Гломерулонефриты

Кубанский государственный медицинский университет
г.Краснодар

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ –

прогрессирующее мультифакторное иммуноопосредованное воспаление почек с первичным поражением клубочка и последующим вовлечением всех структур нефрона, переходом в нефросклероз (формированием почечной недостаточности).

ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Антигены

1. **Экзогенные** - бактерии, вирусы, лекарственные средства, чужеродная сыворотка, вакцины, др.
2. **Эндогенные** - аутоиммунные заболевания, опухолевые АГ и др.

Антительное и иммуннокомплексное повреждение базальной мембраны, структурных элементов клубочков и канальцев

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

ИММУННЫЕ

НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ - увеличение клубочковой проницаемости за счет АТ против эпителия клубочков (с участием системы комплемента или без нее)

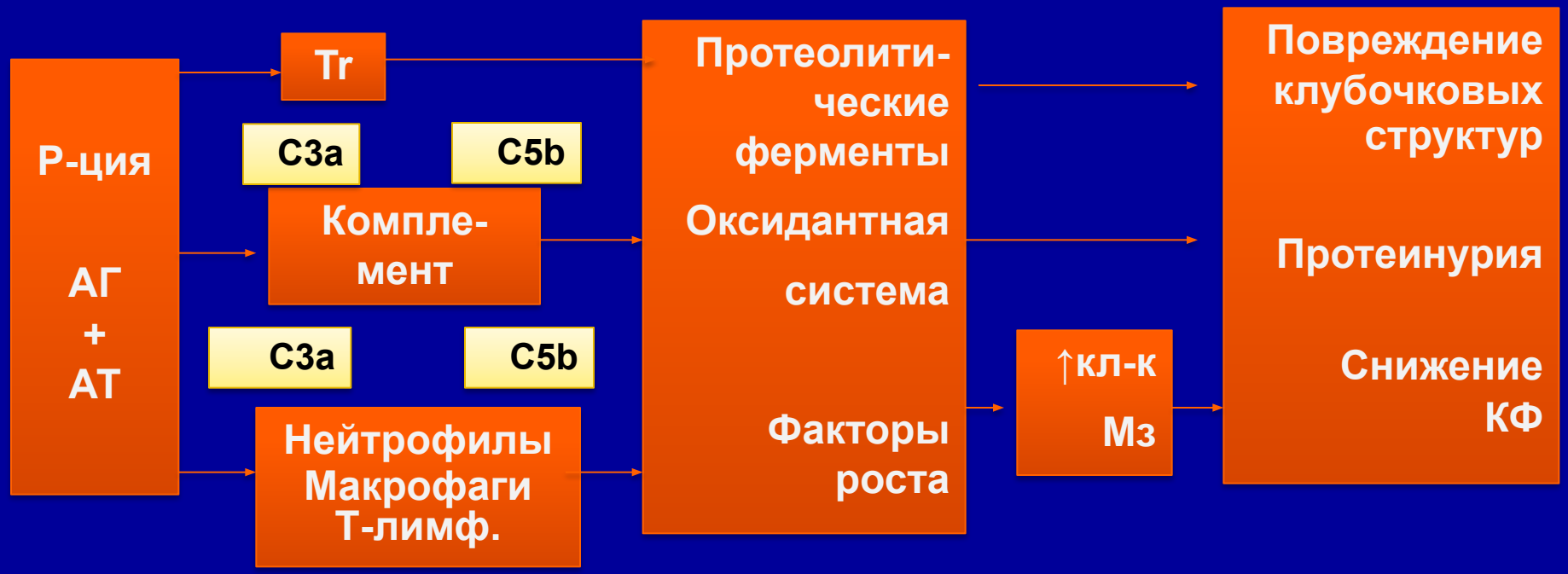
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ - повреждение за счет инфильтрации циркулирующими воспалительными клетками и пролиферации собственно клубочковых клеток.

НЕИММУННЫЕ - гормонально-гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия, гиперфильтрация и др.).

УЧАСТИЕ МЕДИАТОРОВ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГН

А) СУБЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Б) СУБЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ (МЕЗАНГИАЛЬНАЯ) ЛОКАЛИЗАЦИЯ



ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (классическая схема)

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*

Методы диагностики в нефрологии: клиническое обследование

- Жалобы – головные боли, отеки, боли в поясничной области, макрогематурия, кожный зуд при ХПН.
- Анамнез – особенностью нефрологического анамнеза является необходимость выявления лабораторных изменений, дебюта гипертензии, наличие СД, подагры, контакт с токсикантами, выяснение семейного анамнеза, в т.ч. ранней смерти от сердечно-сосудистых причин
- Физикальное обследование – выявление отеков и гипертензии, оценка наличия макрогематурии

Методы диагностики в нефрологии: лабораторные данные

- Общий анализ мочи:
  - Протеинурия – клубочковая (гипоальбуминемия), канальцевая (<1 г/сутки), переполнения (амилоидоз), лихорадочная
  - Эритроцитурия (изм. эритр. при клубочковом происхождении)
  - Лейкоцитурия
  - Бактериурия
  - Неорганический осадок (ураты, оксалаты, фосфаты, кристаллы холестерина).
- Анализы Зимницкого, Нечипоренко
- Биохимический анализ крови: креатинин, мочевина, электролиты, холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, общий белок, альбумин крови

Методы диагностики в нефрологии: лабораторные данные

- Методы оценки функции почек:
  - Проба Реберга
  - Расчетные методы (Кокрофта-Голта, MDRD)
- Иммунологическое исследование крови: Ig A,M,G, антистрептолизин-О, маркеры гепатитов В, С, маркеры системных заболеваний,

Методы диагностики в нефрологии: инструментальные исследования

- УЗИ почек – широко применяющийся скрининговый метод
- В/в экскреторная урография
- УЗ-допплерография
- КТ, МРТ
- Пункционная нефробиопсия (основной метод верификации гломерулонефритов).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

- ***Мочевой синдром*** **- протеинурия < 3 г/сут. и/или микрогематурия**
- ***Гематурический синдром*** **– микро-/макрогематурия + протеинурия < 3 г/сут.**
- ***Нефротический синдром*** **– отеки + протеинурия > 3 г/сут., гипоальбуминемия, гиперлипидемия**
- ***Острый нефритический синдром*** **- макрогематурия, отеки, артериальная гипертензия, протеинурия < 3 г/сут.**
- ***Быстропрогрессирующий нефритический синдром*** **(нарастание ХПН до диализных цифр в течение 1 года)**
- ***ИСХОД ВСЕХ ФОРМ: ХПН!***

ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

ПО НОЗОЛОГИЧЕСКОМУ ПРИНЦИПУ

1. **ПЕРВИЧНЫЙ ГН** (поражение ограничено почками, а системные проявления им обусловлены) ≈ 85%.

2. **ВТОРИЧНЫЙ ГН** (при системных заболеваниях, при заболеваниях печени, лекарственный, опухолевый и др.) ≈ 15%.

ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИНЦИПУ

ОСТРЫЙ - (потенциально с исходом в выздоровление)

ПОДОСТРЫЙ (с бурным злокачественным течением с быстрым исходом в ХПН)

ХРОНИЧЕСКИЙ (с прогрессирующим течением и исходом в ХПН)

Клинические варианты хронических гломерулонефритов

- Латентный (изолированный мочевой синдром).
- Гематурический.
- Гипертонический.
- Нефротический
- Смешанный.

ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

III. ПО ТИПУ ТЕЧЕНИЯ

(Ставская В.В.)

I ТИП - обострение 1 раз 5-10 лет.

II ТИП - обострение 1 раз в 3-5 лет.

III ТИП - непрерывно-рецидивирующее.

IV. ПО ОСТРОТЕ

- **ОБОСТРЕНИЕ**

  (↑ эритроцитурии, протеинурии, нарастание АД и отеков)

- **РЕМИССИЯ**

УРОВНИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Для верификации морфологического диагноза обязательно выполнение пункционной нефробиопсии!

Выполняется:

- **Световая микроскопия.**
- **Иммунофлуоресцентная микроскопия.**
- **Электронная микроскопия.**

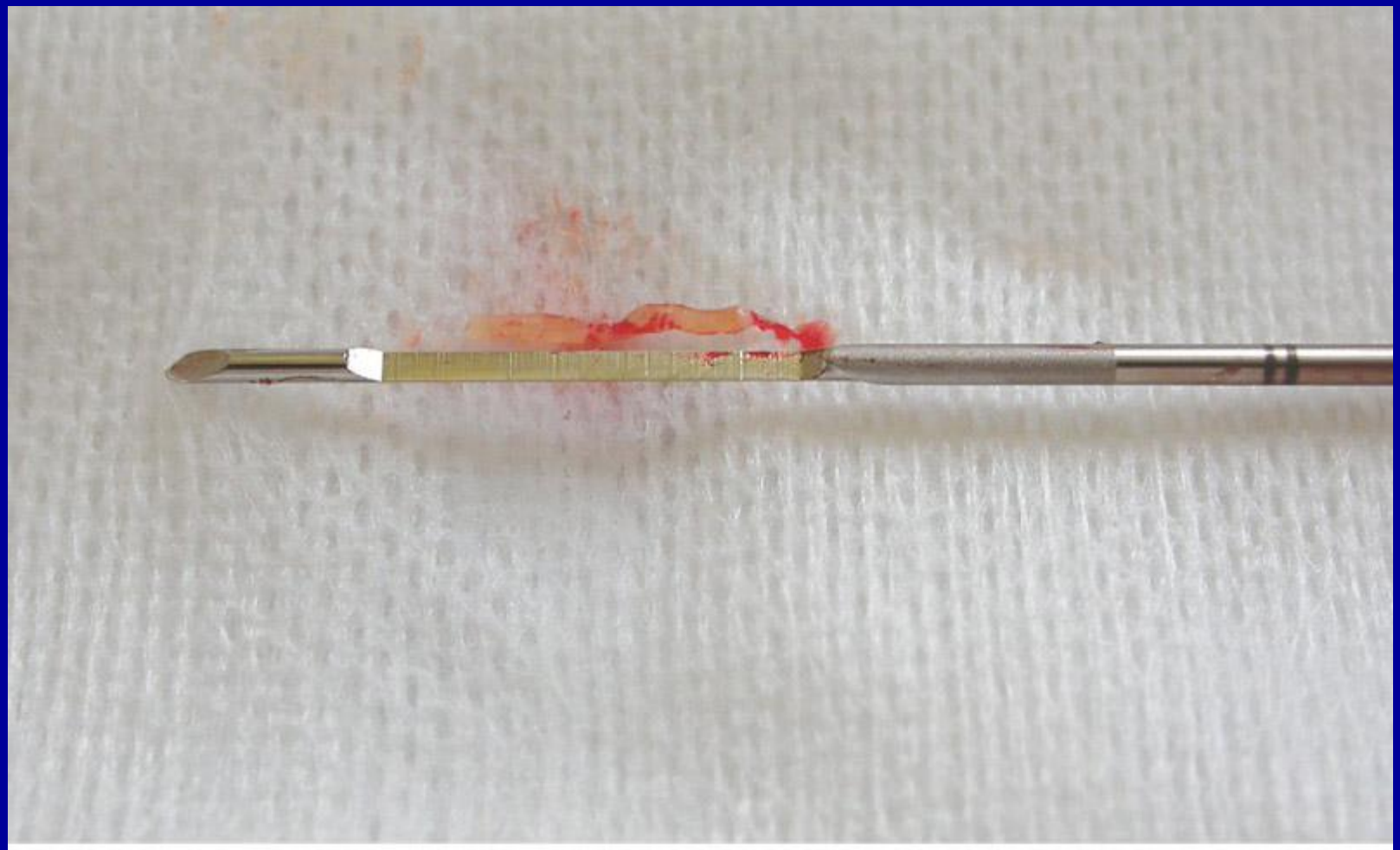
ПОКАЗАНИЯ К НЕФРОБИОПСИИ

- Нефротический синдром
- Синдром быстропрогрессирующего нефрита
- Протеинурия > 1 г/сутки (при отс. СД)
- Стойкая макрогематурия
- Мочевой синдром неуточненный
- ОПН (неясного происхождения, с протеинурией / гематурией)

Проведение пункционной нефробиопсии

Elsevier items and derived items © 2007 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

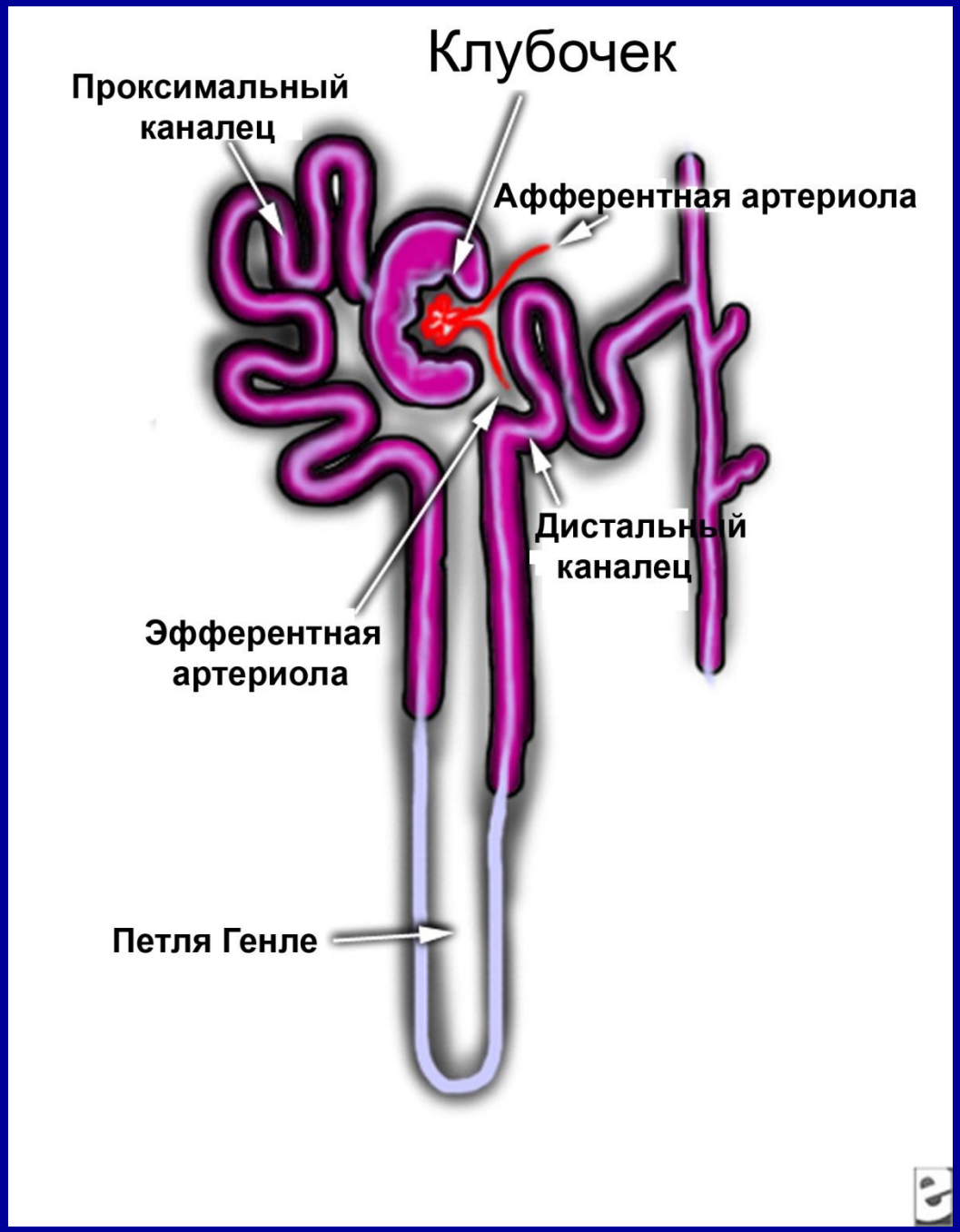
Фрагмент ткани почки, полученный при нефробиопсии



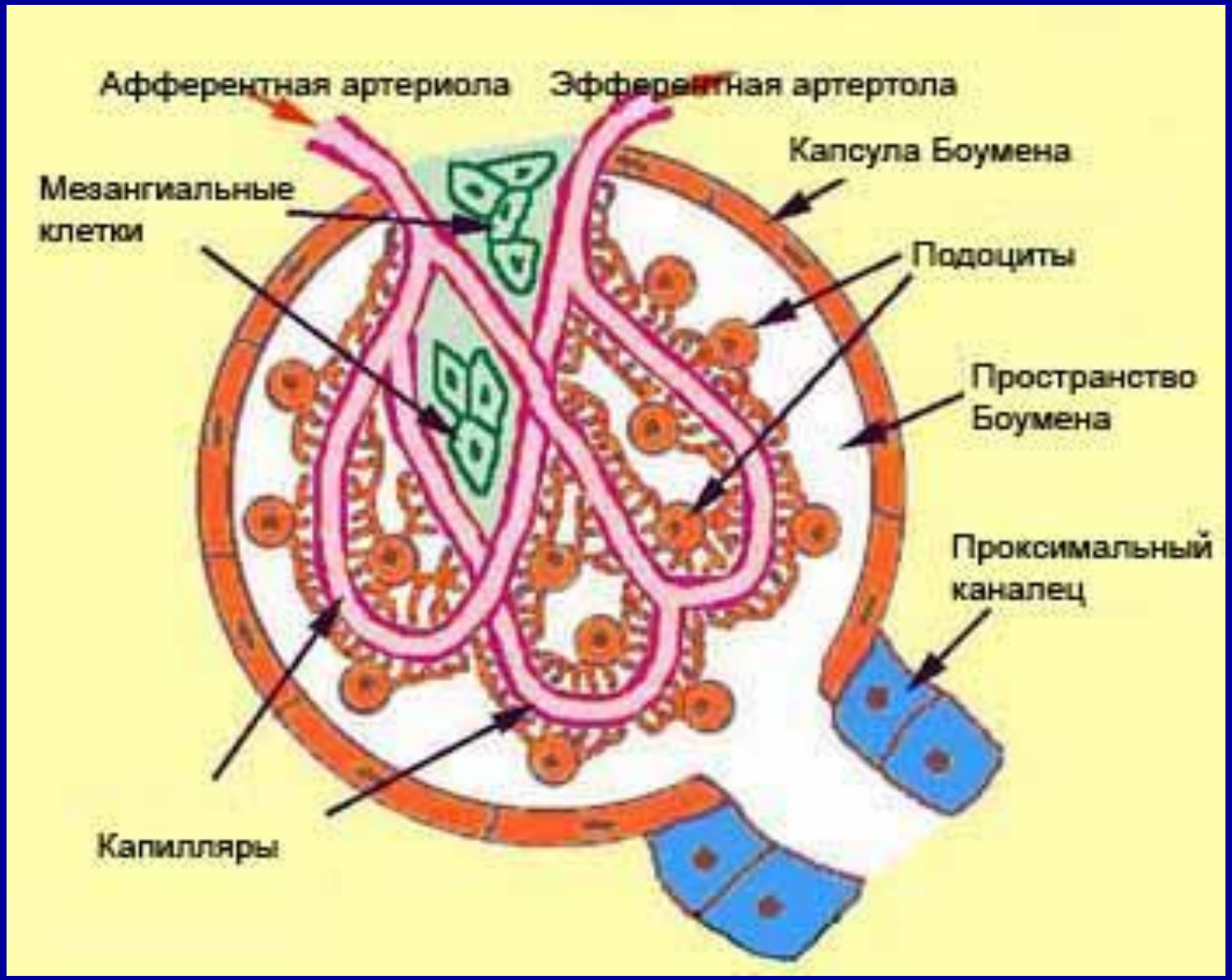
Elsevier items and derived items © 2007 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НЕФРОБИОПСИИ

- Единственная функционирующая почка
- Нарушения гемокоагуляции
- ХСН III-IV ФК NYHA
- Тромбоз почечных вен
- Гидро- / пионефроз
- Множественные кисты почек
- Аневризма (стеноз) почечных артерий.


Клубочек
Проксимальный каналец
Афферентная артериола
Дистальный каналец
Эфферентная артериола
Петля Генле

СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ КЛУБОЧКА



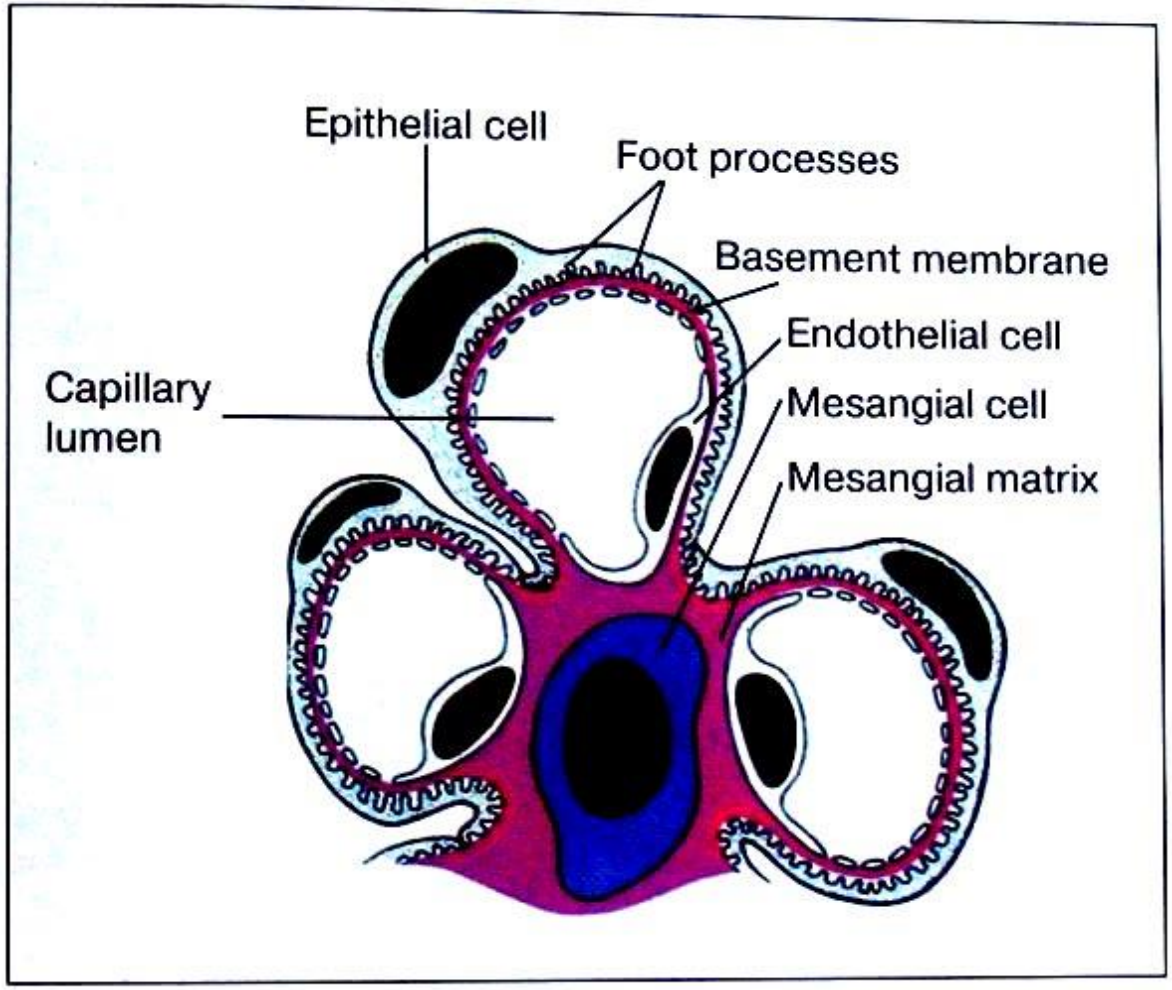
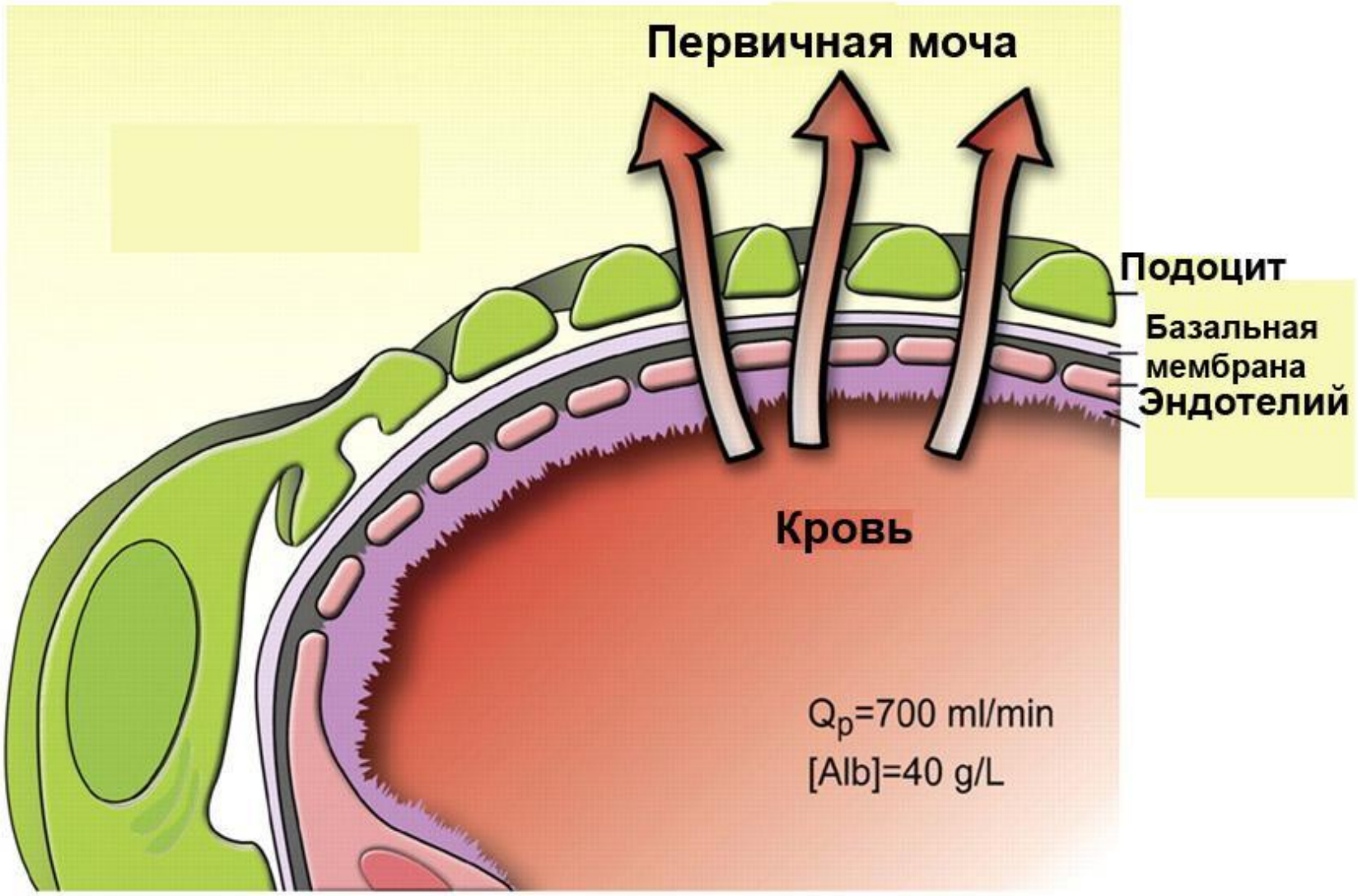
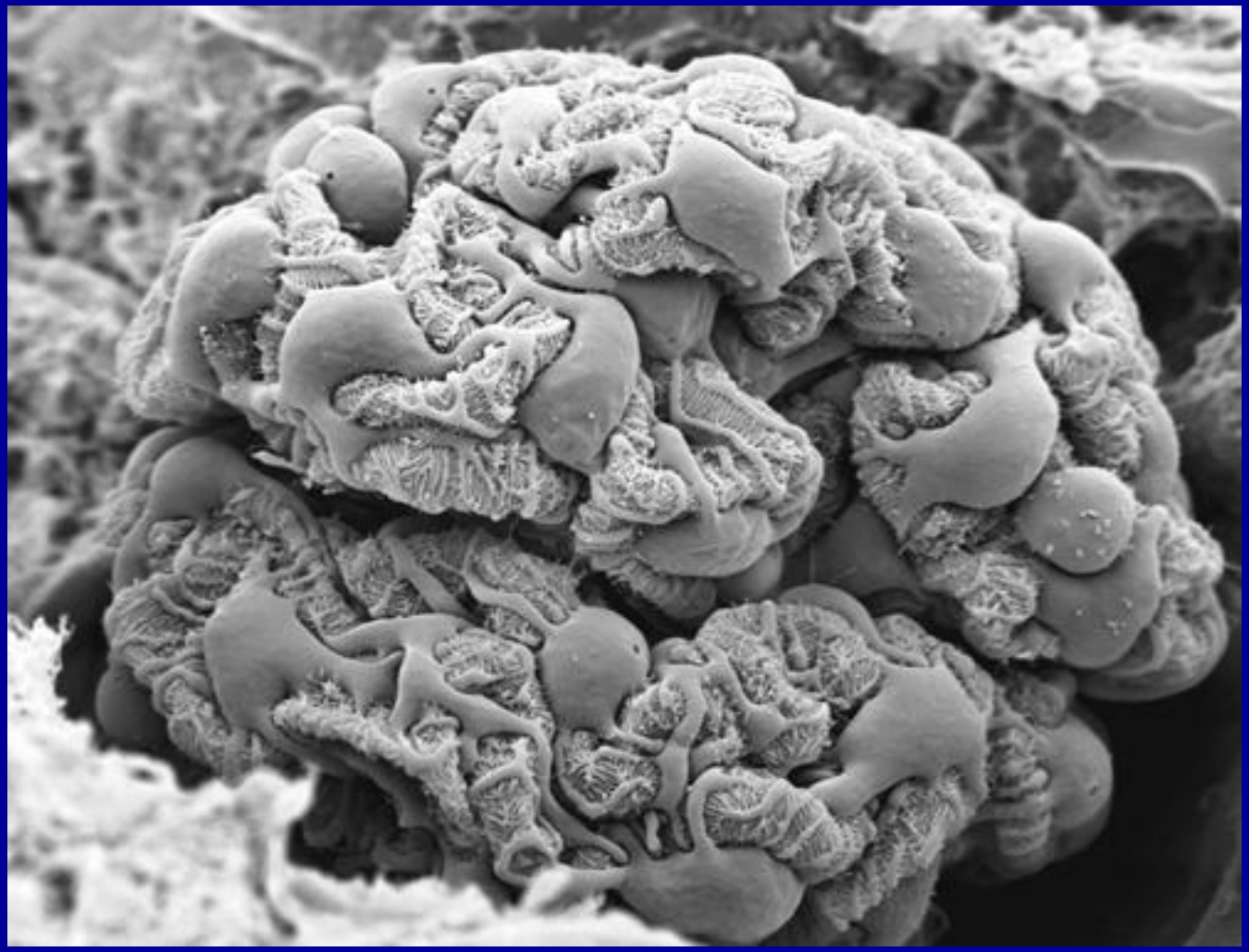


Рис. 3. Схематическое изображение петель капиллярных клубочков, скрепленных мезангиальным матриксом

СХЕМА ГЛОМЕРУЛЯРНОГО ФИЛЬТРА



ПОДОЦИТАРНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ КАПИЛЛЯРА КЛУБОЧКА



КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ГН

Диффузный генерализованный экссудативно-пролиферативный (острый ГН)

Экстракапиллярный (быстропрогрессирующий) (подострый ГН)

1. Мезангиопролиферативный – (IgA, IgG, IgM-нефропатии)
2. Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный)

НЕПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ГН (НЕФРОПАТИИ)

3. Мембранозная нефропатия
4. Болезнь минимальных изменений клубочков
5. Очаговый гломерулосклероз (фокально-сегментарный гломерулосклероз)

Хронические

Острый постстрептококковый гломерулонефрит: схема развития

Вторичный диффузный экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит ассоциированный с другими причинами

ИНФЕКЦИОННЫЙ

Бактериальные инфекции (пневмококковая пневмония)

Вирусные инфекции (гепатит В, инфекционный мононуклеоз)

Паразитарные инфекции (малярия, токсоплазмоз)

Сепсис

Инфекционный эндокардит

Системные заболевания (СКВ)

Другие

НЕИНФЕКЦИОННЫЙ

СКВ, васкулиты, синдром Гудпасчера, пурпура Шенлейн-Геноха, гранулематоз Вегенера

Острый постстрептококковый гломерулонефрит: диагностические критерии

- ***Клинические:***

ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ,
ассоциированный с инфекцией:
макрогематурия, отеки, артериальная гипертензия, протеинурия донефротического уровня (< 3 г/сутки)

- ***Лабораторные*:**

ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЯ

- снижение уровня С3, СН50 (гипокомлементемия) – более чем в 90%

ПРИЗНАКИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

- повышение титра анти-О-стрептолизина или антигилуронидазы

- ***Морфологические:***

ДИФФУЗНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКСУДАТИВНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ОСТРЫЙ ЭНДОКАПИЛЛЯРНЫЙ ГН (1)

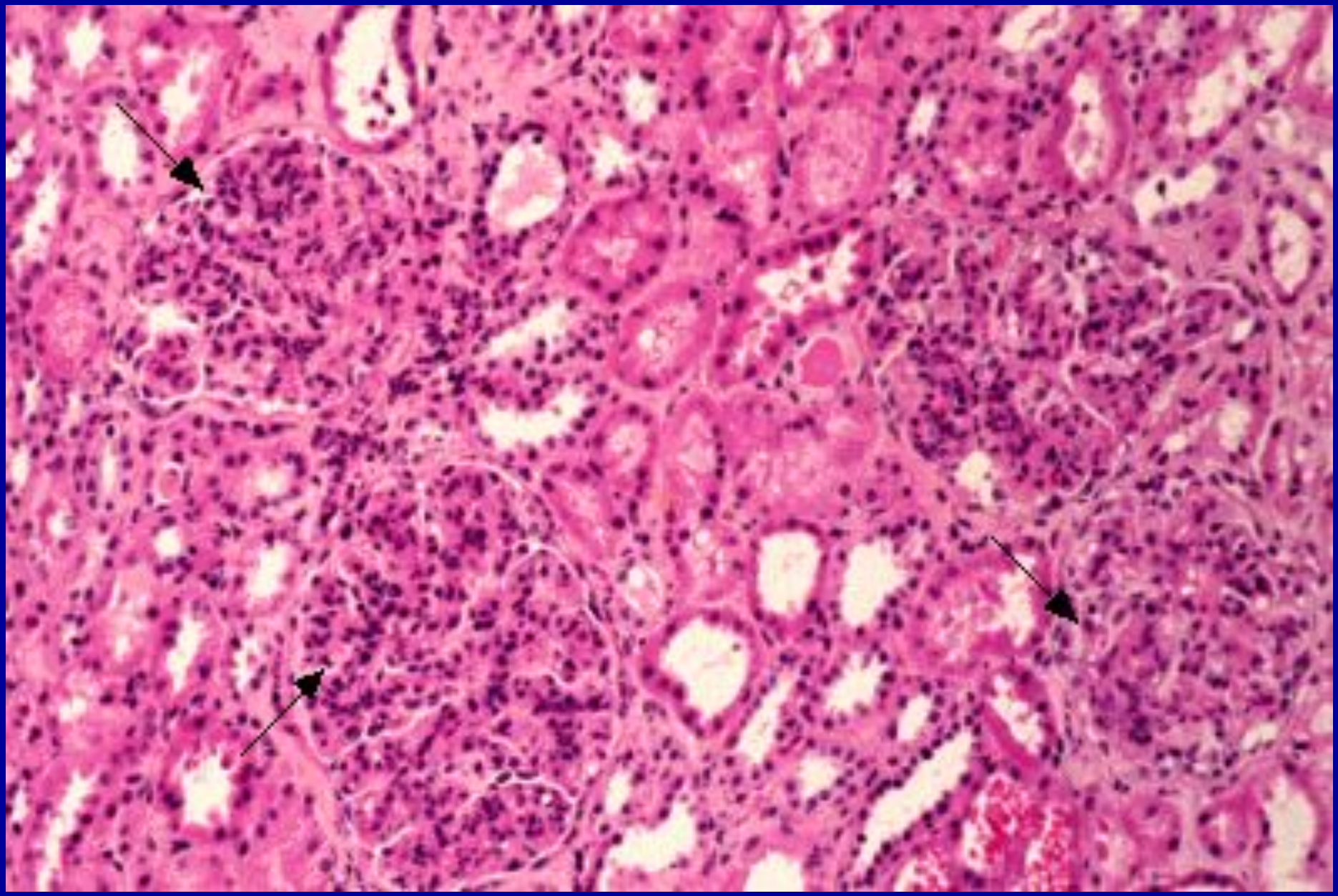
- Составляет: 10-12% всех ГН (чаще у детей)
- Этиология: чаще всего - гемолитический стрептококк А (М серотипы 1,2,4,12,18,25,49,55,57,60)
- Начало: ≈ через 3 недели после инфекции
- Варианты течения:

1. Бессимптомное (изолированный мочевой синдром).
2. Развернутый острый нефритический синдром - острое начало с болями в пояснице, олигурия (60%), гематурия (100%), протеинурия (95%) отеки (75%), гипертензия (90% - чаще объем зависимая, одышка и СН (40%); гипокомплементемия (90%).
3. Типичный НС - наиболее редко.

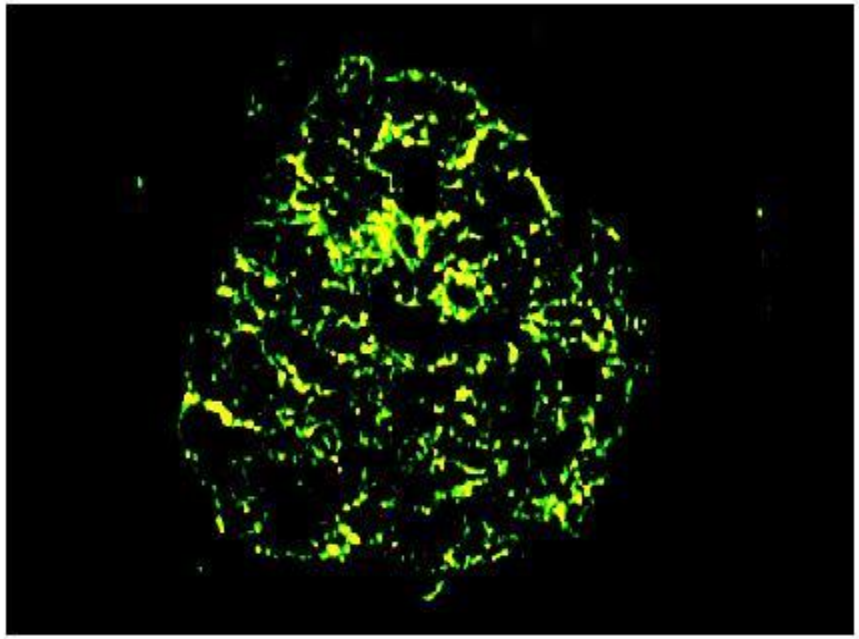
ОСТРЫЙ ЭНДОКАПИЛЛЯРНЫЙ ГН (2)

Нормализация диуреза через 4 - 7 дней, затем схождение отеков и ↓ АД через 2 - 3 недели.

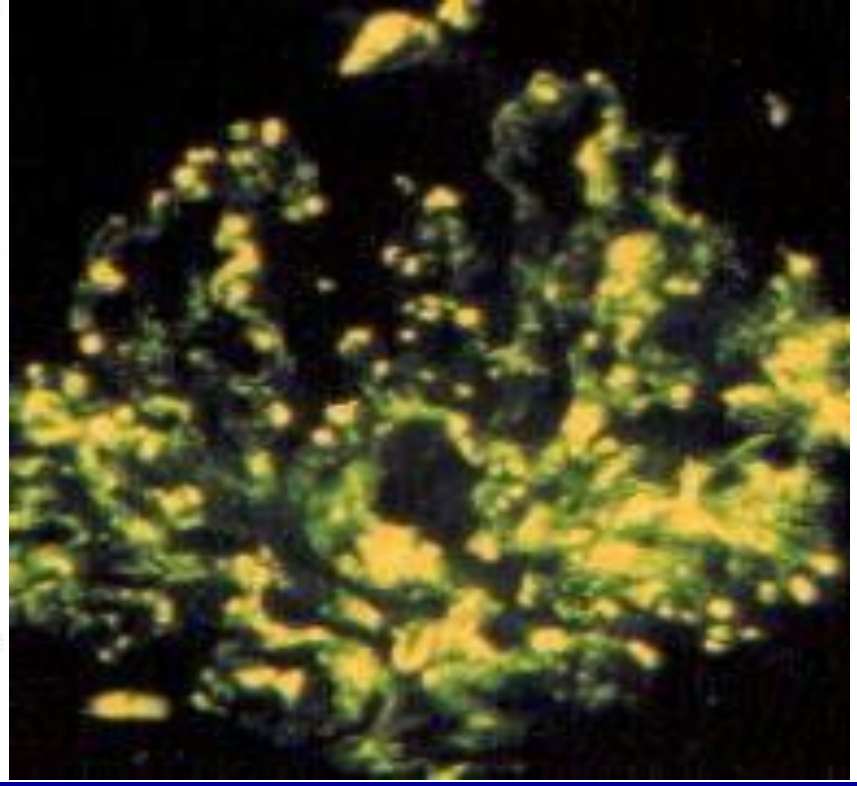
В пожилом возрасте редко возможен неблагоприятный исход от нарастающей задержки жидкости и явлений СН.

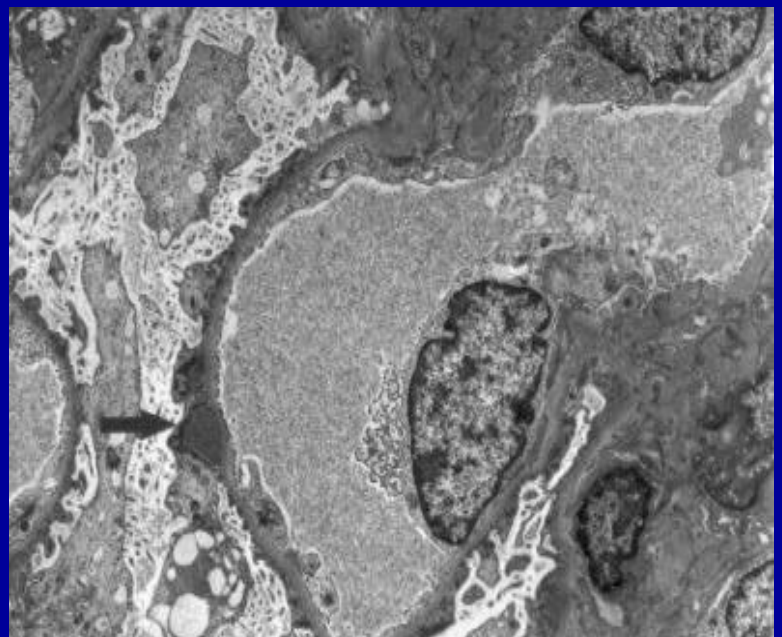


Диффузный генерализованный эксудативно-пролиферативный гломерулонефрит



2a: Granular (lumpy, bumpy) deposition of C3 such in Poststreptococcal Glomerulnephritis





ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОГН)

- профилактика гипертензивной энцефалопатии и острой сердечной недостаточности (антигипертензивные средства – БМКК, ИАПФ, диуретики – по показаниям)
- 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 (при ангинах, синуситах, пневмонии - препарат выбора амоксициллин 500-750 мг 2 раза в день – 7 дней)
- лечение: ограничение поваренной соли, жидкости, диуретики, профилактика тромбозов
- по исключении острого гломерулонефрита - лечение в соответствии с вариантом хронического гломерулонефрита

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- Санация очагов инфекции
- ФТЛ – не показано.
- Рациональное трудоустройство (противопоказаны переохлаждения, физическое напряжение, стрессы, работа в ночную смену).
- Ежеквартальное обследование – измерение АД, ОАМ, ОАК, определение уровня мочевины, креатинина крови.

ПРОГНОЗ

- 60-95% больных клинически выздоравливают полностью в течение 3-6 мес.
- Протеинурия снижается медленнее: в течение 6 мес.
- У 15% больных протеинурия может сохраняться в течение 3 лет; у 2% - 7-10 лет.
- Хронизируется у 10% взрослых лиц, 5% детей.

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

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

Классификация БПГН

- **Первичный:**
  - Тип I – с антителами к ГБМ (анти-ГБМ-нефрит)
  - Тип II – с ЦИК
  - Тип III – мало (пауци-)иммунный (ANCA-ассоциированный)
- **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 гломерулонефропатии** (мембранозной нефропатии или МПГН II типа)

(U. Kuhlmann & D. Walb, 1987)

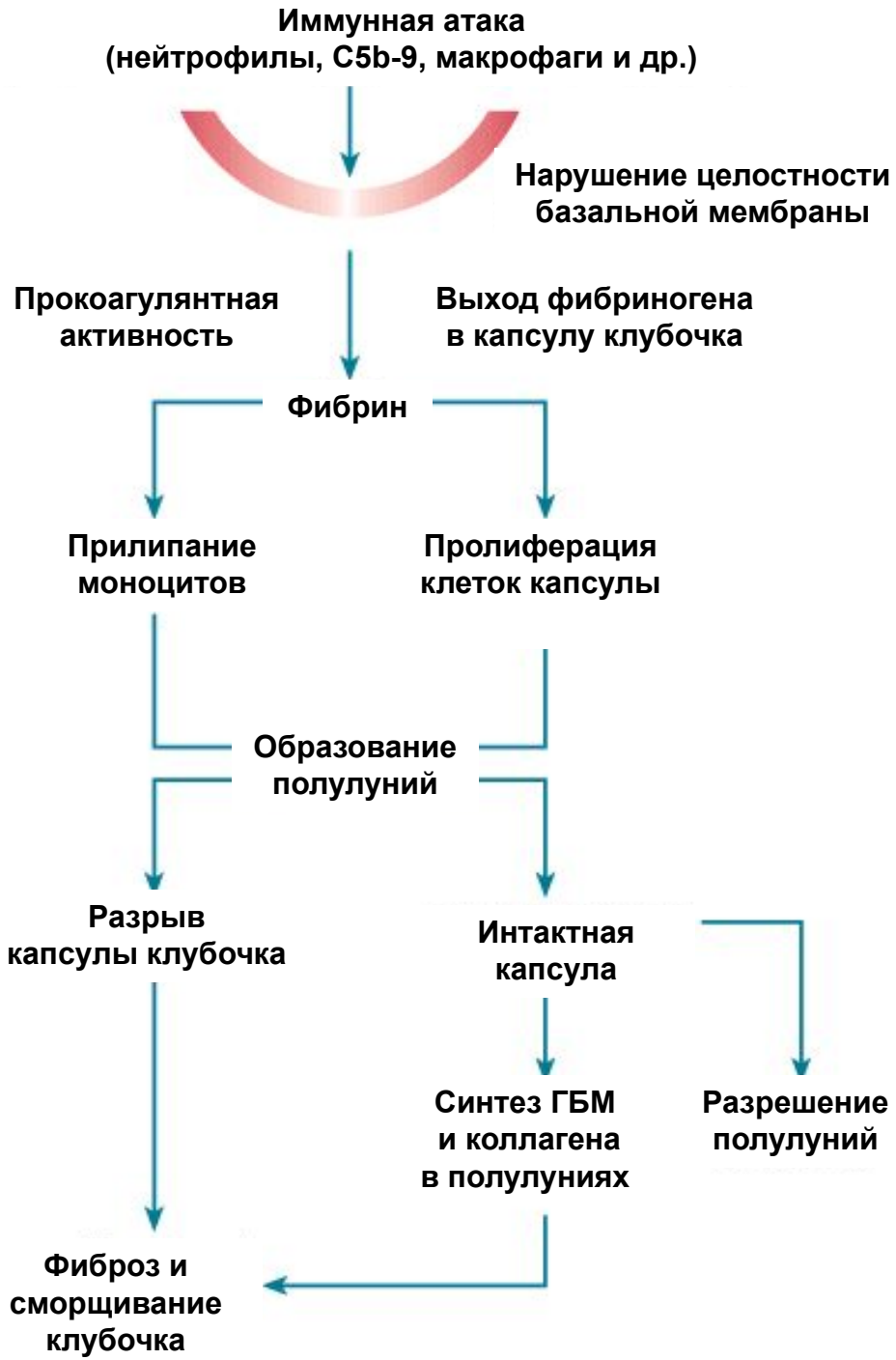


Схема патогенеза экстракапиллярного гломерулонефрита

Как диагностировать быстропрогрессирующий гломерулонефрит ?

Для утверждения о наличии БПГН необходимы и достаточны:

- **Клинические признаки гломерулонефрита (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)**

Диагностика БПГН

- Короткий анамнез болезни, включающей в себя нефритический мочевой 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

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**

Диагностика БПГН

- Короткий анамнез болезни: нефритический мочевой синдром в сочетании быстрым снижением функции почек
- Почки обычных или больших размеров (УЗИ)
- Диагностическая нефробиопсия (для выявления полулуний)
- Лабораторные методы
  - анти-ГБМ антитела
  - уровень комплемента
  - антинуклеарные антитела
  - антитела к белкам цитоплазмы нейтрофилов
  - криоглобулины
  - электрофорез белков сыворотки + Ig крови и мочи

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, подострый

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) – прогредиентное течение или ремиссия

7) Осложнения основного заболевания или нефрита

Быстропрогрессирующий нефритический синдром – состояние, требующее неотложной диагностики и неотложной терапии!

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. Потребность в гемодиализе, иногда с момента дебюта болезни.

5. **Профилактика и лечение оппортунистических инфекций**

6. **Симптоматическая терапия**

ЛЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В ФАЗЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ

1. Симптоматическая терапия

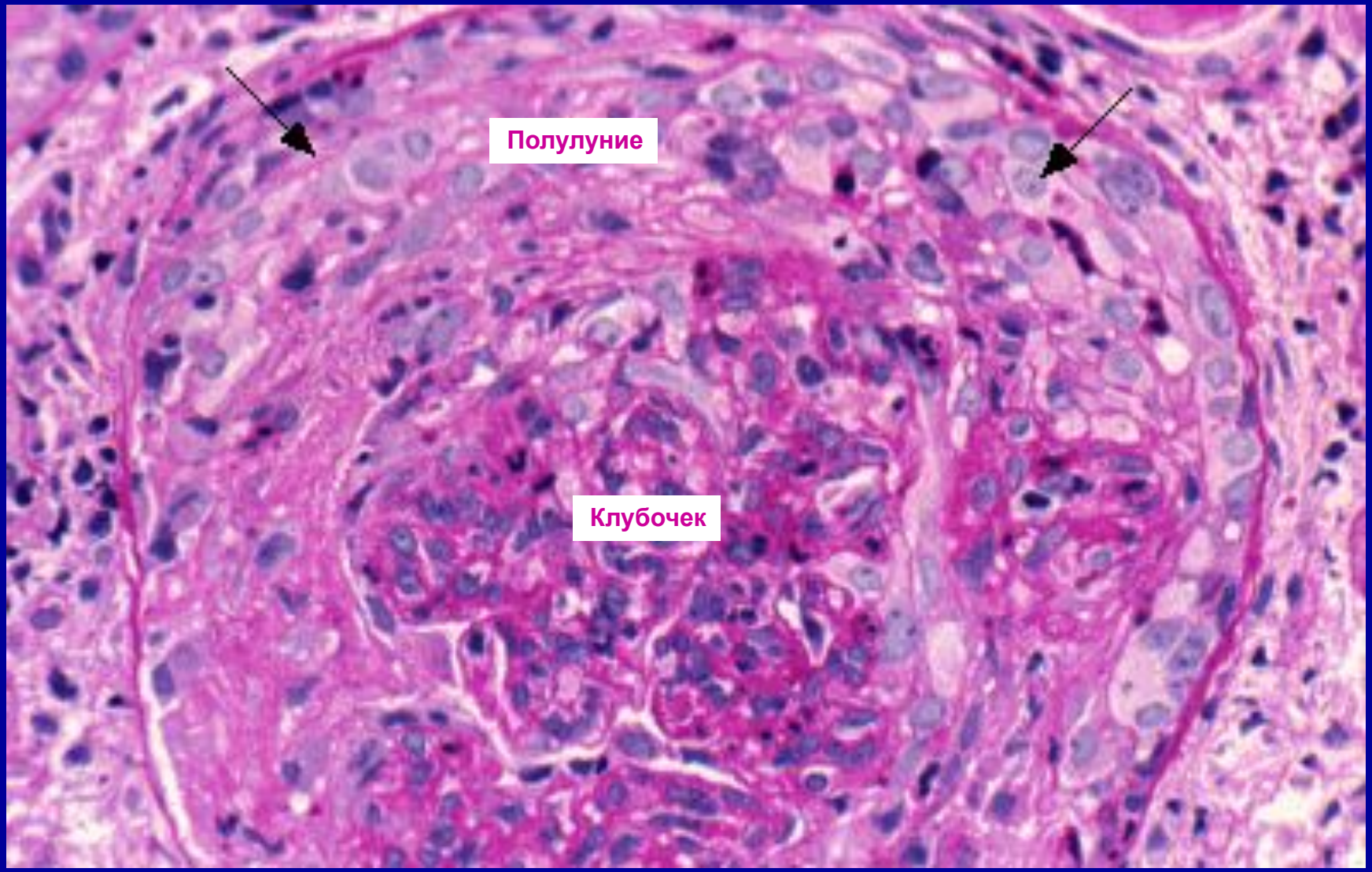
2. Иммунодепрессивные средства при наличии морфологических признаков активности (повторная нефробиопсия)

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

Стандартные ошибки терапевта в диагностике БПГН

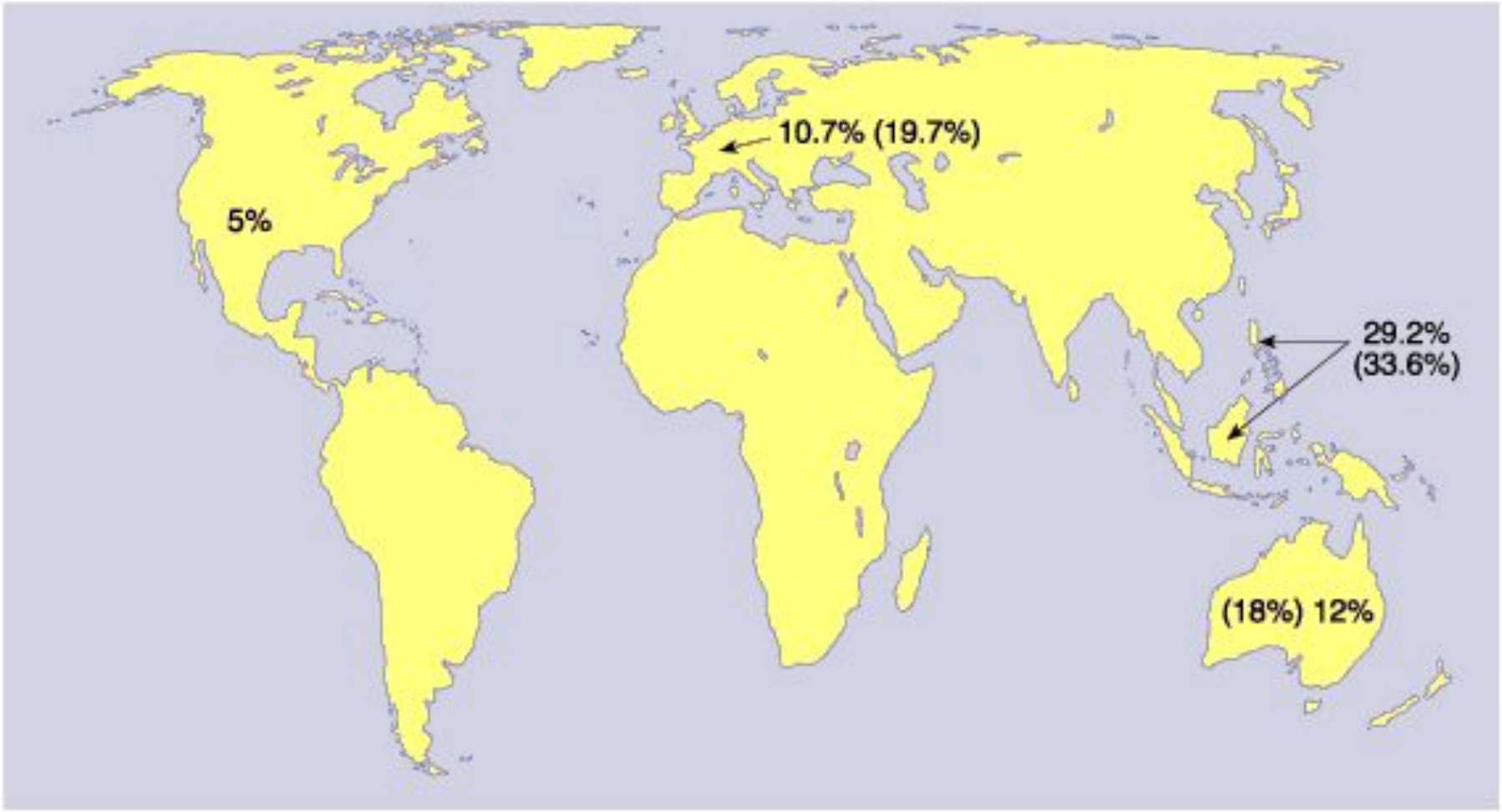
- Оценка БПГН как острого гломерулонефрита
- При наличии каких-либо системных проявлений (похудание, лихорадка, анемия, резкое ускорение СОЭ, изменения кожи, легочная инфильтрация и др.) длительное исключение туберкулеза, поиск опухоли, инфекционного или какого-либо другого системного заболевания.
-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



Экстракапиллярный гломерулонефрит (клубочек с клеточно-фиброзным полулунием)

МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (МЗПГН)

- Болезнь Берже – первичная IgA-нефропатия (описана в 1968 г.)
- Другие формы МЗПГН - IgM-; IgG-нефропатия



Распространенность IgA нефропатии в различных регионах

IgA иммунная система

- Мономерный IgA может образовывать димеры и более крупные полимеры с помощью J-цепи.
- У здоровых людей в крови циркулирует преимущественно мономерный IgA_1 костномозгового происхождения (90%).
- В иммунной системе слизистых оболочек продуцируются полимерные IgA и IgA, которые присоединяют SC и транспортируются через эпителий посредством рецептора полимерного Ig и входит в состав их секрета .

Патогенез IgA нефропатии

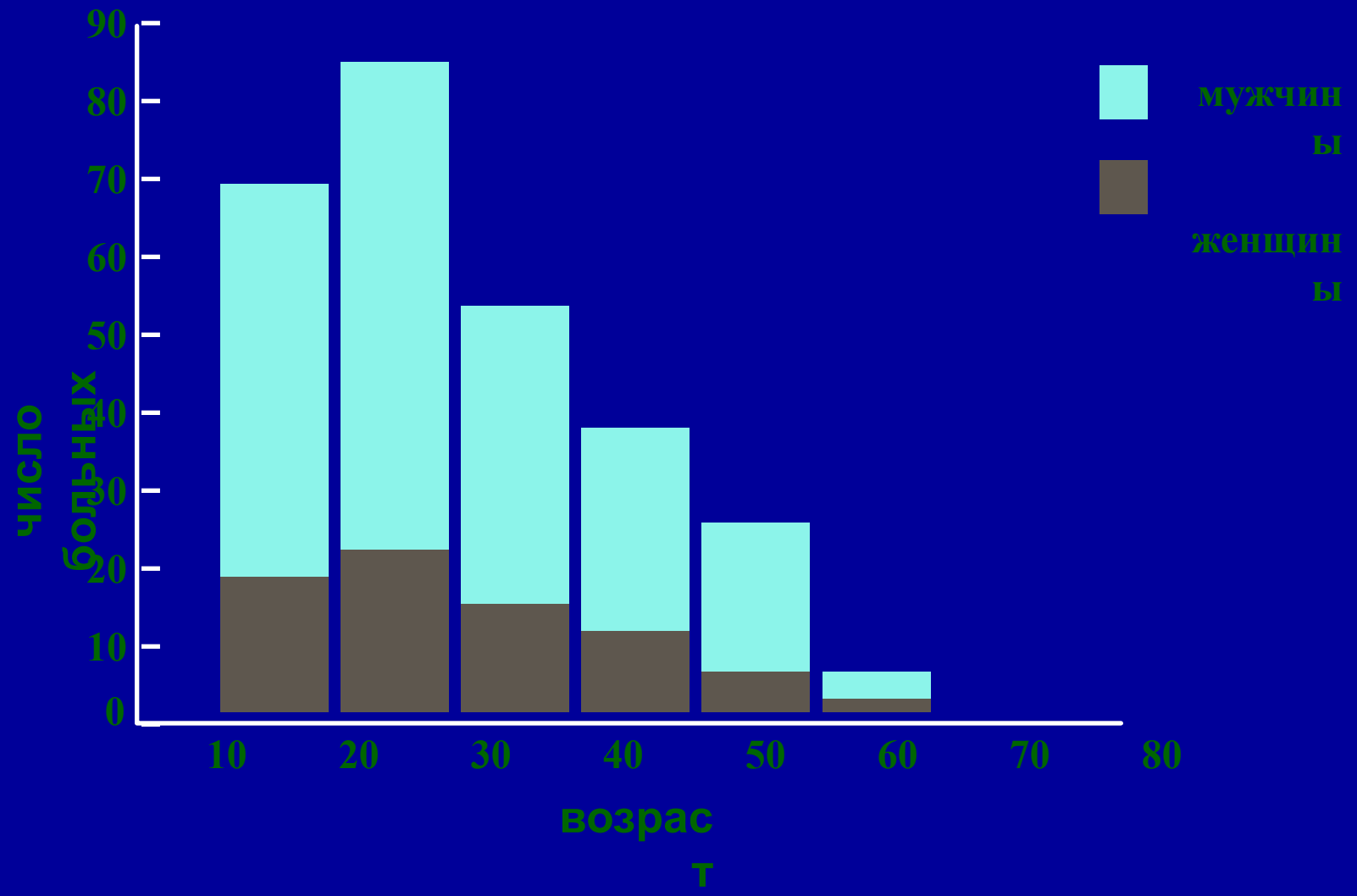
- Полимерный IgA индуцирует продукцию MIF (фактор торможения миграции макрофагов) и TNF-α мезангиальными клетками. MIF играет ключевую роль в провоспалительном каскаде и иммунном ответе.
- IL-1, MIF и TNF-α регулируют активность ядерного фактора кB (NF-кB), влияющего на рост клеток, апоптоз и иммунный ответ.
- MIF индуцирует продукцию TNF-α и интерферона-γ макрофагами.

(J.C.K. Leung, et al., NDT 2003; 18: 36-45)

- Имеется связь IgA нефропатии с хромосомой 6q22-23

(Gharavi et al., Nat Genet 2000; 26; 354-7)

IgA нефропатия - болезнь людей молодого и среднего возраста



Клинические проявления IgA нефропатии

- Является наиболее частым вариантом ХГН
- 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%

IgM–мезангиальная нефропатия

Клинические особенности – высокая частота стероидорезистентного нефротического синдрома с плохим прогнозом.

Факторы плохого прогноза при IgA нефропатии

- артериальная гипертензия
- нефротическая протеинурия
- гипертриглицеридемия
- гиперурикемия

NDT 2000, 15:34

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

Классификация IgA нефропатии

Haas, 1997

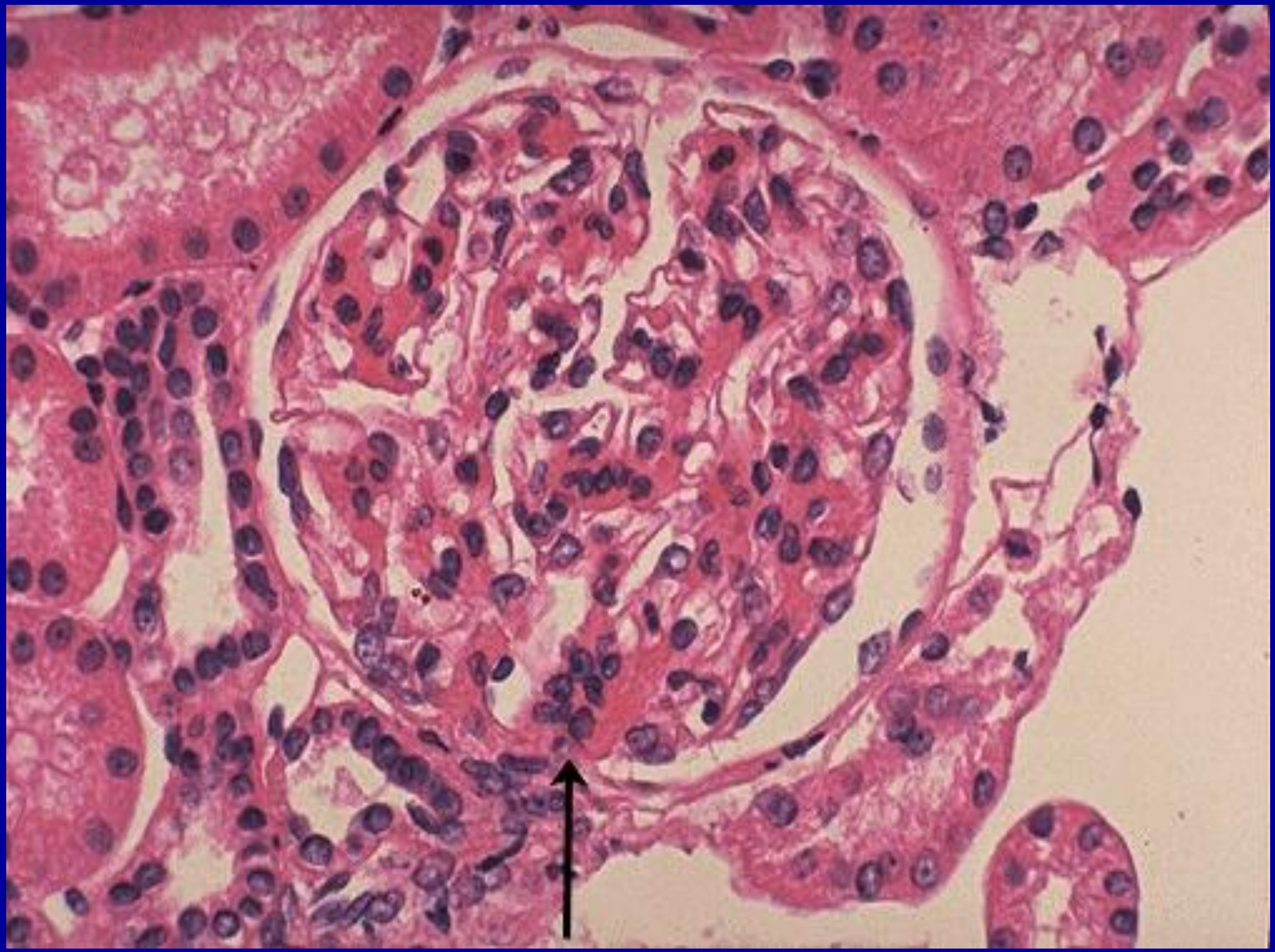
I Минимальная мезангиальная гиперцеллюлярность, без зон склероза

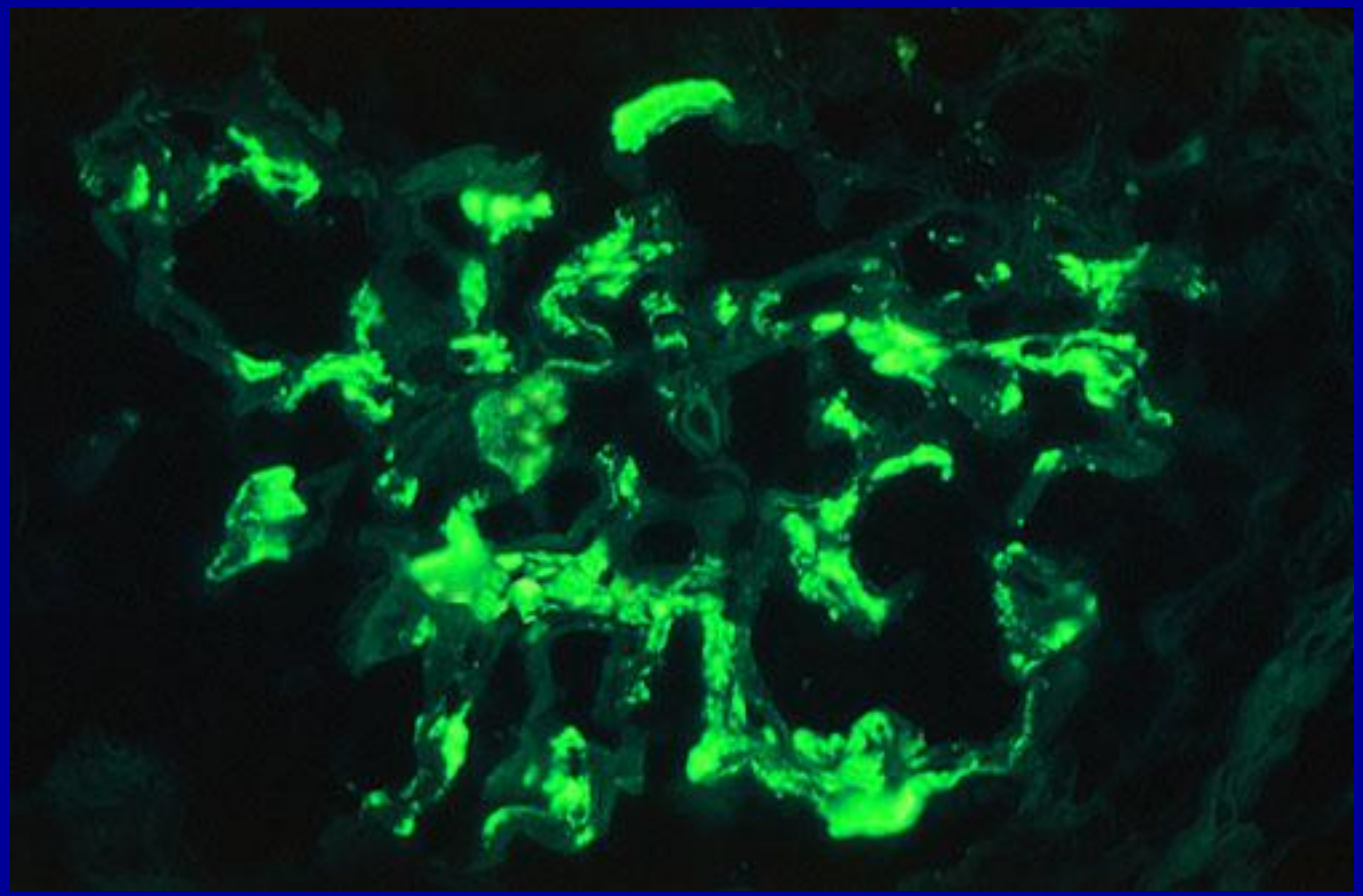
II Фокальный и сегментарный гломерулосклероз, без полулуний

III Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (менее 50% клубочков); эндокапиллярный и/или мезангиальный и/или с полулуниями, обычно сегментарный

IV Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (более 50% клубочков), сегментарный или глобальный, с полулуниями или без них

V Развернутый хронический гломерулонефрит (более 40% клубочков глобально склерозированы, более 40% канальцев потеряны или атрофированы)





This immunofluorescence micrograph demonstrates positivity with antibody to IgA. Note that the pattern is that of mesangial staining. This is IgA nephropathy.

Лечение первичной IgA нефропатии: рыбий жир (полиненасыщенные ω-3 жирные кислоты)

- 1994 – 106 больных, рандомизированное, плацебо-контролированное 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 $м^2$/год против 7,1 мл/мин/1,73 $м^2$/год в плацебо-группе.

  Эти данные были подтверждены и через 6,4 лет дальнейшего наблюдения.

JV. Donadio, New Engl J Med, 1994, 331, 1194-1199 - Mayo Clinic
JV. Donadio, J Am Soc Nephrol, 1994, 10, 1772-1777 - Mayo Clinic

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 г.
- Далее, а также если протеинурия не уменьшается и/или присутствует артериальная гипертензия – ингибиторы АПФ.

Основные принципы лечения первичной IgA нефропатии

- Длительное благоприятное течение болезни Берже у большинства больных обосновывает нетоксические методы терапии
- Глюкокортикоиды и цитостатики могут применяться в тех случаях, когда выявляется фокальный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями, диффузный пролиферативный гломерулонефрит, а также у больных с явным прогрессированием болезни
- Кортикостероиды – в дебюте клинических проявлений, сроком от 6 до 36 мес. Отчетливый эффект при явной протеинурии, особенно у больных с сохраненной функцией почек.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

А. Первичный

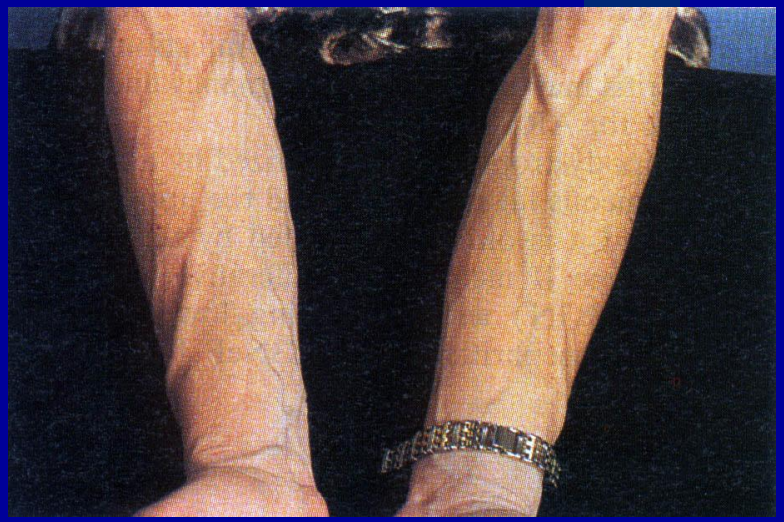
(идиопатический)

Б. Вторичный

Гепатит С
Гепатит В
Системная красная волчанка
Серповидно-клеточная анемия
Саркоидоз
Дефицит антитрипсина
4-дневная малярия
Хроническая тромботическая микроангиопатия

Клинические проявления мембранопролиферативного ГН

Высокая частота нефротического синдрома, гипертензии, быстрые сроки формирования ХПН (до 5 лет от времени дебюта)

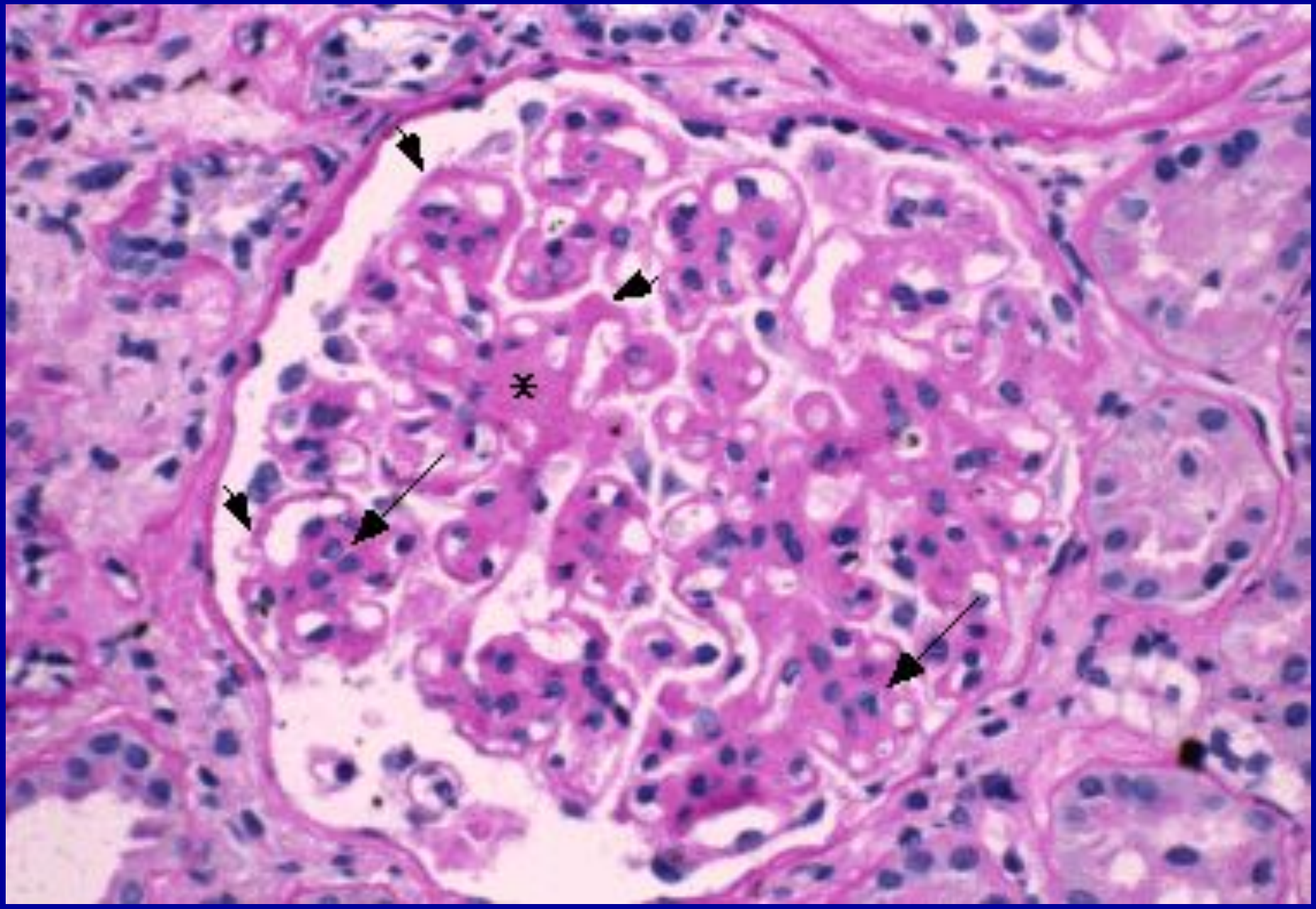


Постинфекционный МПГН и ОПН у 36-летней первородящей на 24 неделе беременности, леченной преднизолоном и 9-дневным диализом.

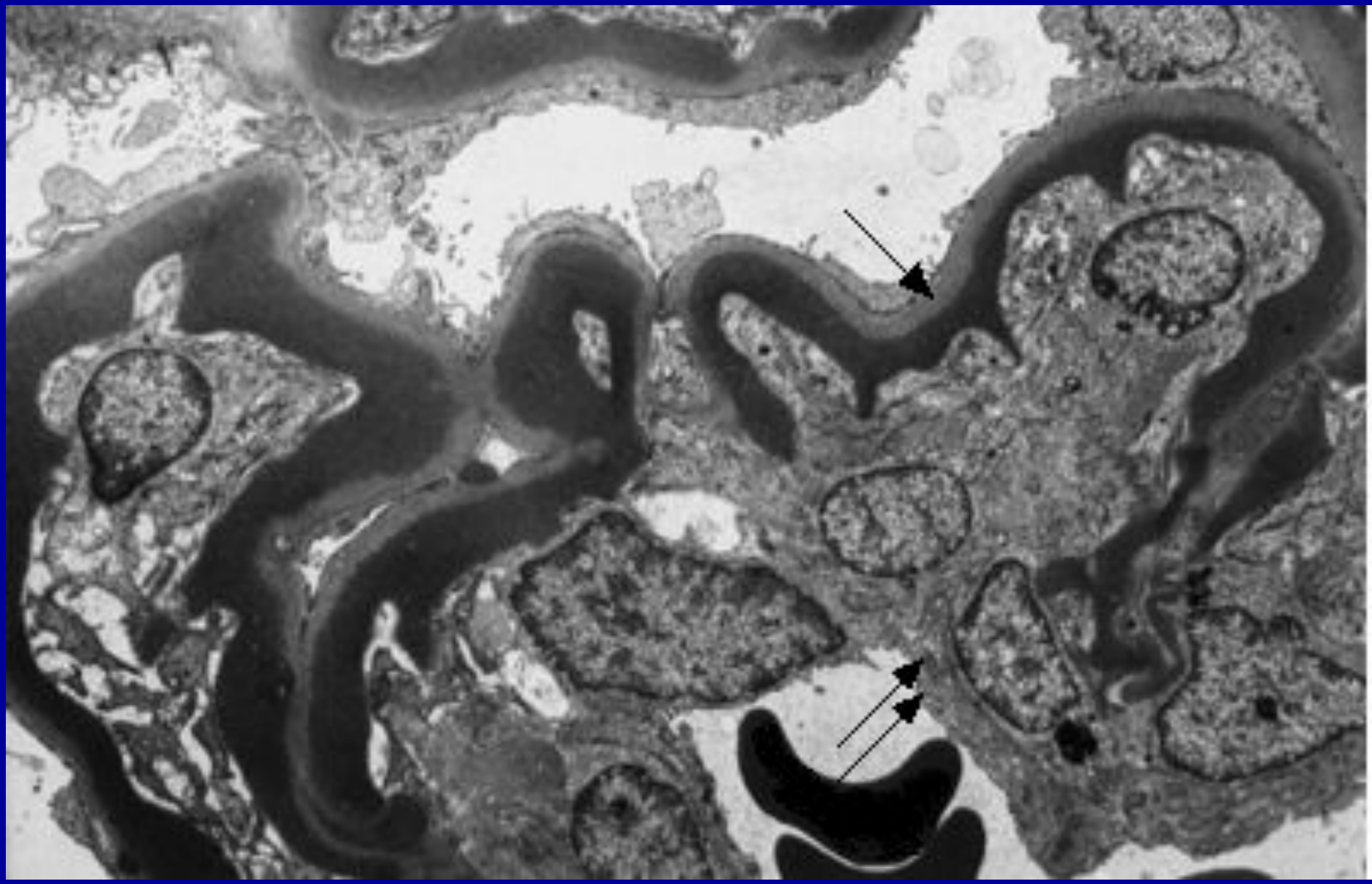
Demetriou et al., NDT, 1998, 13:2121

Гистологические варианты МПГН

- Тип I – хроническая иммунокомплексная болезнь
  - иммунные депозиты в мезангии и субэндотелии
  - ассоциируется с гепатитом С, смешанной криоглобулинемией, гепатитом В, бактериальным эндокардитом
- Тип II – болезнь плотных депозитов
  - С3 при иммунофлуоресценции, но без иммуноглобулинов
  - аутоантитела к С3 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



Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (DDD)

МЕМБРАНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ 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.

Мембрано-пролиферативный 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

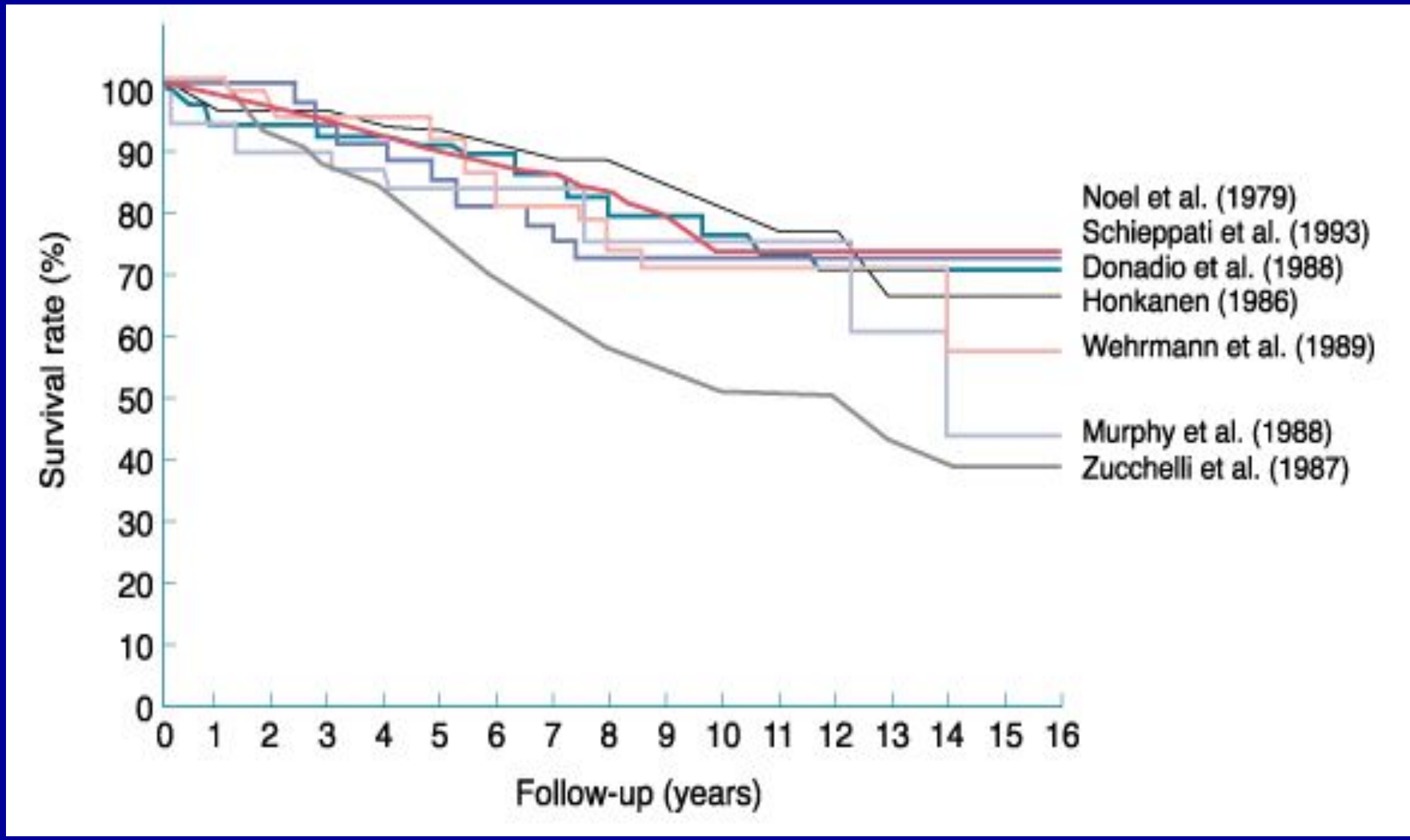
КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (НЕФРОПАТИИ)

- **I. Идиопатический (первичный)**
- **II. Вторичный**

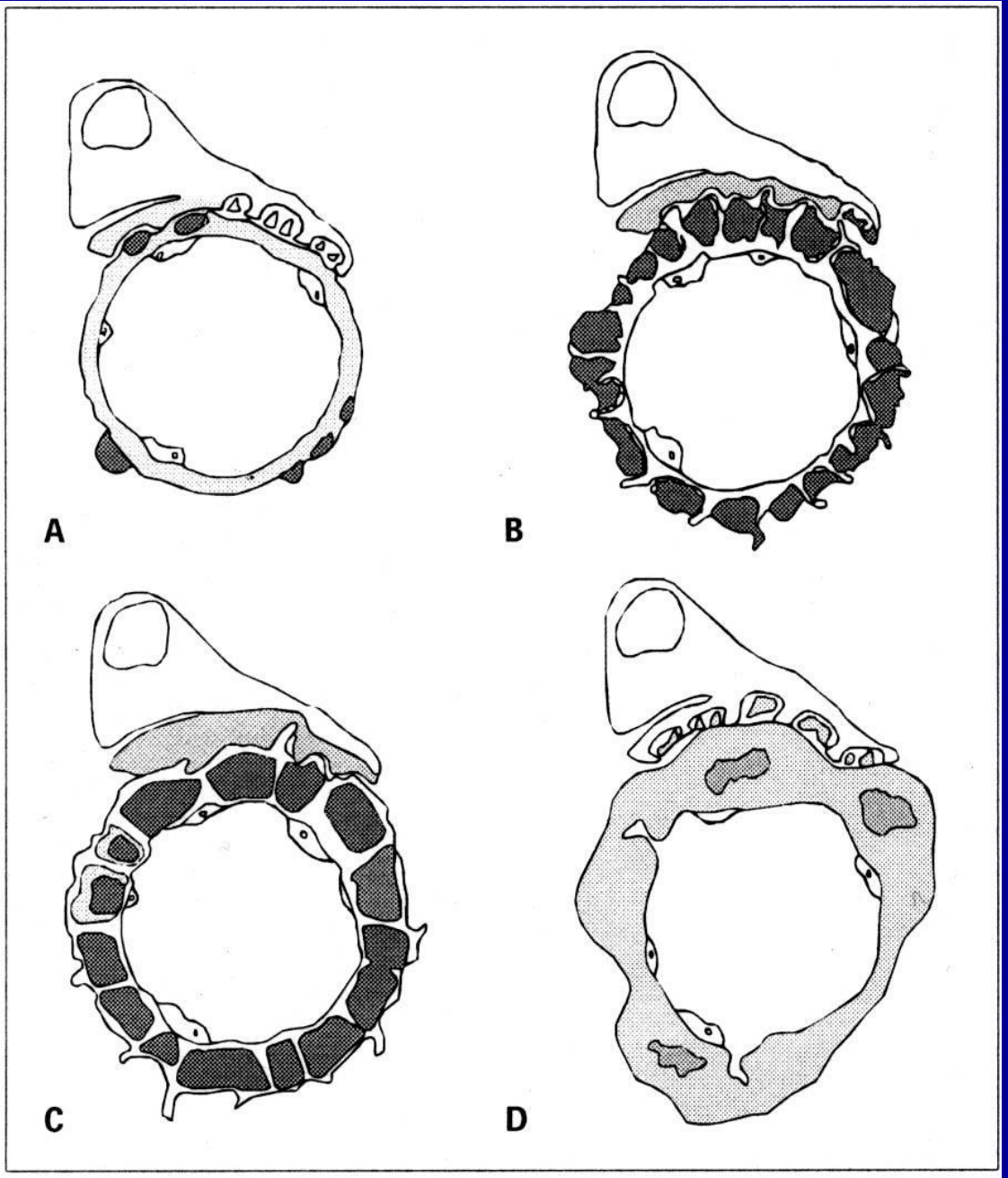
Ассоциированный с другими болезнями (злокачественные опухоли, сахарный диабет, СКВ, аутоиммуный тиреоидит, саркоидоз, туберкулез, серповидно-клеточная анемия,
Индуцированный лекарствами или токсическими веществами (D-пеницилламин, тяжелые металлы, каптоприл, органические растворители, НПВП
Инфекционный (малярия, лепра, стрептококковая инфекция, гельминтозы, гепатиты В, С, сифилис)

Клинические проявления мембранозной нефропатии

Высокая частота нефротического синдрома, умеренные цифры АД или норма средние сроки формирования ХПН (5-10 лет от времени дебюта)



Показатели выживаемости больных мембранозной нефропатией



Эволюция изменений ГБМ при мембранозном гломерулонефрите

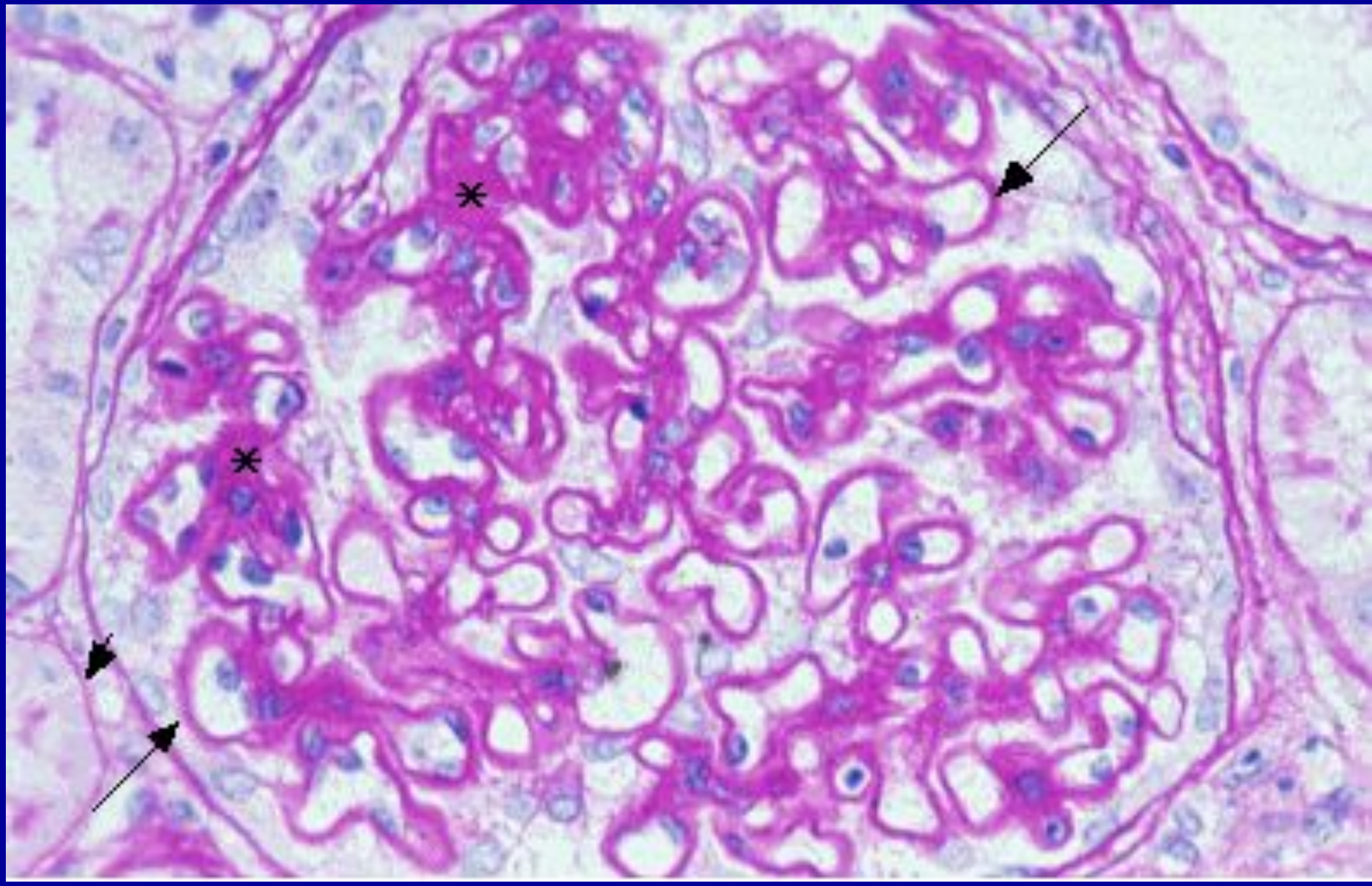
A. Мелкие субэпителиальные депозиты (IgG)

B. «Шипы»

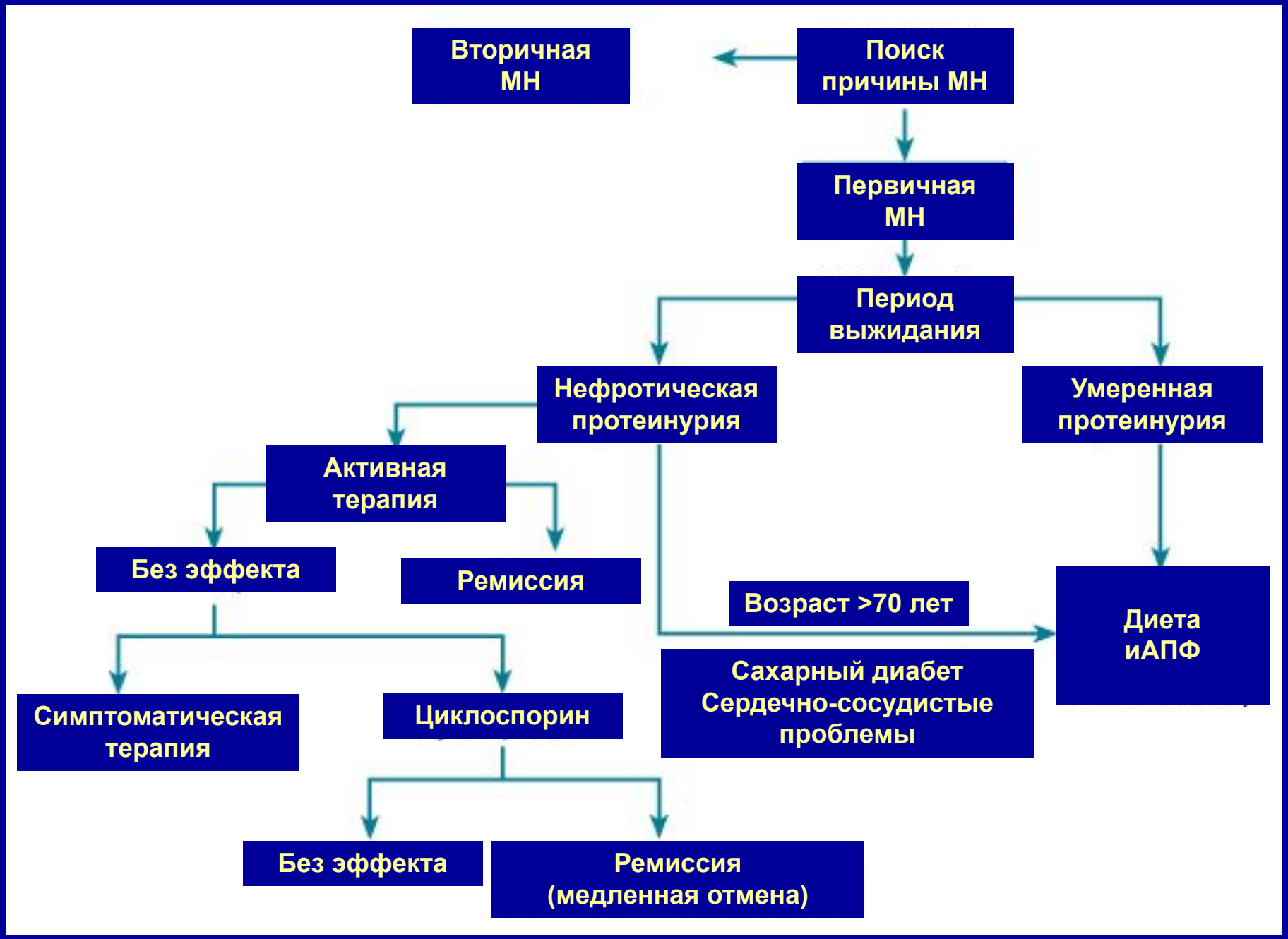
C. «Купола»

D. Резорбция иммунных депозитов

Churg et al., 1995



Мембранозная нефропатия



Алгоритм лечения больных с мембранозной нефропатией

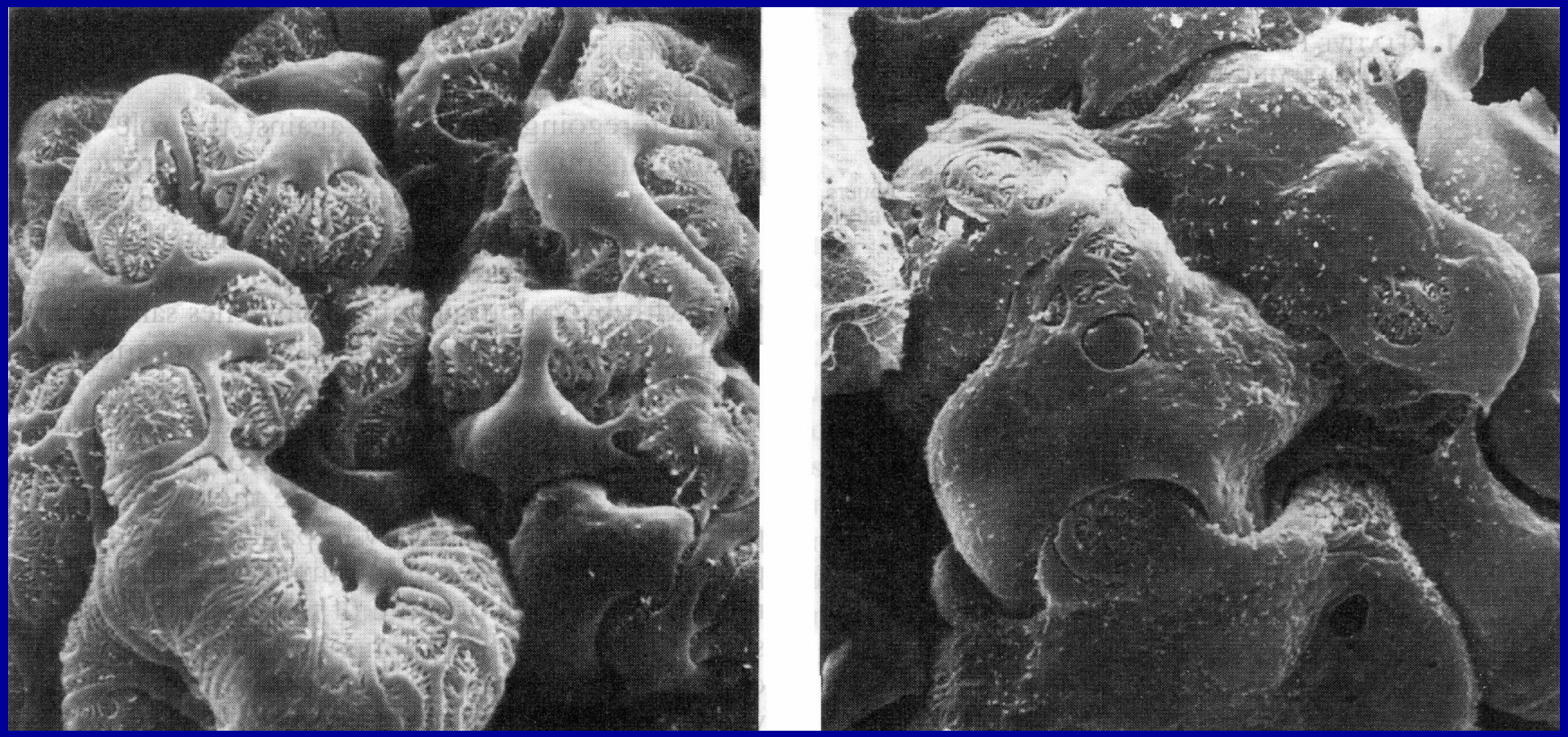
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

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

Морфологический критерий

– изолированная обратимая деструкция ножек подоцитов

Морфология:



Структурные изменения подоцитов при липоидном нефрозе (справа)

Стратегия лечения болезни минимальных изменений

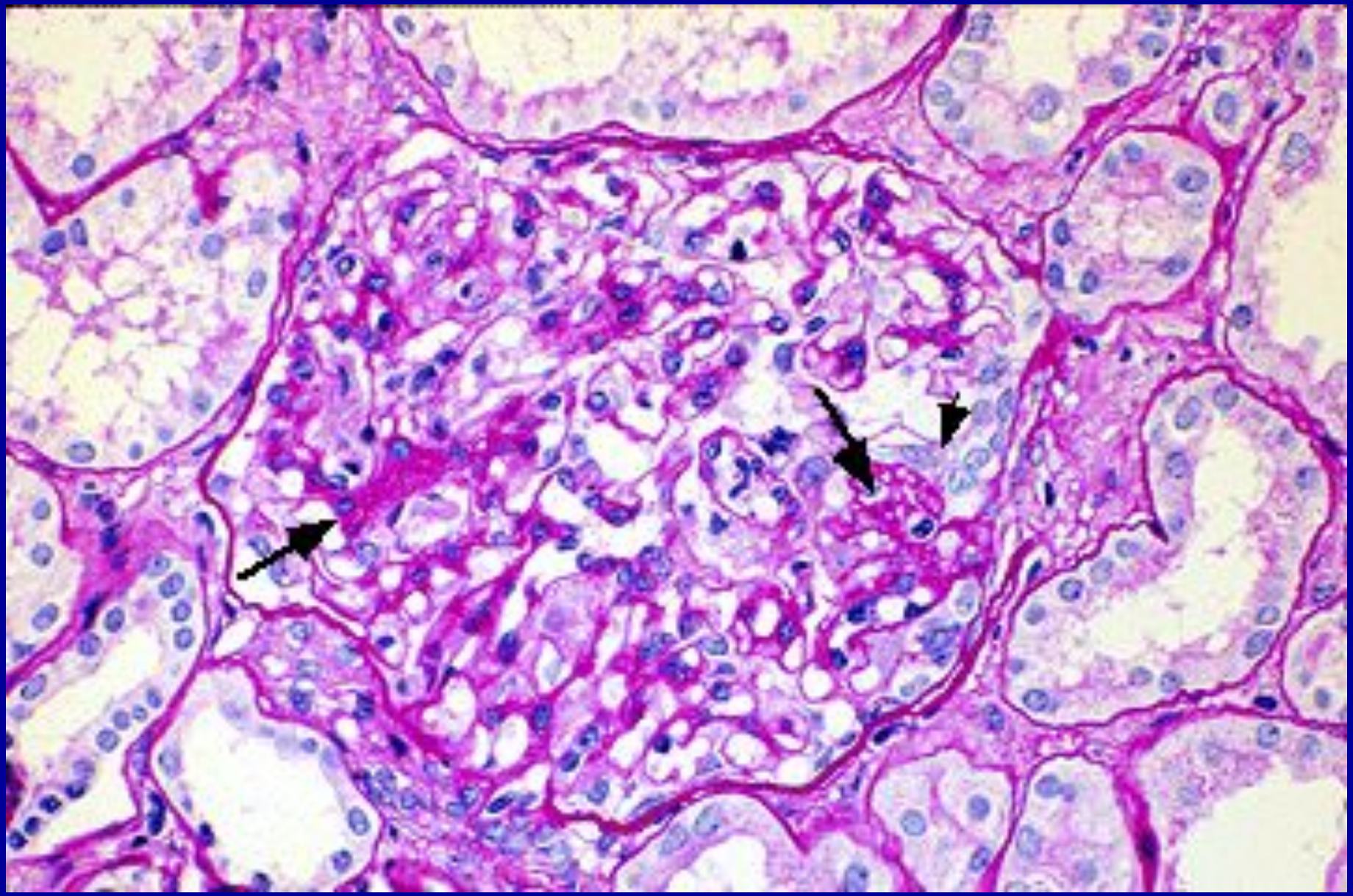
- Большинство больных чувствительны к стероидам и цитостатическим иммунодепрессантам
- Лечение всегда начинают с кортикостероидов. Доза должна быть полной, а длительность – не менее 1,5 – 2 мес. (оптимально 6–8 мес.)
- Чем быстрее и чаще возникают рецидивы, тем длительнее должен быть повторный курс лечения.
- 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

- Стероидонечувствительные и стероидозависимые больные должны своевременно переводиться на лечение циклофосфамидом.
- Препаратом третьего ряда является циклоспорин.

- Применение других цитостатиков относится к экспериментальной терапии.
- Достоверное отсутствие эффекта лечения требует продолжения только симптоматической терапии нефротического синдрома (+ пересмотр диагноза).

Основные причины фокального гломерулосклероза

- Первичный (идиопатический) ФСГС, по некоторым характеристикам близкий болезни миним. изменений
- Вторичный ФСГС
  - Исход 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



Очаговый гломерулосклероз

Лечение фокально-сегментарного гломерулосклероза

- **1 схема:** преднизолон 1мг/кг/сутки – 2-6 мес. – в зависимости от ответа на терапию, при рефрактерности – снижение дозы преднизолона до 0,5 мг/кг/сутки + циклофосфамид 15 мг/кг в/в – ежемесячные пульс-дозы – 6-9 мес., далее в урежающем режиме
- **2 схема** (при неэффективности 1-й): преднизолон 0,5 мг/кг/сутки + циклоспорин А 5-10 мг/кг/сутки.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

1. Режим

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

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

2. Диета

- свободный прием воды (при отсутствии отеков)
- ограничение натрия при АГ и отеках
- ограничение белка до 0,6–0,8 г/кг/сут при нефротическом синдроме
- ограничение белка и жиров в диете

Схема антигипертензивной терапии

- **Протеинурия <1 г/сут**
- **Целевой уровень АД ≤ 130/80**

- **Протеинурия >1 г/сут**
- **Целевой уровень АД ≤ 125/75**

- **Мероприятия**
  - Ограничение потребления NaCl
  - Диуретики
  - Ингибиторы АПФ
  - Бета-блокаторы
  - Блокаторы кальциевых каналов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА!)

- **Глюкокортикоиды** – *преднизолон, метилпреднизолон*
- **Цитостатики** – *циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и др.*
- **Антиагреганты** – *дипиридамол, аспирин*
- **Антикоагулянты** – *гепарин (простой и фракционированный)*
- **Ингибиторы АПФ –** *эналаприл, фозиноприл и др.*
- **Гипохолестеринемические средства –** *симвастатин и др.*