

Гломерулонефриты (ГН) - это генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление с преимущественным исходным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющееся почечными и (или) внепочечными симптомами

Гломерулопатии - это двухсторонние заболевания почек иммунной природы с преимущественным поражением почечных клубочков, неоднородных по происхождению, клиническим проявлениям и характеру течения

Распространенность гломерулонефрита

Гломерулонефрит – 11-13 на 10 тысяч

Цистит – 64 на 10 тысяч

Мочекаменная болезнь – 18 на 10 тысяч

При анализе 8483 вскрытий в двух крупных многопрофильных больницах Санкт-Петербурга гломерулонефрит выявлен у 2,63% погибших.

С 1980 г по 1997 г заболеваемость и смертность от гломерулонефрита выросла почти в 2 раза.

Этиология гломерулонефрита

1. Бактерии: нефритогенный стрептококк, белый стафилококк, бычья коринебактерия, энтерококк, тифозная сальмонелла, бледная трепонема, диплококки.
2. Вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гепатита В, С, Epstein-Barr, грибы *Candida albicans*.
3. Паразиты: малярийный плазмодий, шистосома, токсоплазма.
4. Прочие: медикаменты, яды, чужеродная сыворотка.
5. Эндогенные антигены: ядерный, иммуноглобулины, опухолевый, эмбриональный, карциноматоидный.

Основные концепции патогенеза

- В настоящее время общепризнана иммуновоспалительная концепция. Иммунные процессы определяют не только возникновение, но и прогрессирование гломерулонефрита, переход острых его форм в хронические. Возможны два варианта.
- Первый- (аутоиммунный) иммунные комплексы образуются в результате взаимодействия антител (аутоантител) с антигенами, являющимися белковыми частицами самой почечной ткани, главным образом, базальных мембран клубочковых капилляров. Эти комплексы формируются и располагаются на базальных мембранах, вызывая их повреждение.

Основные концепции -2

- Второй вариант иммунопатогенеза - образование иммунных комплексов в крови в результате взаимодействия антител с внепочечными антигенами (в том числе со стрептококковыми). Иммунные комплексы вначале циркулируют в крови, затем осаждаются на базальных мембранах клубочков либо в мезангии и вызывают развитие воспалительного процесса, характерного для гломерулонефрита.
- На иммунокомплексный вариант ГН приходится 60-80 % всех случаев.
- В патогенезе гломерулонефрита определенная роль принадлежит реакциям клеточного иммунитета с участием Т- и В-лимфоцитов.
- Из неиммунных факторов в механизме развития этого заболевания существенное значение имеют нарушения почечной гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови.

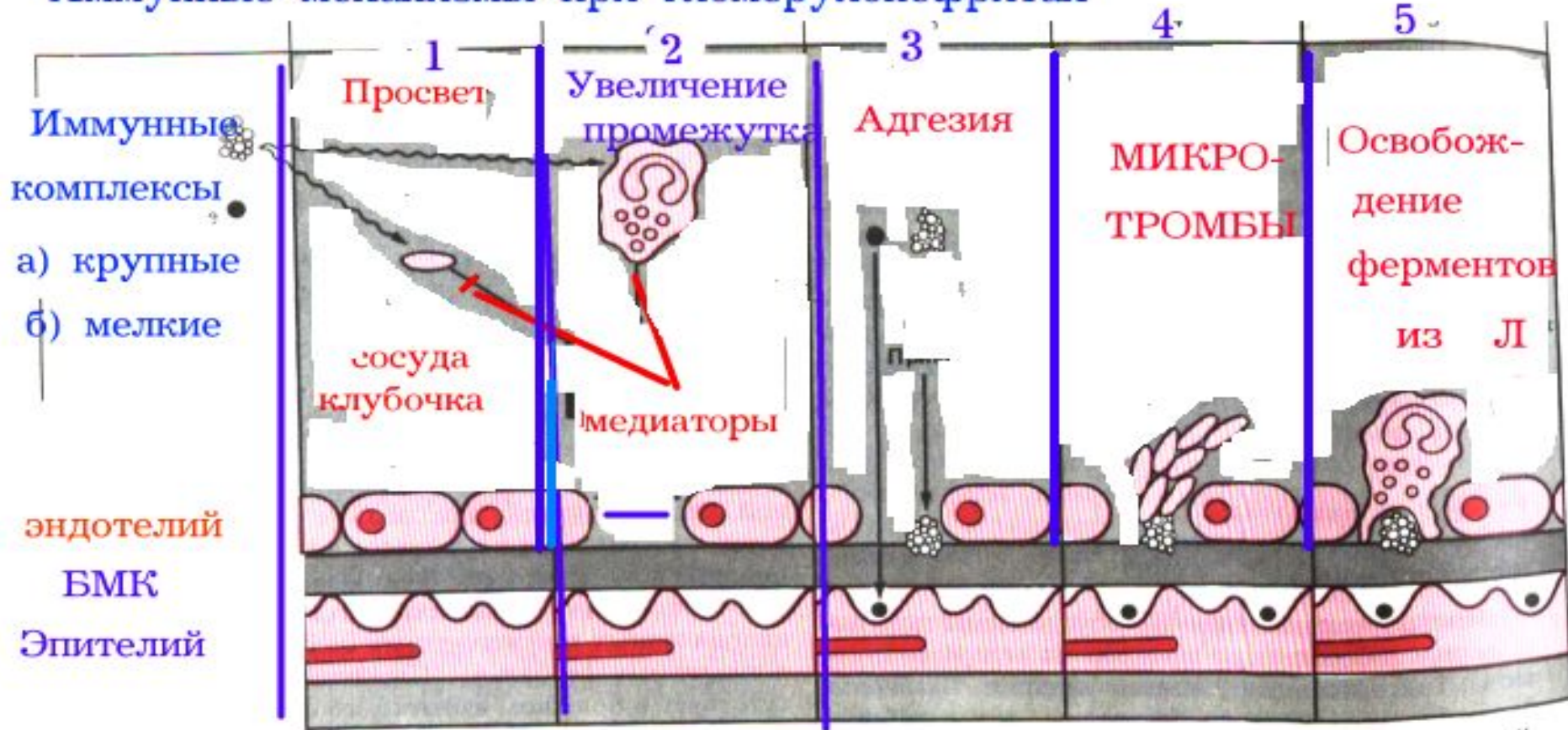
Роль медиаторов воспаления

Взаимодействие «клеток воспаления» и почек в образовании липидных медиаторов при участии ФАТ (по D. Schlondorff, N. Robert, 1986, с изменениями) обуславливает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, снижает кровяное давление, является основным медиатором анафилактических реакций. ФАТ повышает проницаемость капилляров, активирует хемотаксис нейтрофилов, вызывает секрецию лизосомных ферментов, продукцию супероксид-аниона. Подобно гистамину, брадикинину, лейкотриенам вызывает спазм гладкой мускулатуры.

В почках ФАТ вызывает сужение сосудов, увеличивает проницаемость гломерулярного фильтрата для белков. Действие его на сосудистый тонус связывают с его способностью индуцировать синтез простагландина *E₂* а также адреналина и серотонина. ФАТ не влияет на величину почечного кровотока.

Патогенез

Иммунные механизмы при гломерулонефритах



Условия для возникновения гломерулярного повреждения

1. ЦИК образуется слишком много;
2. Большой размер ЦИК (ЦИК тяжело связывается с С3b компонентом комплемента и плохо лизируется);
3. Мелкий размер ЦИК (ЦИК тяжело связывается с С3b компонентом комплемента);
4. Если в ЦИК входят IgE и IgA, то они хуже разрушаются;
5. Дефицит компонентов комплемента у конкретного человека;

Условия для возникновения гломерулярного повреждения

6. Усиленное потребление компонентов С3 комплимента;
7. Наличие специфических антител (аутоантител) к С3 компоненту комплимента (так называемому С3-нефритическому фактору);
8. Снижение активности системы фагоцитов;
9. Дефект макрофагов и моноцитов (ухудшение доставки ЦИК в РЭС).

Морфологическая характеристика гломерулонефритов

1. Иммунокомплексный гломерулонефрит (ГН):
 - 1.1. Мезангиально (эндотелиально)-пролиферативный ГН, в который нужно включить также острый ГН, IgA-нефропатию - болезнь Берже, IgG и IgM мезангиальные нефриты;
 - 1.2. Мембранозный ГН;
 - 1.3. Мембранозно-пролиферативный ГН (мезангиально-капиллярный).
2. ГН с антительным механизмом:
 - 2.1. Экстракапиллярный (быстро прогрессирующий) ГН;
 - 2.2. Синдром Гудпасчера.

Морфологическая характеристика гломерулонефритов

3. Иммунные комплексы светоптическими методами не выявляются:

3.1. Минимальные изменения клубочков;

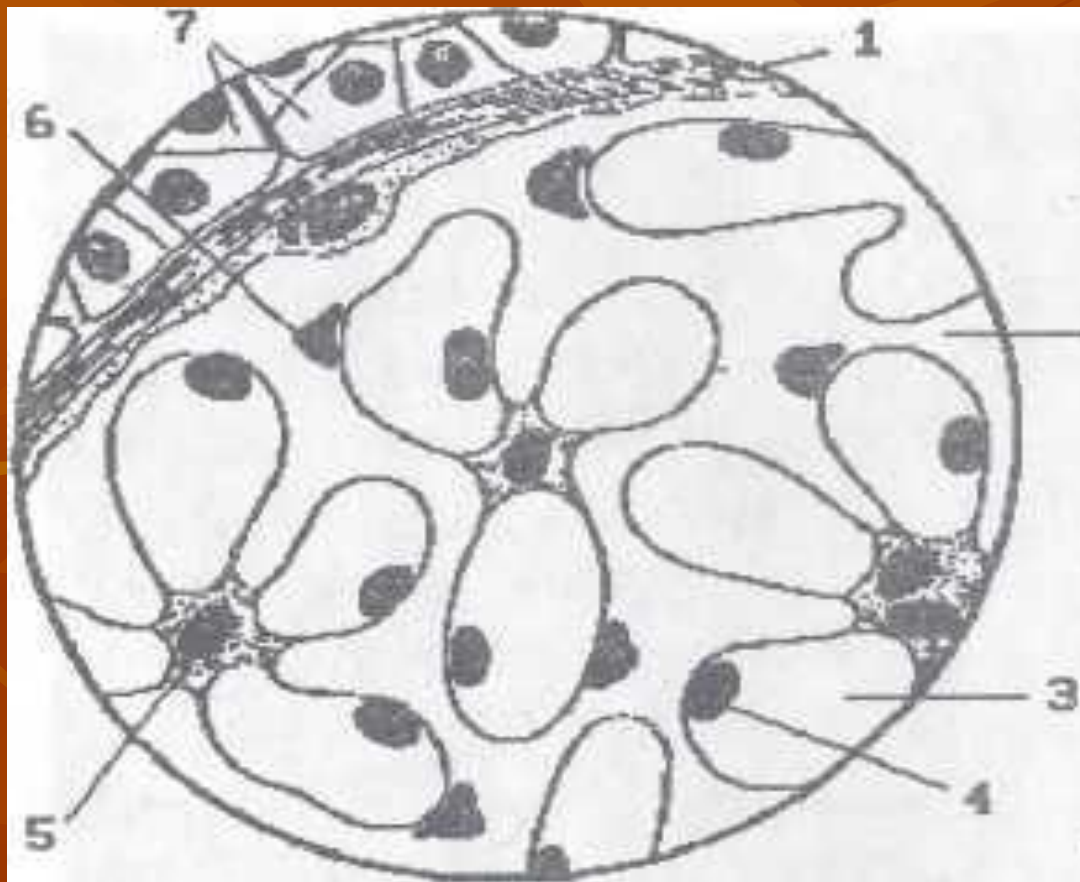
3.2. Фокально-сегментарный гиалез/ склероз;

4. Фибриллярно-иммунотактоидный.

5. Склерозирующий гломерулонефрит.

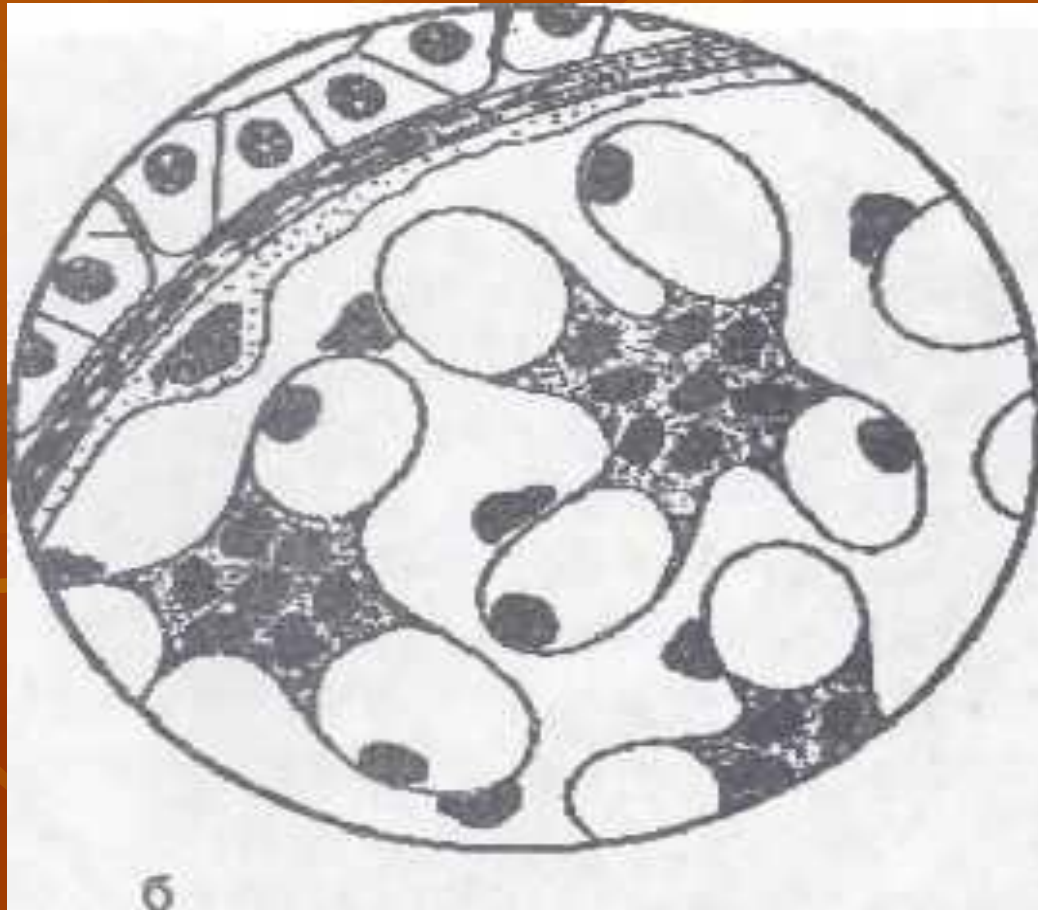
Нормальная структура клубочка

1-капсула клубочка; 2-мочевое пространство; 3-просвет капилляра;
4 - эндотелиальное ядро в просвете капилляра; 5 – ядро мезан-
гиальной клетки; 6-ядро эпителиальной клетки; 7-трубочки



Острый гломерулонефрит

схема глобальной мезангиальной пролиферации



Острый гломерулонефрит

схема глобальной пролиферации и экссудации
нейтрофилов в просвете капилляров



Клинические проявления ОГН

1. Синдром острого поражения почечных клубочков

- а) Олигурия (анурия)
- б) Протеинурия
- в) Гематурия
- д) Нарушение выведения азотистых шлаков
- е) Снижение КФ

2. Сердечно-сосудистый синдром

- а) Артериальная гипертензия
- б) Повышение венозного давления
- в) Приглушение тонов сердца + акцент II тона над аортой
- г) Брадикардия

3. Отечный - ранний признак - локализация на лице, отек век

- 4. Мозговой - головная боль, нарушение зрения, тошнота,
в тяжелых случаях - эклампсия

Острый нефритический синдром

Английским нефрологом Камероном в 1979 году был предложен термин "острый нефритический синдром".

Острый нефритический синдром - клинически впервые возникшие изменения в моче, а также отеки и гипертензия, связанные с заболеванием почек (без уточнения - острым или хроническим).

В подобной ситуации больного незамедлительно следует направить в специализированный стационар

Механизмы возникновения отеков при гломерулонефрите

1. Гиперпродукция ренина
2. Гиперальдостеронизм, увеличение чувствительности тканей к нему.
3. Повышение продукции АДГ и повышение чувствительности дистальных отделов нефрона к нему.
4. Повышение проницаемости стенок капилляров (увеличение активности гиалуронидазы).
5. Локальное выделение биологически активных в-в (простагландины, кинины, эндотелин и др.), обусловленное патологическим процессом
6. Перераспределение жидкости и скопление ее в местах с рыхлой клетчаткой.
7. Снижение онкотического давления плазмы.
8. Увеличение объема циркулирующей крови
9. Развитие задержки жидкости.

Особенности протеинурии

- • 4 варианта механизма протеинурии: нарушение способности к фильтрации в зависимости от заряда и размера, снижения реабсорбции и увеличения нагрузки белком
- • Фильтр не должен пропустить белки с (-) зарядом
- • Морфологическим субстратом нарушений фильтра явл. потеря тонких ножек подоцитов (происходит "слияние" ножек отростков).
- • Неселективная протеинурия возникает при утрате барьерных свойств к размерам
- **Варианты протеинурии**
 - А) В стенке фильтра накапливаются IgG и C₃
 - Б) Легкие и тяжелые цепи или амилоид при амилоидозе
 - В) Белки внеклеточного матрикса при сахарном диабете

Протеинурия

Состав белков при протеинурии

Фильтруемые белки. Низкомолекулярные белки - V_2 -микроглобулин, лизоцим, α_1 - и α_2 -микροглобулины.

Образуются в мочевом тракте: гликопротеид-белок Тамма-Хорсфалля в восходящем колене петли Генле. Он является главным компонентом гиалиновых цилиндров, а также белки из мочеточника, мочевого пузыря (40-80% - альбумин, 10%- IgG, 5%-легких цепей и 3%- IgA, а также белок Тамма –Хорсфалля).

Величина и форма белков



Альбумин, 69000



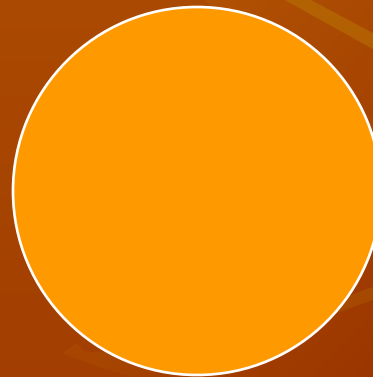
Гемоглобин, 68000



*Гамма-глобулин,
160 000*



*Альфа-
липопротеид, 200000*



*Бета-липопротеид
1 300 000*



Фибриноген, 400 000

Селективность протеинурии

Протенурия высокоселективная (IgG менее 15%);

Протеинурия умеренной селективности (IgG-15-30%);

Неселективная протеинурия (IgG более 30%).

Критерии хронизации ранние

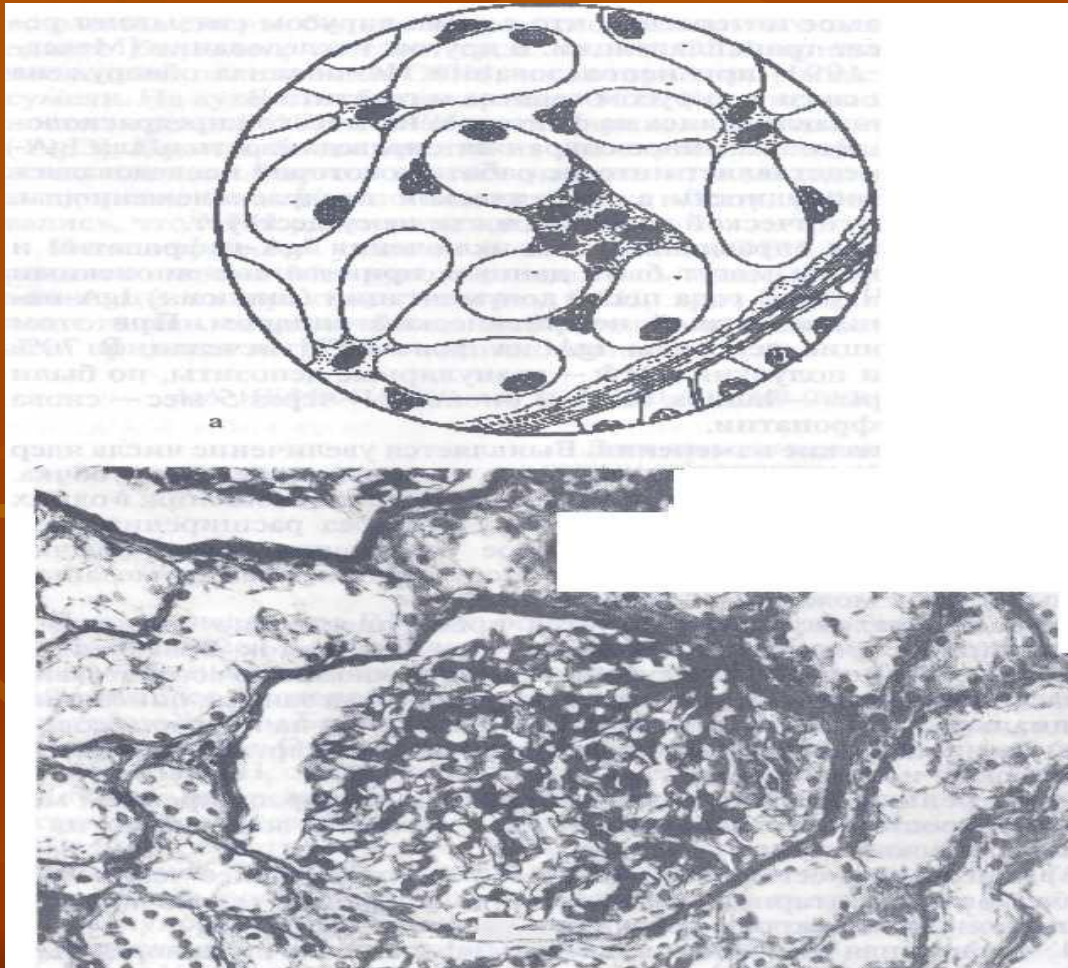
1. Снижение КФ до 60 мл/мин в течение 2-х и более месяцев
2. Артериальная гипертензия более 3-х месяцев
3. Нефротический синдром более 2-х месяцев
4. Неселективность протеинурии более 2-х месяцев
5. Диспротеинемия более 2-х месяцев
6. Продукты деградации фибриногена в моче 2 мес.
7. Гиперхолестеринемия более 2-х месяцев (особенно у молодых)

Критерии хронизации поздние

1. Микрогематурия в течение 1 года и более
2. Протеинурия в течение 2-х лет

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит

а-схема сегментарной мезангиальной пролиферации;
б-увеличение мезангиального матрикса. PAS-реакция. Увел в 200р.



**Гломерулонефрит с минимальными изменениями:
световая микроскопия (окраска PAS, увел. 350).**

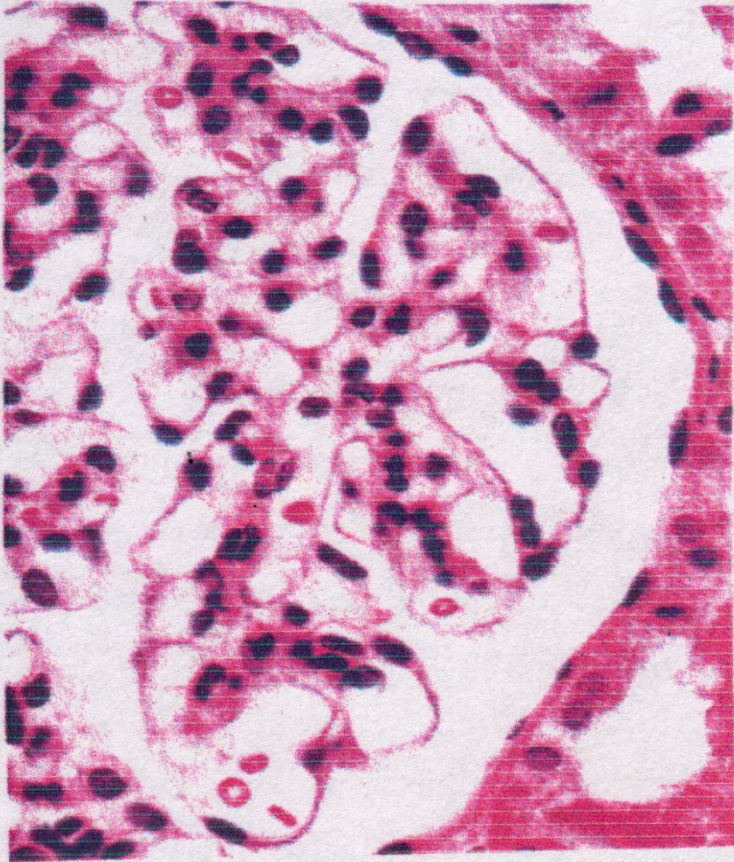
Клубочки тонкопетлистые, без пролиферации клеток



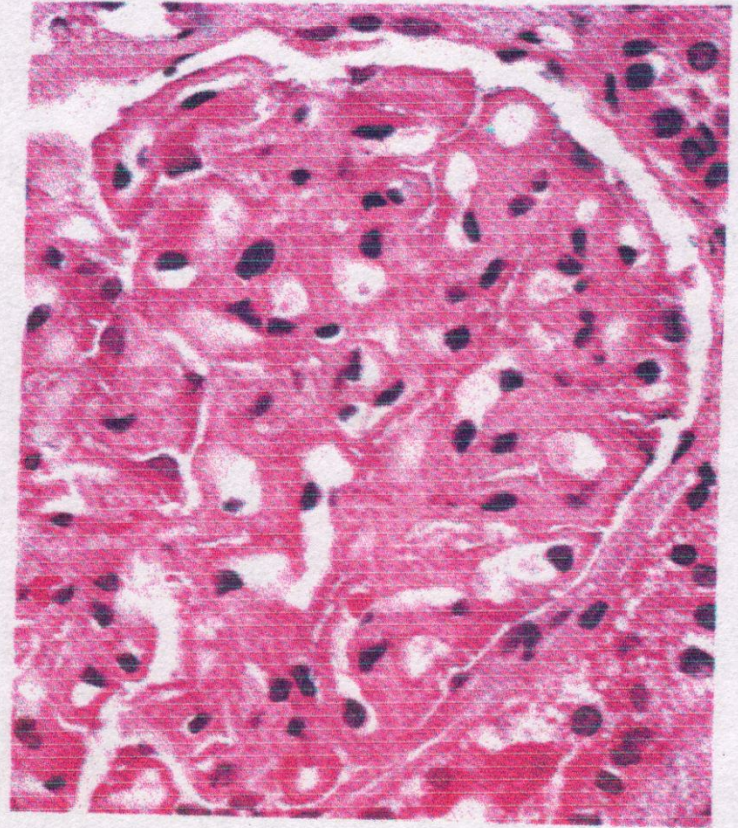
Гломерулонефрит с минимальными изменениями:
б — электронная микроскопия (увел. 10 400). Тотальное «слияние»
ножковых отростков подоцитов: **БМ** — базальная мембрана;
Эн — эндотелий; **НО** — ножковые отростки подоцитов



Клубочек. Морфология



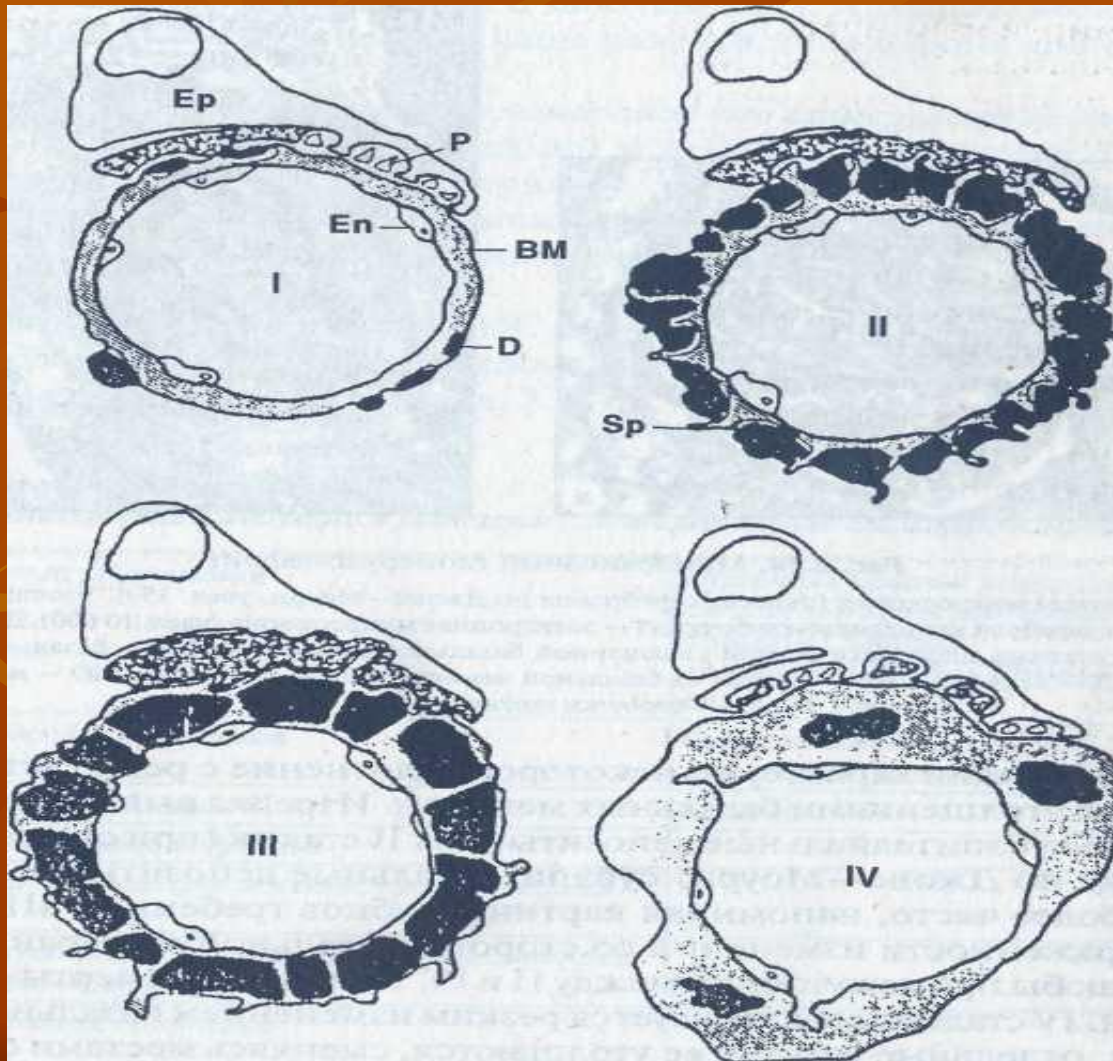
Нормальная структура



A: In the above illustration...

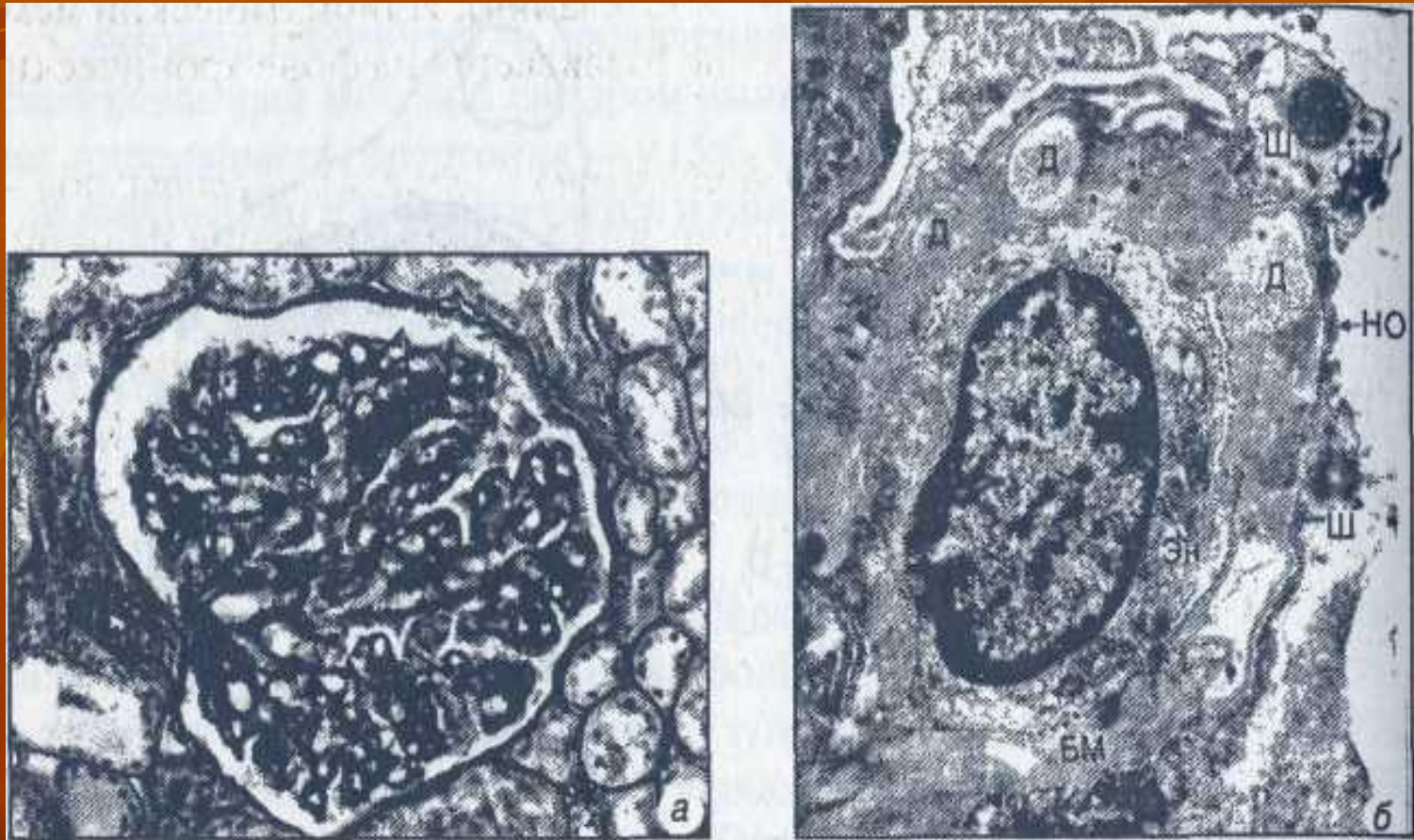
Мембранозный гломерулонефрит

Стадии морфологических изменений в клубочке при мембранозном гломерулонефрите



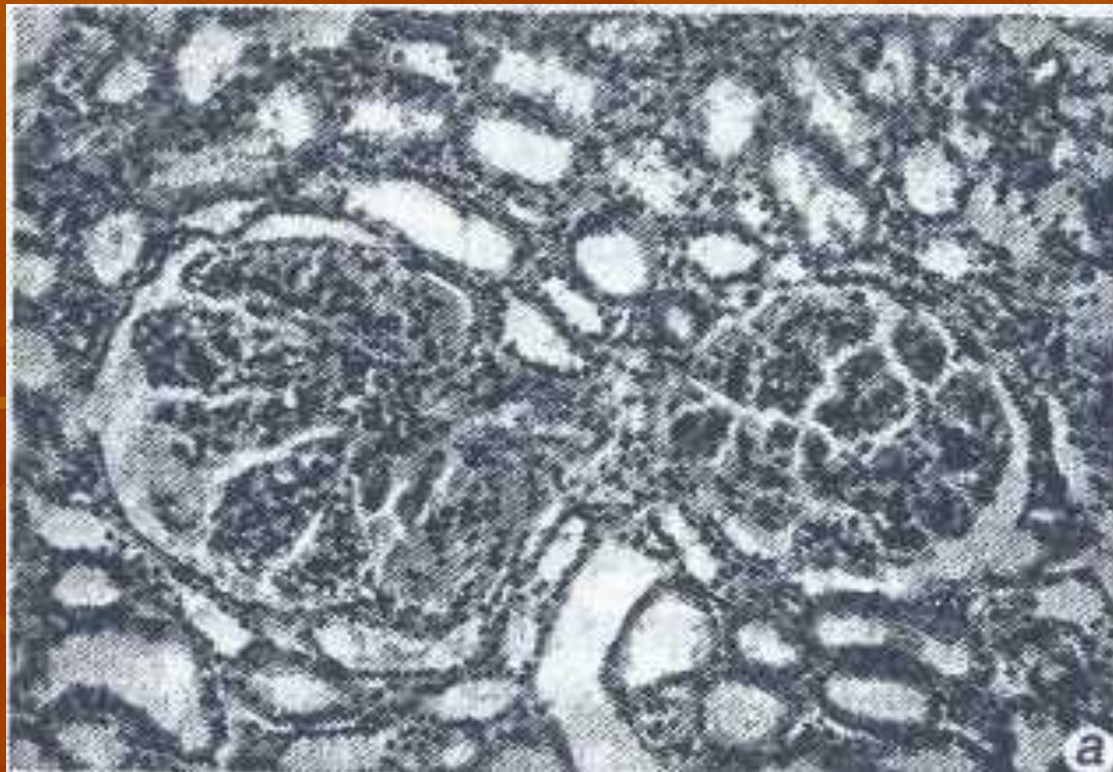
Мембранозный гломерулонефрит:

а — световая микроскопия (окраска серебрения по Джонс—Моури, увел. 350). Утолщение базальных мембран капилляров клубочка; **б** — электронная микроскопия (увел. 10 000). Депозиты разной степени плотности внутри утолщенной базальной мембраны: БМ — базальная мембрана; Д — депозиты; Ш — «шипы» на базальной мембране; Эн — эндотелий; НО — ножковые отростки подоцитов



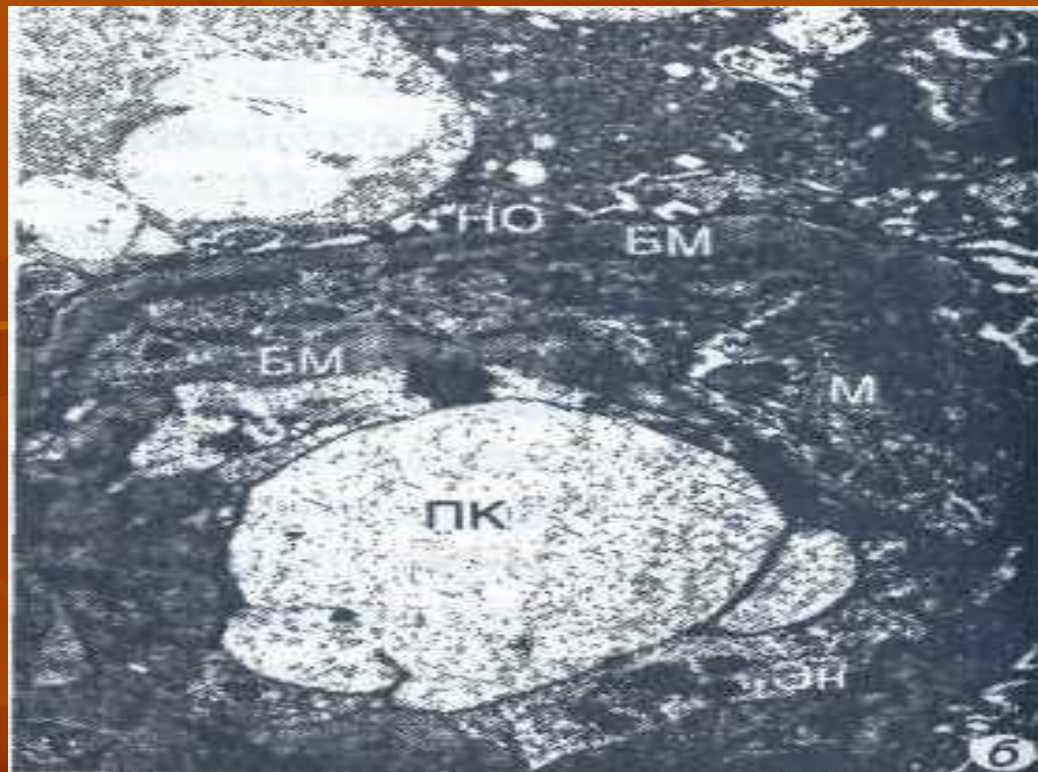
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Световая микроскопия. Выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток, расширение мезангия, дольчатость клубочка (увел в 350 раз)



Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Электронная микроскопия (увел. 10 400). Депозиты в парамезангиальной области: М-мезангиальная клетка; БМ-базальная мембрана; ПК-просвет капилляра; Эн-эндотелий; НО-ножковые отростки подоцитов



Быстропрогрессирующий ГН

схема БПГН; пролиферация эпителия капсулы; спайки между петлями капилляров и петель с капсулой

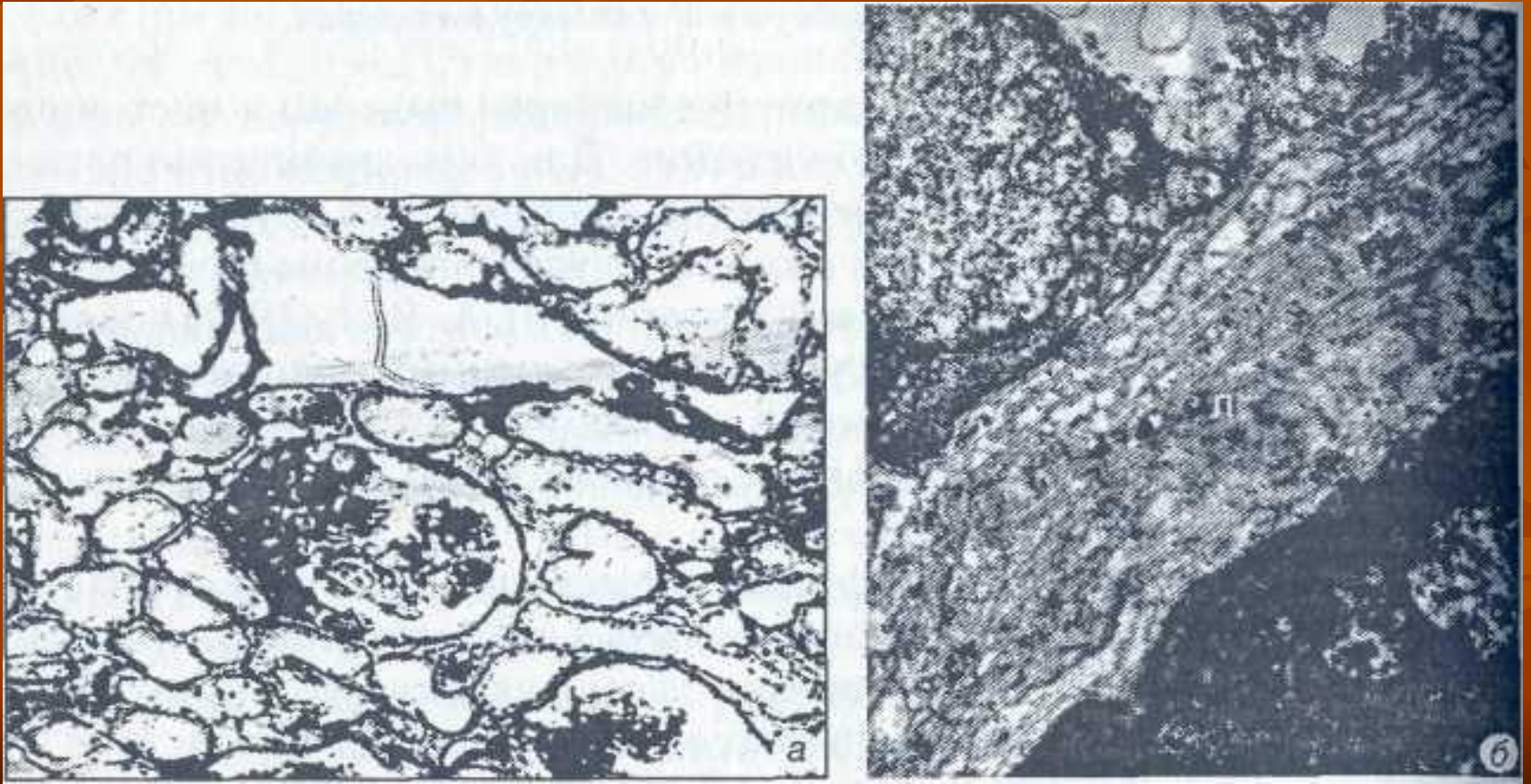


Фокально-сегментарный гломерулосклероз:

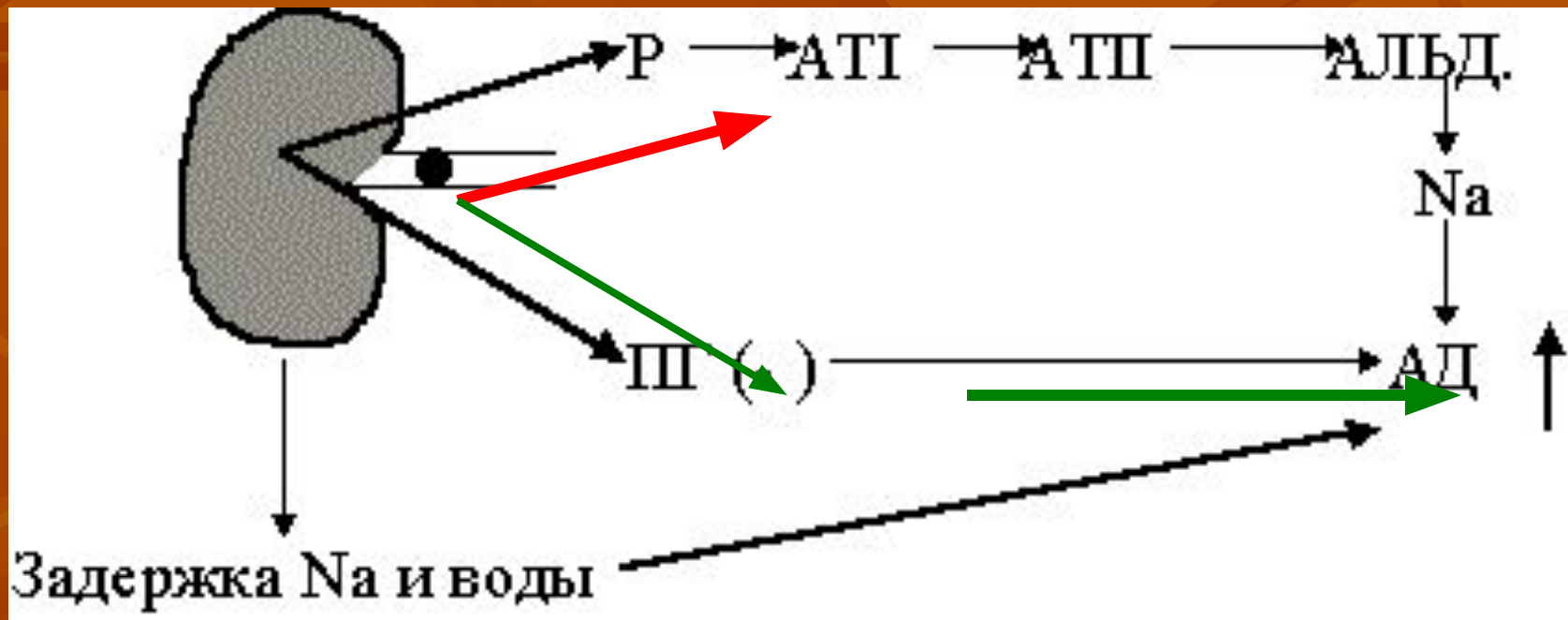
a — световая микроскопия (окраска — серебрение по Джонсу, увел. 150).

Сегментарный склероз клубочка с грубым сращением зоны склероза с капсулой клубочка; *б* — электронная микроскопия (увел. 15 000).

Отделение подоцитов от базальной мембраны за счет разрыхления наружного слоя базальной мембраны: БМ — базальная мембрана; Л — разрыхленная и ламинизированная *Lamina rara externa*; П — подоцит



Патогенез гипертензии



Течение АГ

Жалобы: головные боли, головокружения, нарушения зрения, редко кризы.

Объективно: напряженный пульс, усиленный смещенный вниз и влево верхушечный толчок; увеличение границы сердца влево, акцент II тона на аорте, сосудистый шум в проекции почечных сосудов.

Результаты исследования: Повышение систолического и диастолического АД; АД стойкое, корригируется гипотензивными средствами;

ЭКГ и ЭхоКГ - признаки гипертрофии левого желудочка;

Глазное дно - ангиопатия и ретинопатия.

Признаки прогредиентности

- — вечерне-ночной и недифференцированный типы циркадного ритма;
- - трансформация дневного ЦРАД в вечерне-ночной или недифференцированный;
- — трудность корригирования повышенного АД, особенно в ночной период времени;
- — сочетание высокого уровня АД с выраженным мочевым синдромом;
- — феномен «перекреста» уровня АД и показателей мочевого синдрома;

Диагностика. Основные методы

1. **Общее обследование по принятой схеме (общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови – определение альбуминов, глобулинов, липидов, С₃-фракции комплемента, антистрептолизина О, антистрептококковой гиалуронидазы).**
2. **Вес больного при поступлении и в динамике.**
3. **Диурез, проба Зимницкого.**
4. **Количественные анализы мочи: Каковского-Аддиса, Нечипоренко, Амбурже.**
5. **Суточная протеинурия, уропротеинограмма, селективность протеинурии.**
6. **Выявление продуктов деградации фибриногена.**

Диагностика. Основные методы -2

7. **Функциональные пробы: проба Реберга, определение почечного плазмотока, фильтрационной фракции.**
8. **Биохимические исследования крови: креатинин и азот мочевины, липидемия, холестерин, общий белок, протеинограмма, С-реактивный белок.**
9. **Электролиты в плазме крови.**
10. **Иммунологические показатели: иммуноглобулины, ЦИК, Т и В лимфоциты, АСЛ-О, АСГ.**
11. **Состояние глазного дна.**
12. **ЭКГ.**

Методы углубленной диагностики гломерулонефритов

1. Ультразвуковое исследование
2. Бактериологическое исследование.
3. Обнаружение АТ к базальной мембране, антинейтрофильных цитоплазматических АТ.
4. Исследование КЩС.
5. Радиоизотопные исследования:
 - а. Ренография.
 - б. Динамическая сцинтиграфия
 - с. Непрямая (изотопная) ангиография.
6. Изучение параметров гемодинамики.

Методы исследования для углубленной оценки - 2

7. Определение толерантности к физическим нагрузкам.
8. Исследование глазного дна.
9. Рентгеноконтрастные методы: внутривенная урография, ретроградная урография, ангиография почек.
10. Томограмма почек.
11. Биопсия почек.
12. Термография.

Лечение ГН

- ЦЕЛИ:** - Остановить прогрессирование процесса
- Восстановить функции
- Стабилизировать состояние

ДИЕТА

- Особое значение при наличии больших синдромов: гипертензионный, отечный, почечная недостаточность.
- Предупреждение склерозирования клубочков при малобелковой диете в начале лечения (Brenner B. et al. 1982)
- Для сохранения функции почек обеспечить полноценную диету (Е.М.Тареев)
- Режим голода и жажды в первые 2-3 дня, далее диета 7.

Лечение ГН

РЕЖИМ

- В первые дни постельный, далее в зависимости от динамики симптомов
- Ограничения двигательной активности при артериальной гипертензии, отеках, низкой толерантности к ФН

Этиотропная терапия

- Цель антибиотикотерапии

Цель АБТ -эрадикация БГСА, что ведет не только к ликвидации симптомов инфекции, но и предупреждает ранние и поздние осложнения.

- **Выбор антибиотиков**

При высокой чувствительности БГСА к в-лактамам антибиотикам, препаратами I ряда для лечения острого стрептококкового тонзиллита являются пенициллины, оральные цефалоспорины.

У пациентов с доказанной аллергией на в-лактамы антибиотики следует применять макролиды, а при непереносимости последних - линкосамиды.

- **Правила лечения**

- для эрадикации БГСА 10-дневный курс АБТ, исключение составляет азитромицин, применяемый в течение 5 дней;

Пенициллины, цефалоспорины

- Phenoxyethylpenicillin
Benzathine
Benzylpenicillin

3-6 млн ЕД сутки г в
3 приема

2,4 млн ЕД

- Amoksiklav in tab.
(250 mg+ 125 mg clav.)

внутримышечно

1,5 г в 3 приема

0,4 г в 2 приема

Цефалоспорины:

- Cefixime in caps

Макролиды

Макролиды:

- Erythromycin 0,25

1,5 г в 3 приема

- Azitromycin

0,5 г - 1-й день, за

(курс 5 дней)

тем 0,25 г в 1 прием

- Rovamycine 3 млн ЕД

6 млн ЕД

(Spiramycine) in tab

в 2 -3приема

- Klacid 250 mg

0,5 г в 2 приема

- Rulid 300 mg in tab

0,3 г в 2 приема

При непереносимости макролидов

Линкосамиды:

Lincomycin 250 mg 1,5 г в 3 приема

CLINDAMYCIN 150 MG 0,6 Г В 4 ПРИЕМА

Патогенетическая терапия

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

1. Подавляют синтез антител.
2. Тормозят образование ИК
3. Снижают клеточный ответ на митогены
4. Уменьшают выделение лимфокинов.
5. Тормозят активацию комплемента.
6. Уменьшают выделение лизосомальных энзимов
7. Снижают проницаемость БМК
8. Останавливают активацию фосфолипазы А₂, что предупреждает образование лейкотриенов, ПГ, ТАФ.

ПРЕДНИЗОЛОН

Доза. 0,8-1 мг на 1 кг массы. в течение 8 недель. Снижение дозы в течение 8 нед.

Поддерживающая доза 10 мг в течение 6 месяцев. (признается не всеми).

Пульс-терапия

При высокой активности ГН и быстро прогрессирующем варианте - использовать **«пульс-терапию»**. Метод применен в 1971 г. для лечения криза отторжения и с 1976 г. в лечении волчаночного нефрита.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ м.б. **связана** с **нечувствительностью** **клеточных** рецепторов к гормонам.

Иммуносупрессоры

ЦИТОСТАТИКИ (азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбутил) Дозы циклофосфамида и азатиоприна 1,5-3 мг / кг массы (до 200 мг)

Доза Хлорамбутила (лейкеран, хлорбутин) 6-10 мг/сутки

2. **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛИМФОЦИТЫ** (антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), дренаж грудного протока, облучение ЛУ).

АЛГ только при трансплантации почек

ЦИКЛОСПОРИН избирательно подавляет Т-лимфоциты, но явл. нефротоксичным. Доза 3-5 мг/кг

ОРТОКЛОН Т3- моноклональные антитела к Т-лимфоцитам

Средства для иммуносупрессии

Иммунодепрессивным свойством обладают также препараты 4-аминохинолинового ряда - хингамин (делагил, резохин, хлорохин), гидроксихлорохин (плаквенил). Резохин (или хлорохин) применяют по 0,25 г 1-2 - 3 раза в день в течение 2-3 - 8 мес. Резохин может вызывать побочные явления - рвоту, поражение зрительных нервов, поэтому необходим контроль офтальмолога.

Антикоагулянты, антиагреганты

ГЕПАРИН. Влияет на все фазы свертывания, имеет мощный отрицательный заряд и тормозит агрегацию тромбоцитов. Обладает антикомплементарным и антилипидемическим эффектом. Дополнительно имеет диуретическое и натрийуретическое свойства.

Суточная доза 15000-40000 ед. Обычно вводят п/к.

КУРАНТИЛ. Curantyl. Способствует повышению ц АМФ в тромбоцитах, препятствует адгезии.

Введен в клиническую практику в 1968 г. Н. Kincaid-Smith.

Доза 4-10 мг/ кг / сутки

ТРЕНТАЛ. (Trental) Способствует накоплению ц АМФ в тромбоцитах за счет ингибирования фосфодиэстеразы. Доза 0,2-0,3 г/ сутки

ТИКЛИД. (Ticlid) Т- 0.25 Самый мощный из пероральных антиагрегантов

НПВС

- Производные индолуксусной кислоты:
индометацин метиндол, сулиндак
Т- 0,025, 0,075 Свечи - 0,05, 0,1 Р-р- 1 мл
0,03
- Пропионовой кислоты: бруфен, напроксен
Brufen Т- 0.2, 0.4
- Фенилуксусной кислоты: Волтарен Т. 0.025

НПВС. Механизмы действия

Ослабляют действие медиаторов воспаления- гистамина, серотонина, брадикинина.

Тормозят синтез простагландинов путем снижения активности простагландинсинтетазы.

Стабилизируют мембраны лизосом.

Уменьшают миграцию нейтрофилов в очаг воспаления.

Уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Другие средства

4-Х КОМПОНЕНТНАЯ СХЕМА с 1968 г предложена Р. Kincaid-Smith:

1. Преднизолон
2. Цитостатики
3. Гепарин
4. Антиагреганты.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Предложен для лечения БПГН, а также ГН при системных болезнях.

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ, прежде всего аскорбиновая кислота и рутин.

Диспансеризация

- ▣ **Динамический контроль всех переболевших ГН.**
- ▣ **Обязательное контрольное исследование показателей функционального состояния почек, мочи, биохимические анализы крови.**