

# Хронический гломерулонефрит

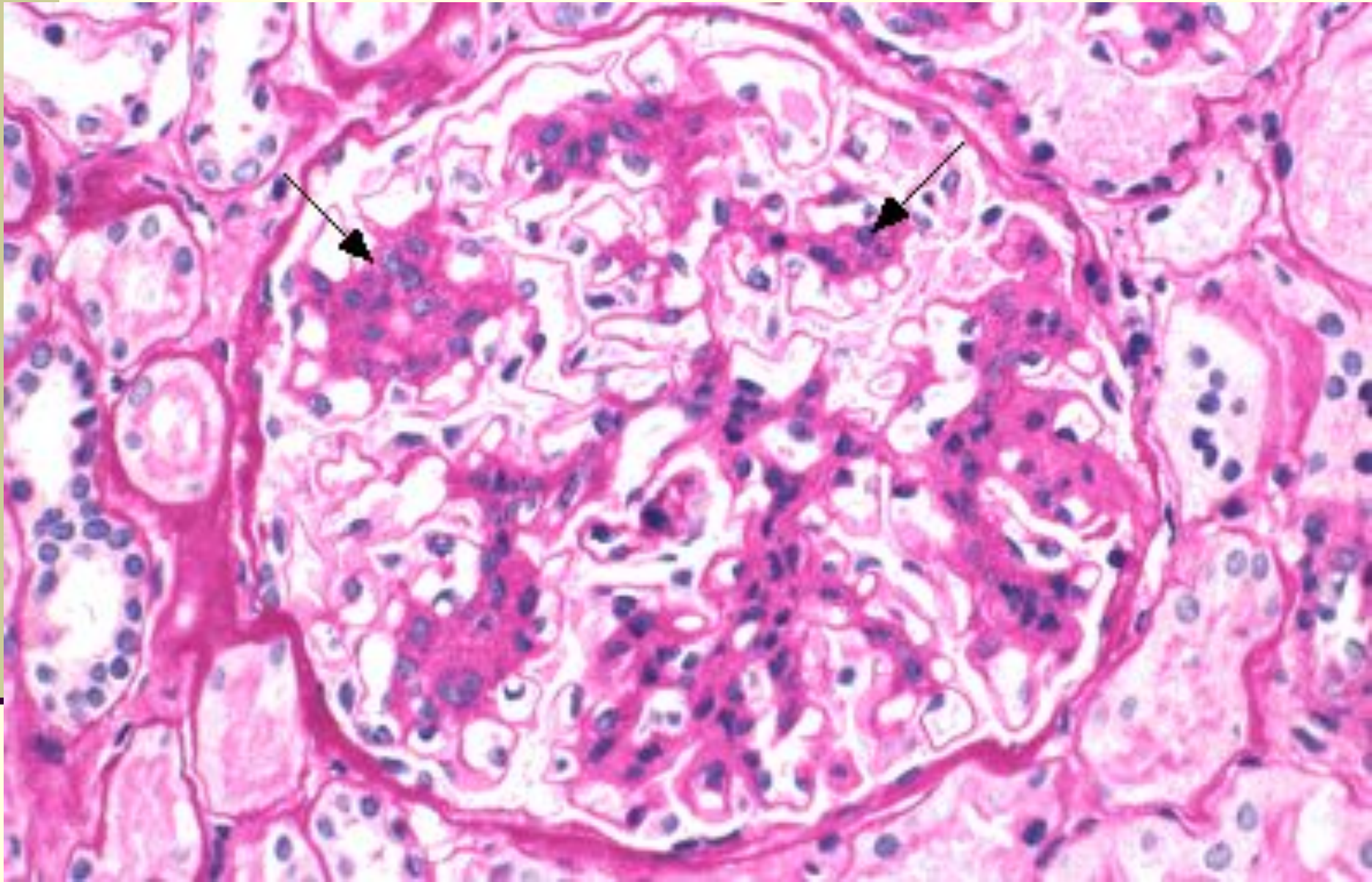
Классификация, этиология, патогенез,  
клиника, лечение, прогноз.

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

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

# Мезангиопролиферативный гломерулонефрит





**Мезангиопролиферативный гломерулонефрит**

# 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.

# 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

# Патогенез IgA нефропатии

- Избыточное поступление антигенов к слизистым
- Избыточная проницаемость слизистых для антигенов
- Избыточный (дисрегуляторный) антительный ответ на антигены, контактирующие со слизистыми
- Избыточное гломерулярное отложение из-за структурных нарушений в IgA (анормальное гликозилирование - снижение галактозы, стимулирующее полимеризацию IgA в циркуляции)
- Снижение клиренса аномального IgA из-за нарушения связи с рецепторами и/или из-за увеличенной его афинности к мезангиальному матриксу
- Не исключается некоторая роль комплемента

# **IgA-нефропатия проявляется большим спектром морфологических изменений**

---

- 1) Нормальные или почти нормальные клубочки**
- 2) Очаговая/сегментарная мезангиальная пролиферация**
- 3) Диффузная мезангиальная пролиферация**



# 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%

# Диагностика IgA нефропатии

---

- Концентрация IgA в сыворотке 3,15 г/л является диагностическим критерием IgA нефропатии

*Tomino et al., J Clin Lab Anal 2000, 14:220-223*

- Диагноз IgA нефропатии требует выполнения диагностической нефробиопсии
- Микрогематурия с протеинурией  $< 1$  г/сут может рассматриваться как «неопасный» мочево́й синдром
- Нефробиопсия, как правило, выполняется при стабильной протеинурии более 1 г/сут.

# 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*

# Факторы плохого прогноза при IgA нефропатии

---

- артериальная гипертензия
- протеинурия
- гипертриглицеридемия
- гиперурикемия

# Прогноз IgA нефропатии

---

- **Признаки плохого прогноза**
  - артериальная гипертензия
  - семейный характер артериальной гипертензии
  - креатинин плазмы  $> 0,120$  ммоль/л
  - высокий холестерин
  - протеинурия  $> 1$  г/сут
  - поздние гистологические стадии

*167 больных, средний срок наблюдения 7,5 г.  
Philip K.T. Li et al., NDT 2002, 17:64-69 (Hong Kong, China)*

# 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.

# Алгоритм выбора терапии IgA-нефропатии

**ПРОТЕИНУРИЯ**

**< 1 г/сут**

**Наблюдение**

**1 - 3 г/сут**

**СКФ > 70 мл**

**Наблюдение**

**Почечная  
недостаточность**

**Рыбий жир**

**> 3 г/сут**

**СКФ >70 мл**

**Преднизолон**

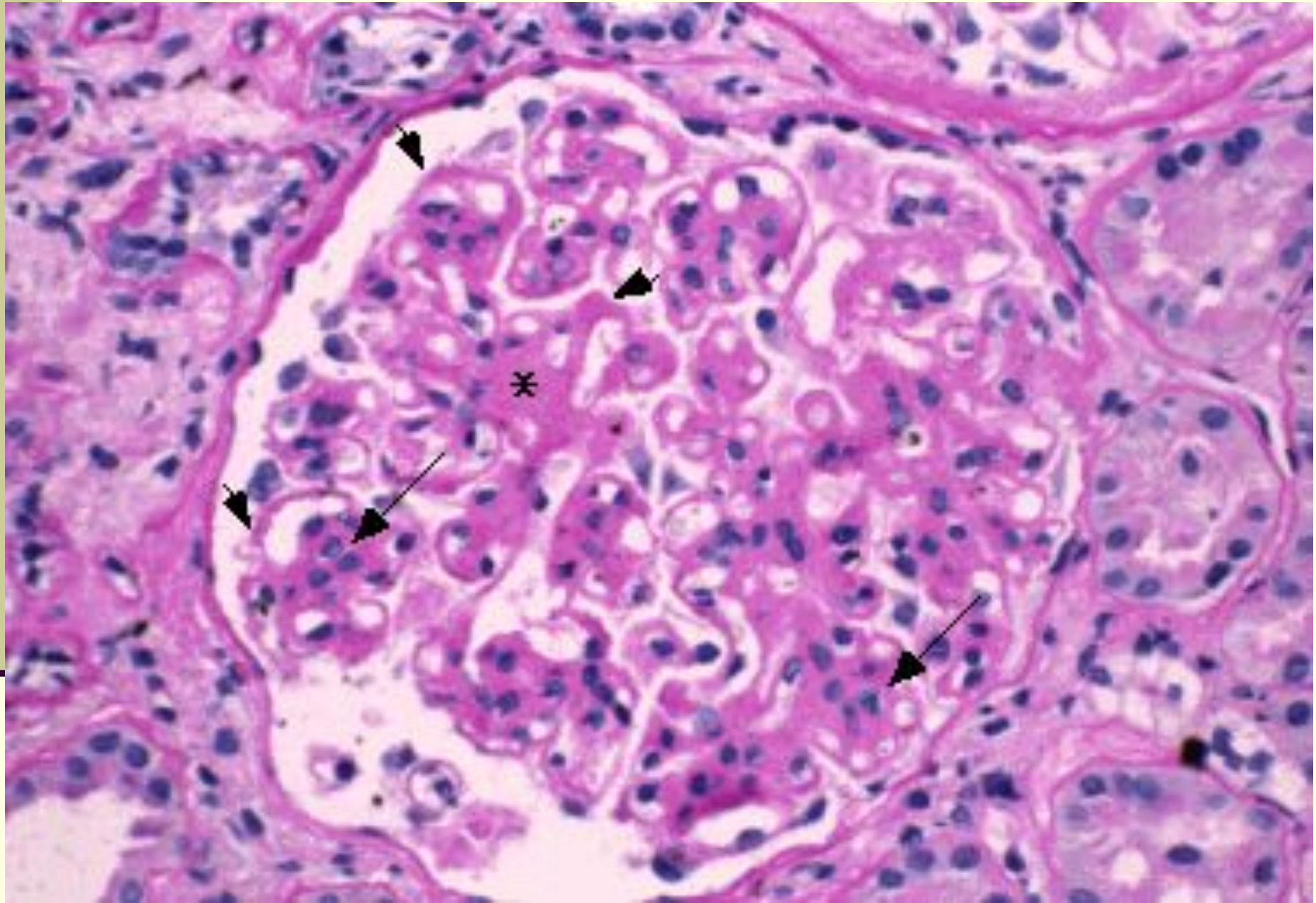
**СКФ <70 мл**

**Рыбий  
жир**

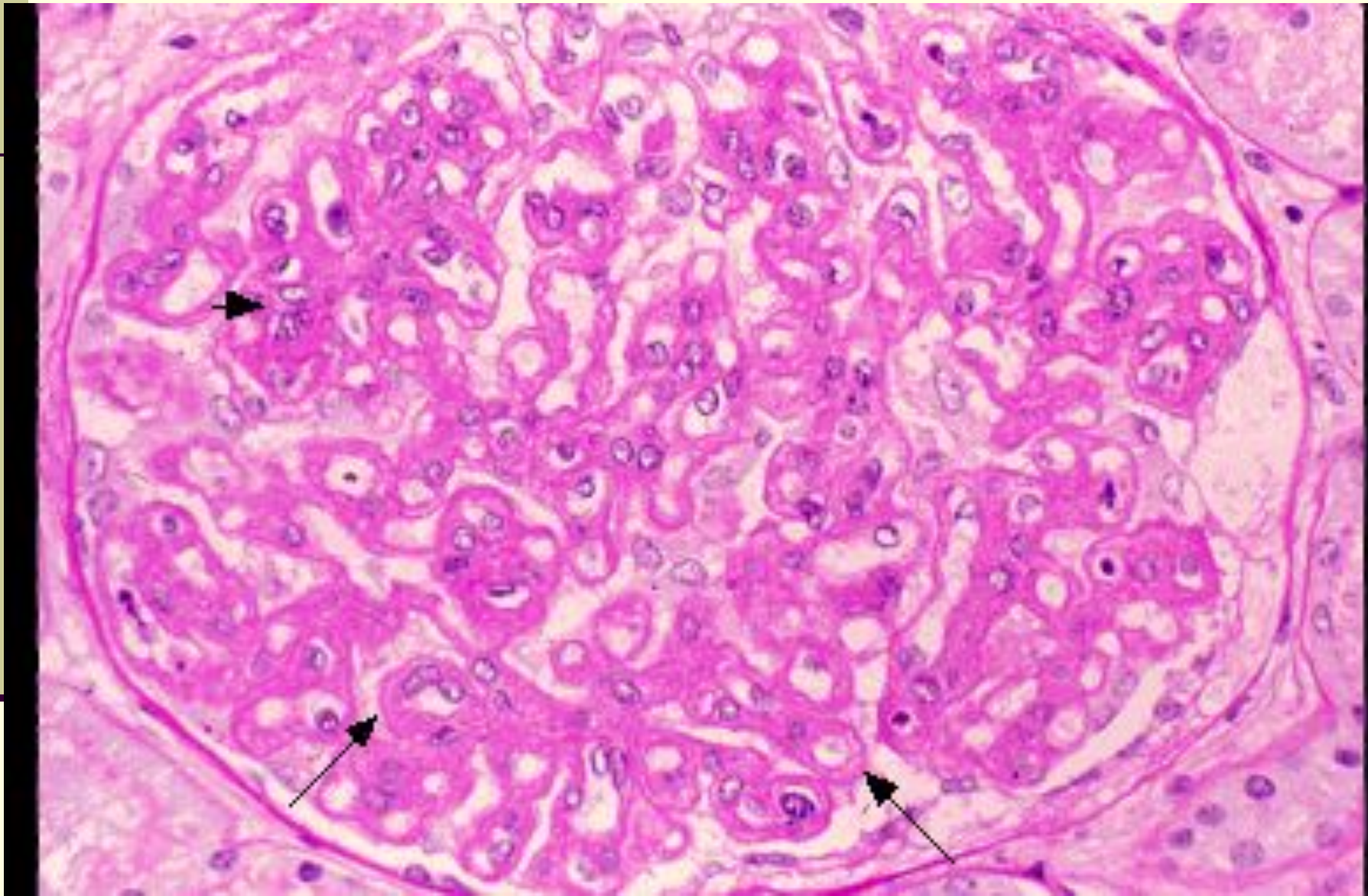
# **Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит**

**(мезангио-капиллярный,  
лобулярный гломерулонефрит)**





Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит



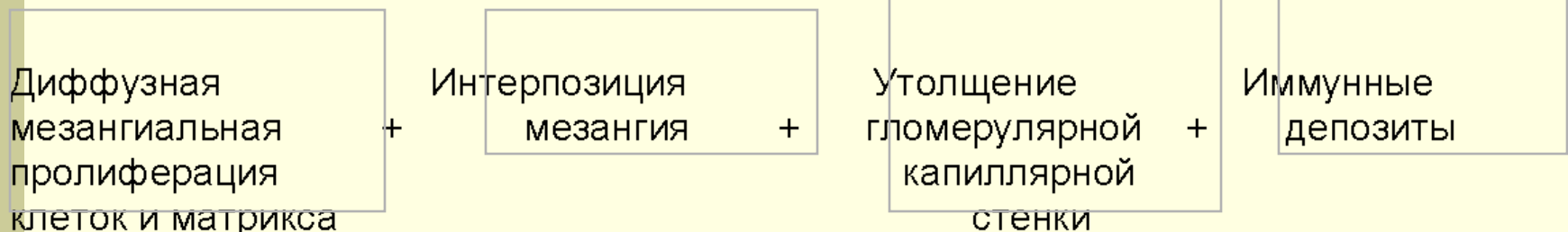
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит

# 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)

# МЕМБРАНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ЛЕЧЕНИЕ

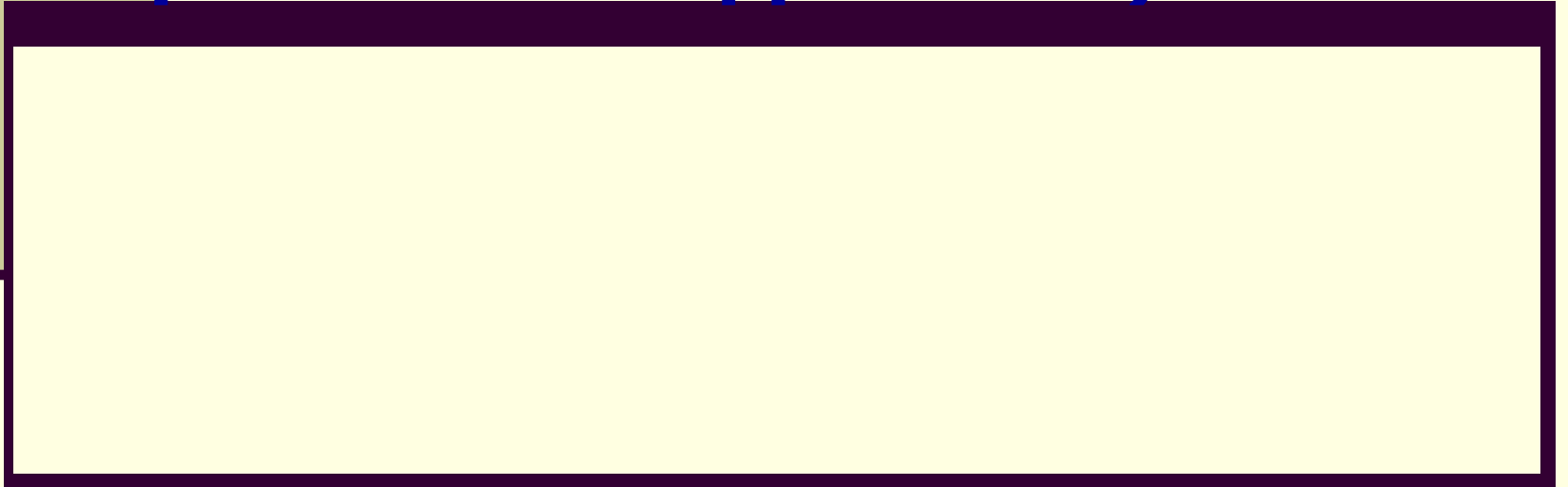
- **Кортикостероиды** – имеют эффект в дебюте клинических проявлений, у детей, при МПГН I типа. Пульс-терапия №3, далее в полной дозе 6–12 мес., поддерживающая доза 20 мг/ч. день в течение 3–4–10 лет. Эффект такой терапии у взрослых не изучен.
- **Антитромбоцитарные средства** – аспирин 1 г/сут + курантил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

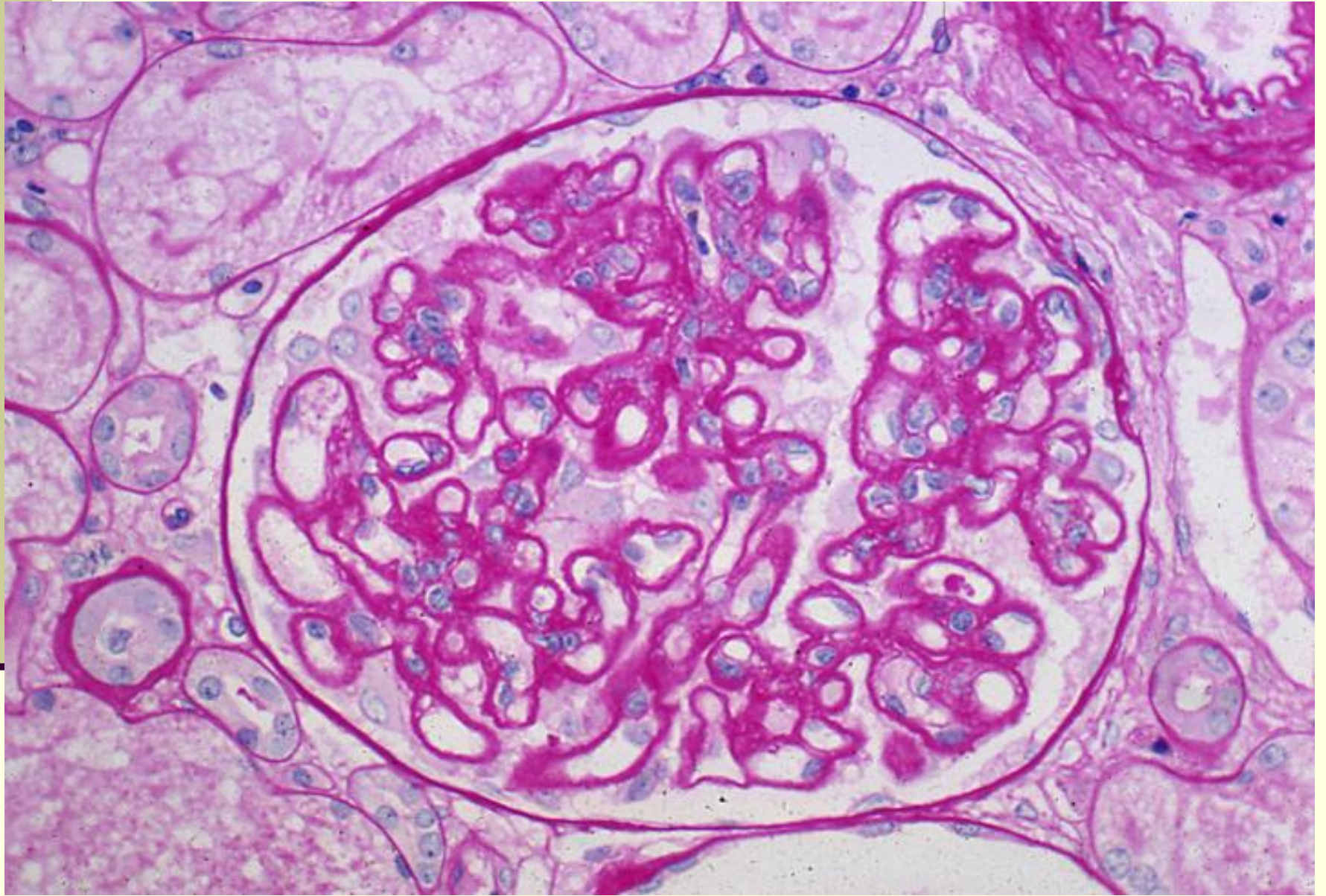
# Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит: стратегия лечения

- 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

# **МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

**(мембранозная нефропатия)**





# МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- Синонимы:**
- мембранозная нефропатия
  - мембранозная гломерулонефропатия
  - гломерулонефрит с субэпителиальными депозитами
  - экстрамембранозный нефрит

## Морфологический критерий

субэпителиальные отложения  
иммунных комплексов

+

мембранозная  
трансформация

## Гистологические стадии:

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

## Морфологический признак активности

- мелкие субэпителиальные депозиты



# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

---

- **I. Идиопатическая (первичная)**
- **II. Вторичная**
  - **A. 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

# ИТАЛЬЯНСКАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

---

- 1 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3  
преднизолон 30 мг/сут
- 2 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг
- 3 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3  
преднизолон 30 мг/сут
- 4 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг
- 5 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3  
преднизолон 30 мг/сут
- 6 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг

# **ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ**

**(ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ)**

## **ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ**

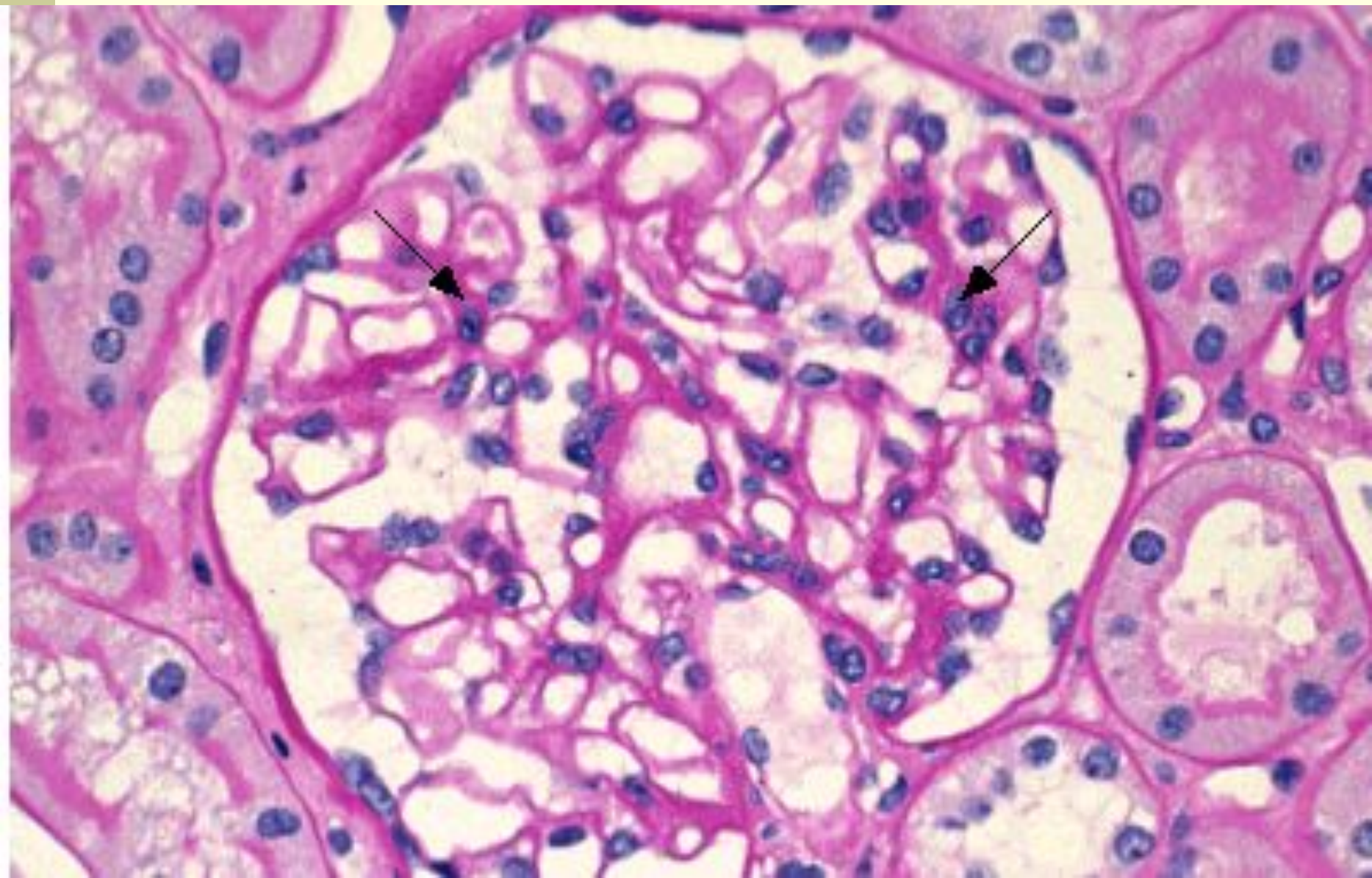
**Синонимы:** –  
–гломерулонефрит с минимальными изменениями  
минимальные изменения  
нефротический синдром с минимальными изменениями  
болезнь малых отростков подоцитов

**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



# КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

---

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



# **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТА 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 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

# 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).**

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

---

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

# **ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ**

**(ОЧАГОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ)**

# Классификация фокального сегментарного гломерулосклероза

- **Первичный (идиопатический) ФСГС, иногда семейный - самостоятельное заболевание**
  - морфологические варианты: классический, *tip lesion*, коллаптоидный
- **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

# 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.

# 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..