на стадии ХПН.

Нефротическая форма

- выраженные отеки вплоть до анасарки, слабостью, отсутствием аппетита, обычно нормальным АД
- массивная протеинурия свыше 3,5 г/сут, цилиндрурия, микрогематурия
- гипопротейнемия, диспротеинемия, гиперальфа-2 и гамма – глобулинемия
- гиперхолестеринемия

В ОАК: анемия, увеличением СОЭ.

Может осложниться нефротическим кризом.

Гипертоническая форма

- Проявляется синдромом **артериальной гипертензией** (головными болями, головокружением, снижением зрения, пеленой перед глазами, болями в области сердца, одышкой, сердцебиением, подъемом АД, расширением границ сердца влево, на ЭКГ – ГЛЖ, на глазном дне: сужение и извитость артерий «феномен перекреста или медной проволоки» единичные кровоизлияния)
- **мочевой синдром** (небольшая протеинурия, микрогематурия) эта форма может осложниться левожелудочковой сердечной недостаточностью: сердечной астмой, отеком легких, ХПН.

Гематурическая форма

- **Мочевой синдром с преобладанием гематурии** (моча цвета мясных помоев) макрогематурия, упорная микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, низкая относительная плотность мочи,
- АД нормальное, отеков нет или они незначительны.
- Гематурия характерна для ГН с отложением в клубочках Ig A (болезнь Берже)

Смешанная форма

сочетает признаки нефротической формы и АГ, встречается менее чем в 10% случаях.

Фазы заболевания

Различают фазы обострения и ремиссии.

- Фаза обострения с тремя степенями активности увеличивается СОЭ, повышается в крови уровень α , β , γ -глобулинов, сиаловых кислот, фибриноген, серомукоида.
- Фаза ремиссии: небольшая гематурия, умеренная диспротеинемия, стабилизация АД.

Течение ХГН

- Выделяют **медленно прогрессирующее** (доброкачественное) течение с продолжительностью жизни в среднем 10-15 лет и более наблюдается при латентной, гематурической и гипертензивной формах.
- **Быстро прогрессирующее** течение с частыми обострениями и средней продолжительностью жизни- 3-5 лет.

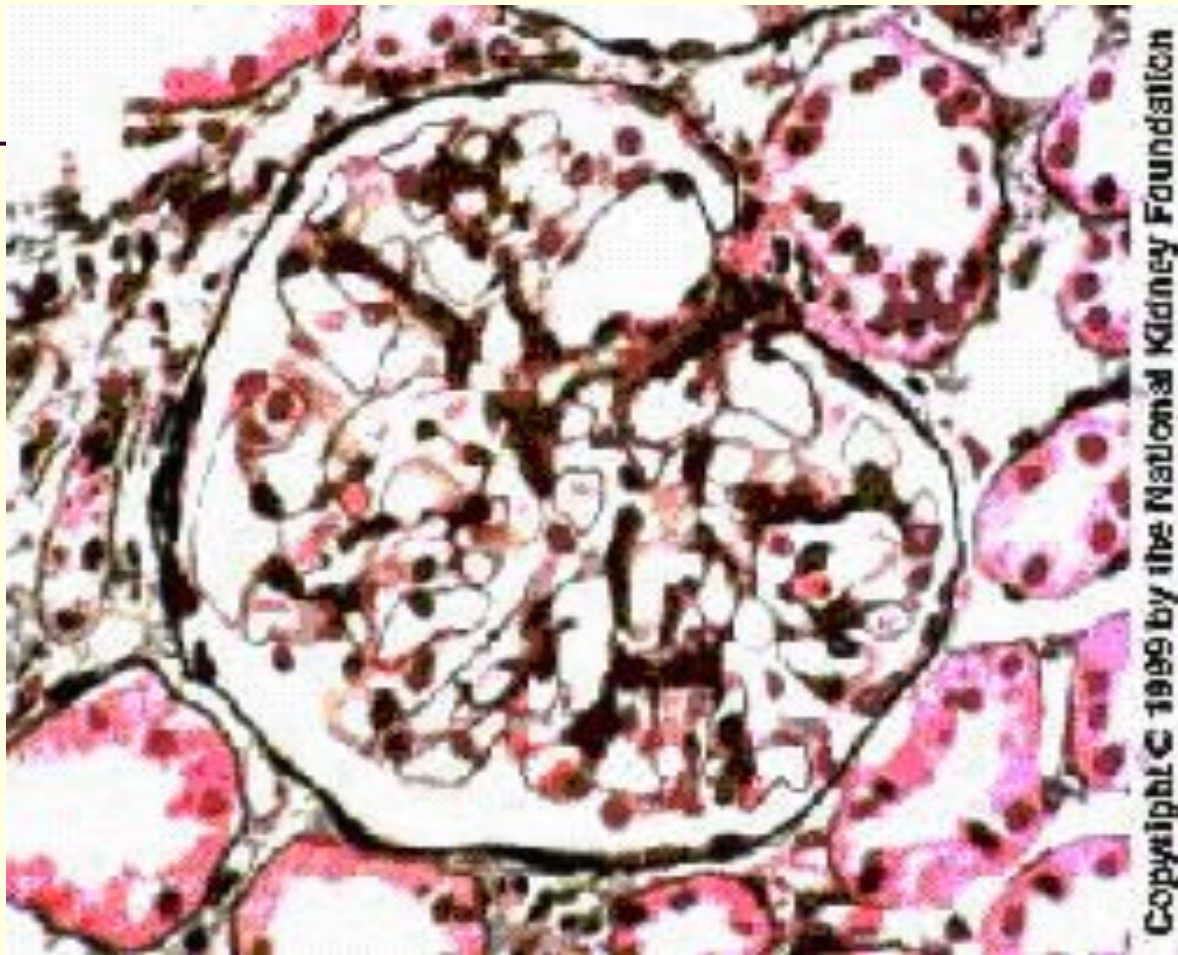
**Клинико -
морфологическая
характеристика форм
ХГН**

Минимальные изменения

Морфологически: при СМ клубочки выглядят нормальными, при ИФ иммунные депозиты отсутствуют и только при ЭМ отмечается расплавление отростков подоцитов и слияние ножек подоцитов капилляров клубочков, (вне обострения - норма).

- Эта морфологическая форма наблюдается чаще у детей. Характерен **выраженный нефротический синдром**, изредка преходящая АГ и азотемия.
- В моче протеинурия, редко – гематурия.
- При этой форме наиболее эффективны **глюкокортикоиды**.
- **Прогноз** благоприятный. ХПН развивается редко

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИ

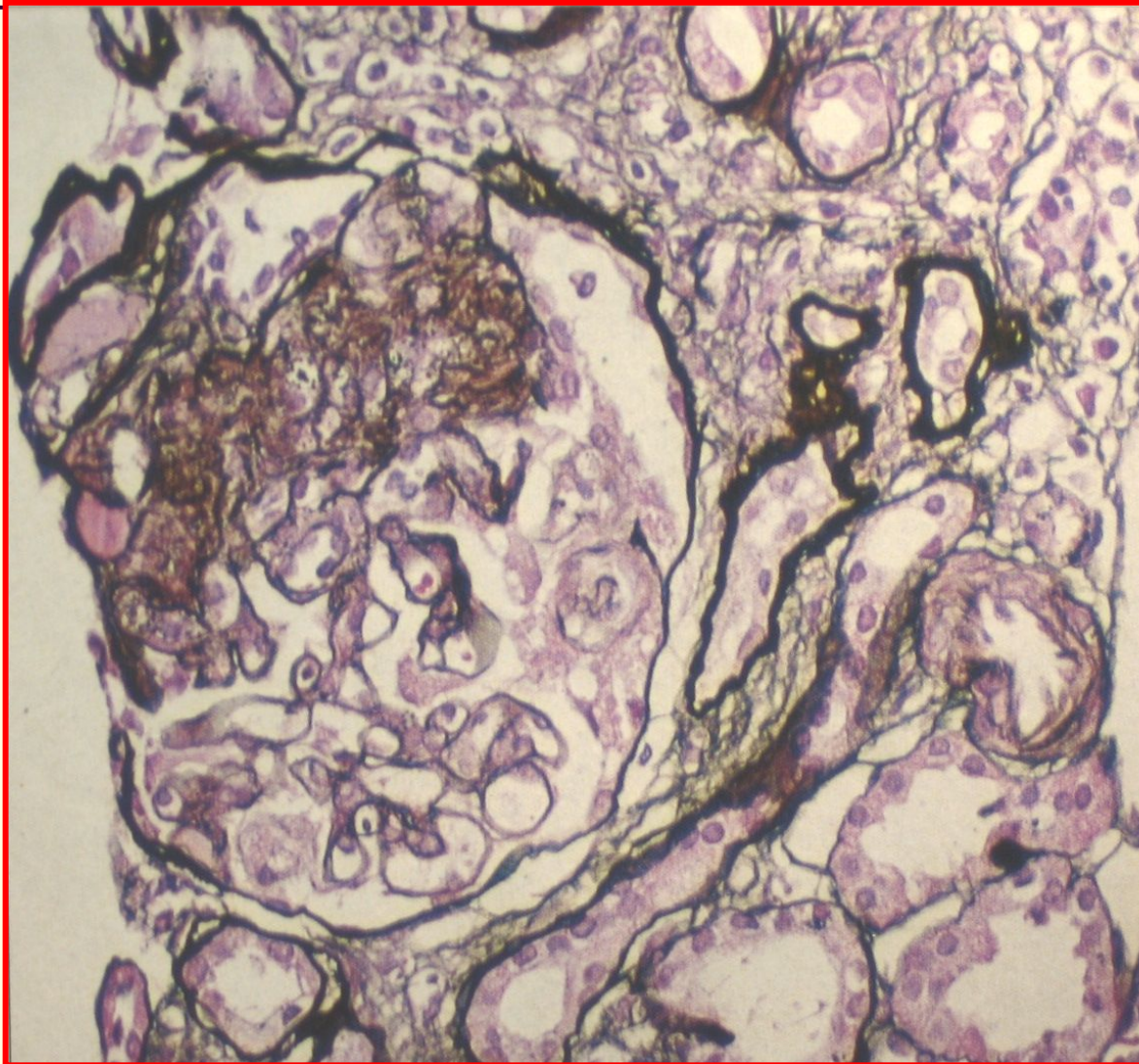


Клубочки нормальные, мембраны тонкие, ровные, пролиферация мезангиальных клеток отсутствует, интерстициальный фиброз отсутствует (серебрение по Джонсу, увеличение X 200).

Фокальный гломерулосклероз

- Сегментарный или очаговый бесклеточный склероз юкта-гломерулярных, а в поздних стадиях корковых клубочков. Складчатость и очаговые утолщения базальной мембраны
- При **электронной микроскопии** - плотные отложения, расположенные парамезангиально, в субэндотелиальной области, слияние ножек подоцитов.
- **Клинически**-нефротический синдром, редко повышение АД, персистирующая протеинурия, гематурия.
- **Течение** прогрессирующее, прогноз серьезный, это один из самых неблагоприятных морфологических вариантов.
- Достаточно редко отвечающий на активную иммунодепрессивную терапию.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз



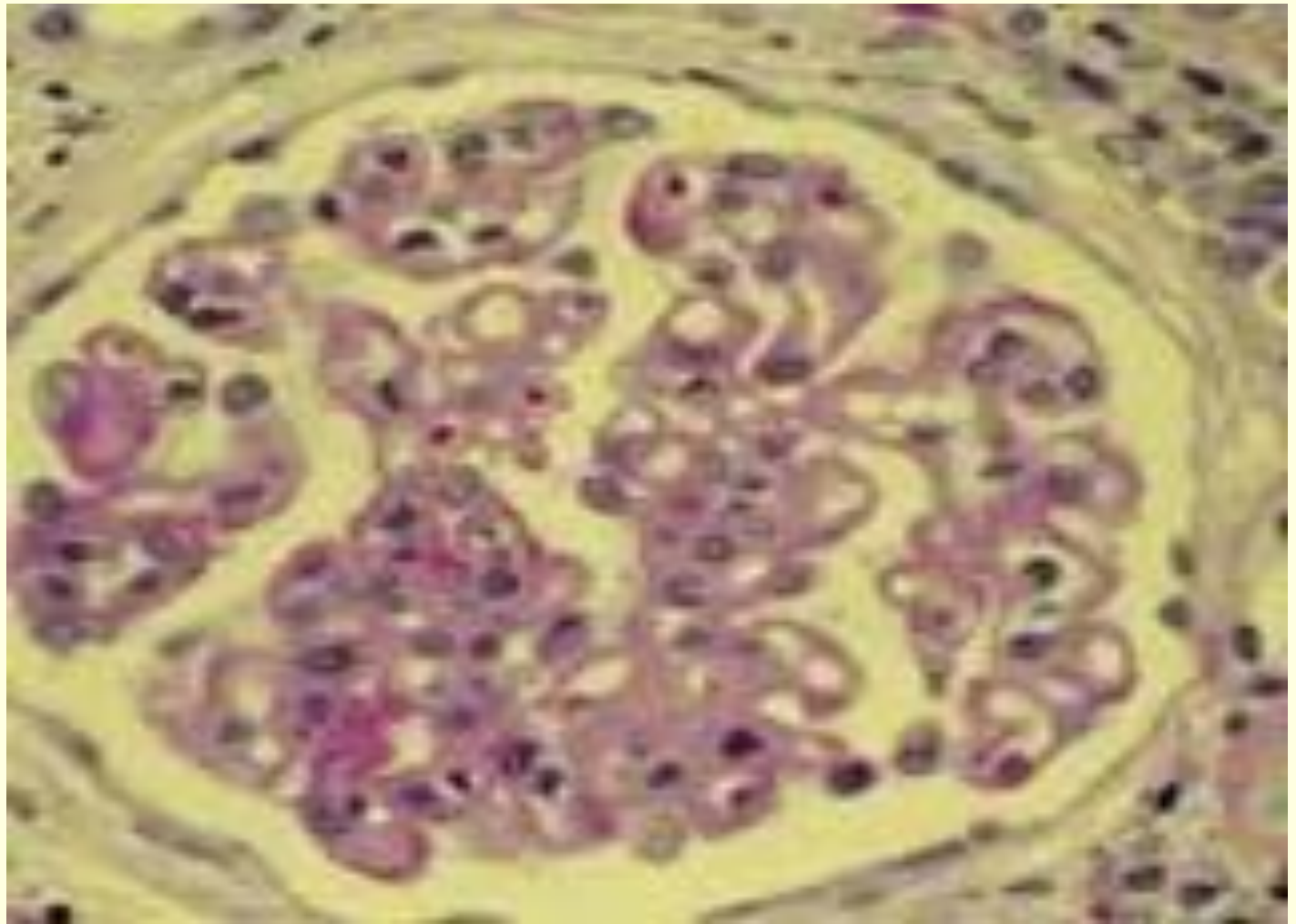
Мембранозный ГН

- Характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков с их расщеплением и удвоением, массивным отложением комплексов на эпителиальной стороне ДНК.
- У 1/3 больных удается установить связь с вирусом гепатита В, опухолевым процессом и лекарственным. Болеют чаще мужчины, ГН проявляется протеинурией или нефротическим синдромом, у 15-30% - гематурия, АГ.
- **Микроскопия:** клубочки увеличены, базальные мембраны утолщены, субэпителиальные щипы.
- **Течение** относительно благоприятное особенно у женщин, почечная недостаточность развивается лишь у половины больных.

Мембранозно-пролиферативный ГН

- Составляет 10%-15% всех ГН. Встречается преимущественно у белых, М=Ж. Чаще всего **идиопатический**, у 50% больных ↑ титра стрептолизиннов. **Вторичный ГН** встречается при системных заболеваниях, вирусных гепатитах, ИЭ, абсцессах внутренних органов, лимфомах, лейкозах, саркоидозе и др.
- **Начало** острое - у 20-30%; НС - у 40-50% и бессимптомная протеинурия - у 20 - 25% больных.
- Острое начало с частыми обострениями - самый неблагоприятный вариант; у 40-50% больных течение в виде возвратного НС с присоединением ↑ АД у 90% больных.
- Очень редко спонтанные ремиссии (5% больных).
- Гипокомплементемия (у 60%).

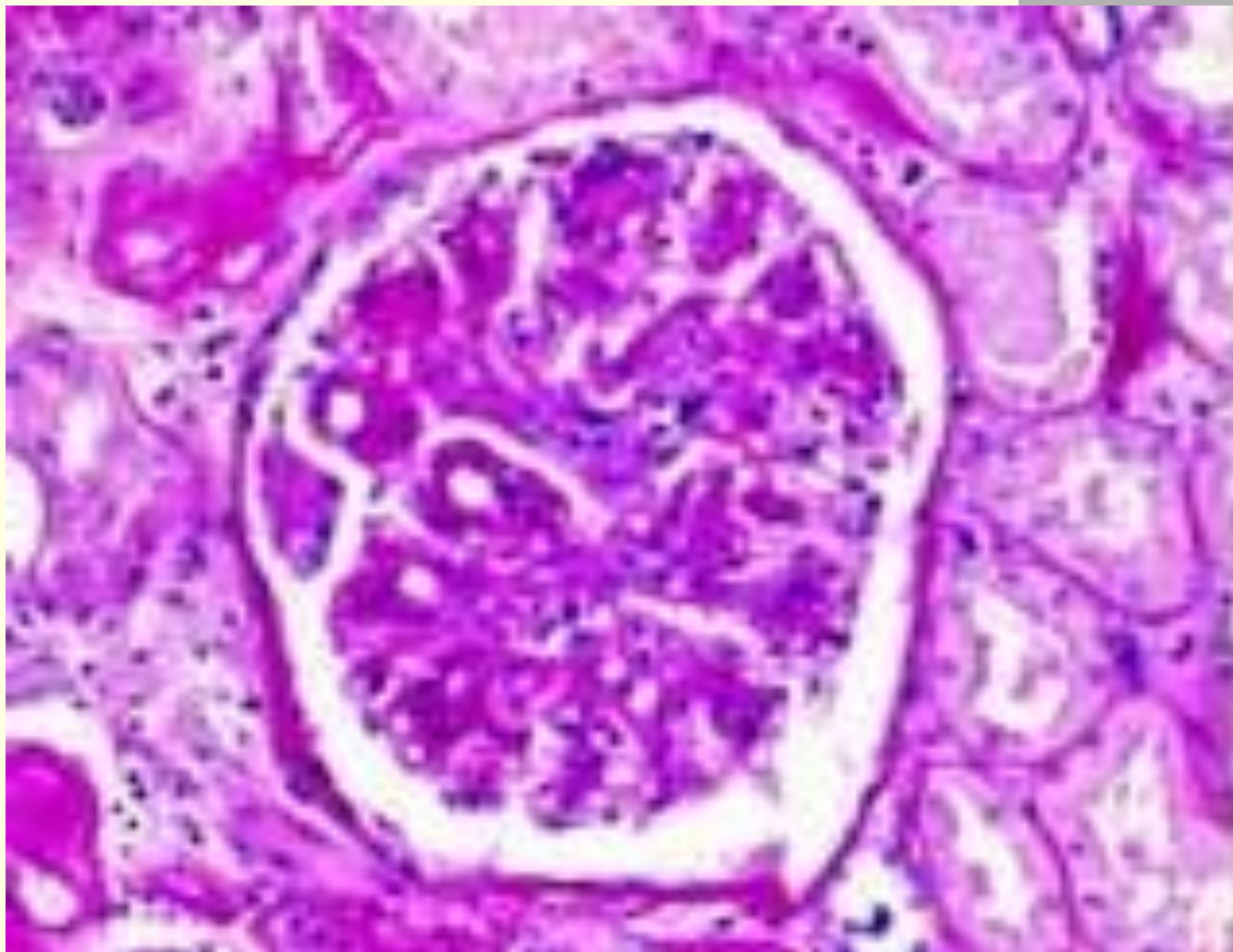
Мембранозная нефропатия – утолщение базальных мембран



Мезангиально-пролиферативный ГН

- При **микроскопии** легкая или умеренная пролиферация клеток мезангия и увеличение матрикса диффузного или очагового характера. Незначительное очаговое утолщение базальной мембраны на границе с мезангием без признаков удвоения.
- При **электронной микроскопии**: пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса.
- **Клинически** в 50%-повышение АД чаще - изолированный мочевого синдром. В моче: умеренная протеинурия и эритроцитурия.
- **Течение** относительно благоприятное

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит



Мезангио-капиллярный ГН

- Характеризуется **выраженной пролиферацией мезангиальных клеток** с их распространением и проникновением клубочек, что создает характерную дольчатость клубочков с удвоением БМК
- Может быть связан с вирусом гепатита С, а также криоглобулинемией. Характерны протеинурия, гематурия, НС и АГ
- **Не благоприятный вариант ГН** с прогрессирующим течением и развитием ХПН
- Плохо отвечающий на терапию

Фокальный ГН с отложением в клубочках Ig A (IgA , IgG-нефропатии, болезнь Берже)

- Клубочки с очаговой сегментарной или диффузной пролиферацией мезангия и нарастанием матрикса, базальная мембрана не утолщена. При **электронной микроскопии** отложение депозитов в мезангиальной области.
- Заболевание развивается в молодом возрасте чаще у мужчин, ведущий симптом гематурия. У 50% больных отмечается **рецидивирующая макрогематурия**, возникающая в первые дни лихорадочных респираторных заболеваний. Клинически возвратная гематурия, которая продолжается 2-5 недель и исчезает. В моче гематурия, реже протеинурия.
- **Прогноз** благоприятный.

Экстракапиллярный пролиферативный ГН

- **Морфологически** характерно эндо - экстракапиллярная пролиферация, некроз и экссудация, эпителиальные полулуния в более 50% гломерул. Поражение базальной мембраны, отложение фибрина.
- **Клинически** – выраженные отеки, наличие асцита, иногда гидроторакс, высокое АД трудно поддающееся лечению. В моче протеинурия выраженная, эритроцитурия, лейкоцитурия.

Склерозирующий ГН

- Изменения характерные для отдельных морфологических форм, при выраженном склерозе идентификация невозможна.
- **Клинически** характерна картина нефротического синдрома и АГ В моче выраженная неселективная протеинурия.

Лабораторно-инструментальная диагностика

- **Кровь:** лейкоцитоз, увеличение СОЭ, гиперфибриногенемия, гипопротейнемия, диспротеинемия, гипер $\alpha_1, \alpha_2, \gamma$ - глобулинемия. Увеличение уровня креатинина.
- **Моча:** низкий удельный вес, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия.
- **Проба Реберга-Тареева:** уменьшение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Лабораторно-инструментальная диагностика

- **Проба Нечипоренко:** гематурия, цилиндрурия.
- **Проба Зимницкого:** гипостенурия, изостенурия. Никтурия.
- **Радиоизотопная ренография** - симметричное снижение фильтрационной и выделительной функции почек.
- **Экскреторная урография** - симметричное уменьшение фильтрационной функции почек.
- **Биопсия почек:** морфологические варианты поражения почек.

Общие показания к биопсии почки

- Нефротический синдром у взрослых
- Острый нефритический синдром (затянувшийся, рецидивирующий или с нарушением почечных функций)
- Рецидивирующая макрогематурия в отсутствие урологической патологии
- Быстро прогрессирующий ГН
- Неизвестная почечная недостаточность

Лечение

Режим

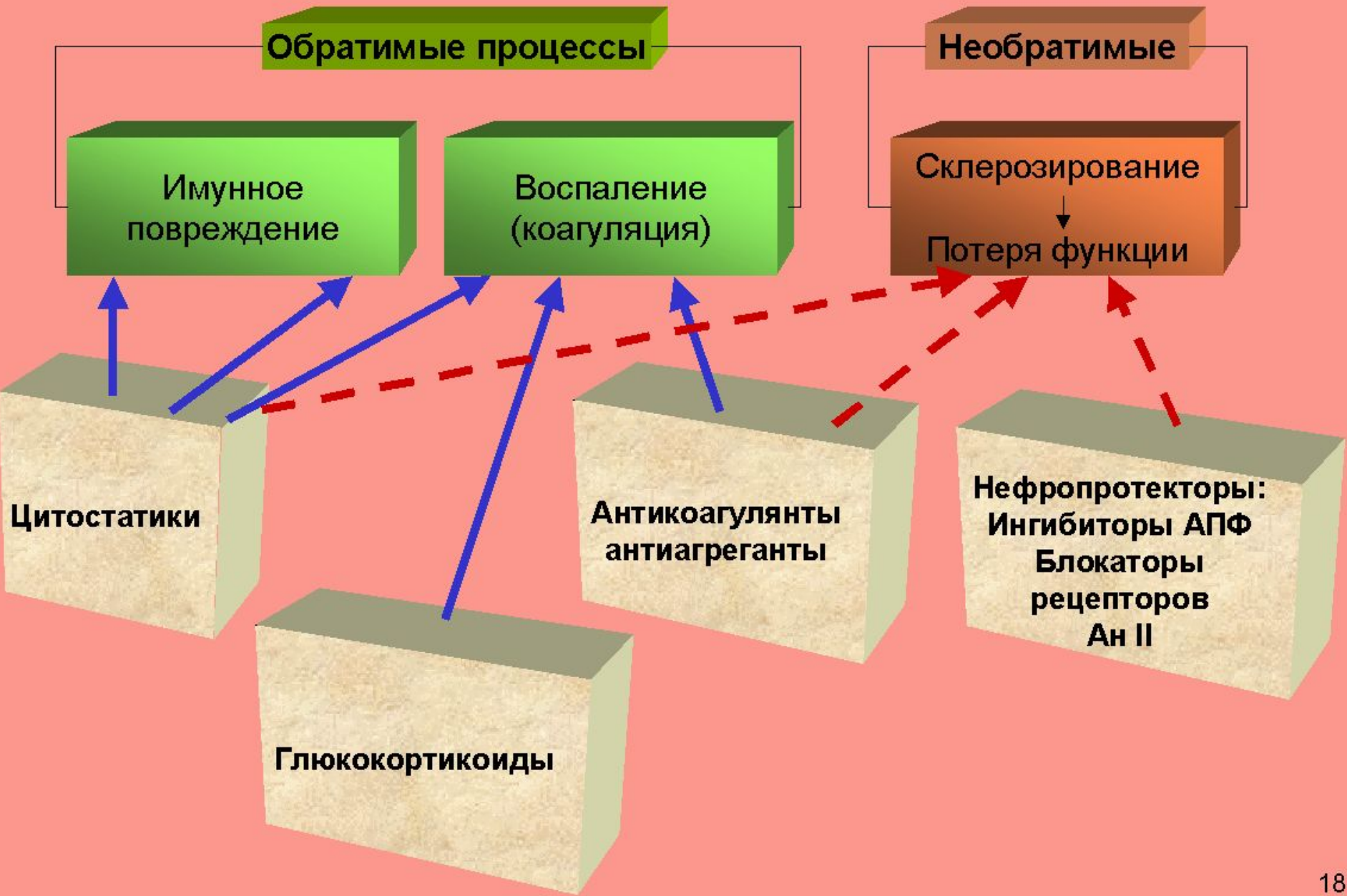
- Избегать переохлаждения, чрезмерно физического напряжения, психоэмоционального стресса.
- Запрещается работа в ночное время, горячих и холодных помещениях, не рекомендуются командировки, перегревания, загар.

Диета

- Основной принцип диетотерапии: **ограничение поваренной соли и жидкости** при достаточном калораже и содержанием витаминов.
- Целесообразно **безнатриевая диета**: рисовая, фруктово-рисовая, фруктово-овощная, картофельная, картофельно-яблочный жировой стол.
- Рекомендуется так же молочно-растительная диета, содержание белка в суточном рационе ограничивается до 0,5-0,6 г на кг массы тела.
- Общий стол 7 д + 2 гр. поваренной соли,



Патогенетическая терапия ГН



Патогенетическое лечение

- **Глюкокортикоиды** обладают противовоспалительным десенсибилизирующим и иммунодепрессивным свойствами.
- Под влиянием терапии увеличивается диурез исчезают отеки, мочевого синдром: протеинурия, цилиндрурия, улучшается белковый состав крови, снижается гиперхолестеринемия.

Показания к назначению кортикостероидов

Клинические показания к назначению КС

- Нефротический вариант
- Обострение варианта с изолированным мочевым синдромом с угрозой его перехода в нефротический
- Смешанный вариант с умеренной АГ
- Острый нефритический синдром

Морфологические варианты, при которых можно ожидать эффект от монотерапии КС :

- Нефрит с минимальными изменениями
- Мезангиопролиферативный нефрит
- Реже монотерапия КС бывает эффективной при МКГН, мембранозной нефропатии, ФСГС

Механизмы действия ГКС

- Перераспределение иммунокомпетентных и противовоспалительных клеток, препятствующее их поступлению в очаг воспаления
- Подавление продукции и снижение чувствительности к медиаторам воспаления

Схемы терапии ГКС

- **Постоянный прием** в дозе 1-2 мг/кг/с (однократно или дробно) не менее 2-х месяцев с постепенным снижением до поддерживающей дозы (10-20 мг) в течение 2-х и более месяцев
- **Альтернативный прием** удвоенной дозы (чаще всего поддерживающей) через день
- **Пульс-терапия** 0,5-1,0 гр метилпреднизолона в течение 20-40 мин. через 1 день (суммарно 3-4 гр).
- Противопоказания: тяжелая гипертония и кардиомиопатия.

ГКС при нефротической форме ГН

- Преднизолон 1 мг/кг веса, или (60-80 мг) 4-8 нед, 3-6 мес.
- Суточная доза 60-80 мг, курс лечения длится обычно 4-6-8 недель до 3-6 месяцев.
- Постепенно отменяют его дозу из расчета 2,5 мг каждый 3 дня, дозы преднизолона менее 50 мг в сутки малоэффективны.
- Противопоказания для преднизолона - ГН-гипертоническая и смешанная форма ГН.

Показания к цитостатической терапии

- Стероидорезистентность
- Стероидозависимость
- Невозможность назначения ГКС или их высоких доз
- Смешанный вариант ГН с высокой АГ
- Выраженные побочные эффекты, или осложнения от ГКС
- Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
- Умеренные фибропластические изменения в биоптате
- Большая давность болезни
- Морфологические варианты, при которых эффект от монотерапии ГКС бывает редко: ФСГС, МКГН, мембранозная нефропатия

Цитостатики

- **Лечебный эффект** основан на их иммунодепрессивных, противовоспалительных и угнетающих пролиферативные процессы действий.
- **Показания:**
 1. нефротическая форма ХГН,
 2. при отсутствии эффекта от ГКС,
 3. при побочных явлениях ГКС;
 4. смешанная форма ХГН при мезангио-капиллярном варианте, когда нет эффекта от преднизолона.

Цитостатики

- **Алкилирующие соединения** (нарушают деление клеток и синтез белка) — циклофосфамид (внутрь в дозе 2—2,5 мг/кг в день, пульс-терапия в/в 15 мг/кг, при КФ <30 мл/мин – 10 мг/кг, курс лечения 6 гр)
- хлорбутин (внутрь 0,1—0,2 мг/кг в день);
- **Антиметаболиты** (ингибируют ферменты, участвующие в синтезе ДНК) азатиоприн (внутрь 1-3 мг/кг)

Селективные иммунодепрессанты

- **Циклоспорин** –подавляет активность Т-хелперов (CD 4⁺), продукцию ИЛ-2, цитотоксических Т-клеток
- **Микофенолат мофетил** –угнетает (обратимо) фермент синтеза пуринов (инозин-монофосфат-дегидрогеназа), препятствует репликации Т- и В-лимфоцитов, угнетает образование антител

Микофенолат мофетила

- **Микофенолат мофетила** (Селл Септ, Майфортик) – помимо иммуносупрессивного действия, снижает пролиферацию макрофагов и мезангиальных клеток, уменьшает продукцию мезангиального и тубулоинтерстициального матрикса. Отличается высокой селективностью действия и меньшей токсичностью.
- Селл Септ выпускается в таблетках по 500 мг и в капсулах по 250 мг. Назначают в суточной дозе от 1 до 2 г/сут.
- При появлении желудочно-кишечных расстройств желателен перевод на прием **Майфортика**. Препарат выпускается в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой по 180 и 360 мг. 720 мг майфортика равноценны 1000мг Селл Септа

Лечение

При гипертонической форме поваренная соль 6 г/сутки, при нефротическом варианте поваренная соль 3 г/с. Белок 1г/кг, жидкость 600-800 мл. Этиологическое лечение у немногих.

Лечение

Комбинированная терапия:

- плазмофарез, метод экстракорпорального очищения от иммунных комплексов 3-5 сеансов с интервалом 1-2 раз в неделю.
- Пульс-терапия: сверхвысокими дозами преднизолона 1000 мг ежедневно капельно в течение 3 дней
- Антиметаболиты (азатиоприн) и алкилирующие (циклофосфамид) – 2-3 мг/кг 4-8-10 недель, затем поддерживающая доза 6-12 месяцев по 50 мг.

Комбинированная терапия с преднизолоном:

- Преднизолон 30 мг +2 мг/кг азатиоприна или преднизолон 30 мг +2 мг/кг циклофосфамида.

Лечение амино-хинолиновыми препаратами

- Показания для аминохинолиновых препаратов (**делагил, плаквенил**):
- ХГН с изолированным мочевым синдромом.
- Длительностью 8-12 месяцев по 1 табл. в день.

Экстракорпоральные методы лечения

- Плазмаферез и гемосорбция:
эфферентная терапия 1-2 раз в неделю

Лечение

Комбинированная терапия: при нефротическом синдроме, быстро прогрессирующем ГН рекомендуется 4-х компонентная комбинированная терапия, состоящая из

- Цитостатика циклофосфан 2 мг/кг веса
- Преднизолона доза 1 мг/кг веса, или (60-80 мг)
- Гепарин 10- 20 тыс.ЕД в/с, 1 месяц, затем фенилин под контролью ПТИ
- Курантил 400-600 мг/с 6-8 недель, затем 75 мг 6-12 мес.

Антикоагулянты

- Эффективность связана с воздействием на иммунное звено патогенеза нефрита благодаря его антикомплементарным свойствам, с подавлением активности гиалуронидазы и снижением проницаемости БМК.
- Обладает антилипимическим действием, уменьшает выпадение фибринов клубочков, уменьшает агрегацию тромбоцитов в них, улучшает микроциркуляцию в клубочках и задерживает прогрессирование морфологических повреждений.
- Показания: нефротический синдром: доза 20-40 тыс единиц длительность 3-10 недель, подкожно.

Лечение АГ

- **Диуретики:** гипотиазид, хлорталидон, фуросемид, верошпирон,
- **β -адреноблокаторы**
- **Антагонисты кальция.**
- Нефропротекторы: **и АПФ** -эналаприл 10-20 мг в сутки, лизиноприл 10 -20 мг в сутки, **БРА II** - вальсартан 50-150 мг в сутки, тебетен 300-600 мг в сутки.