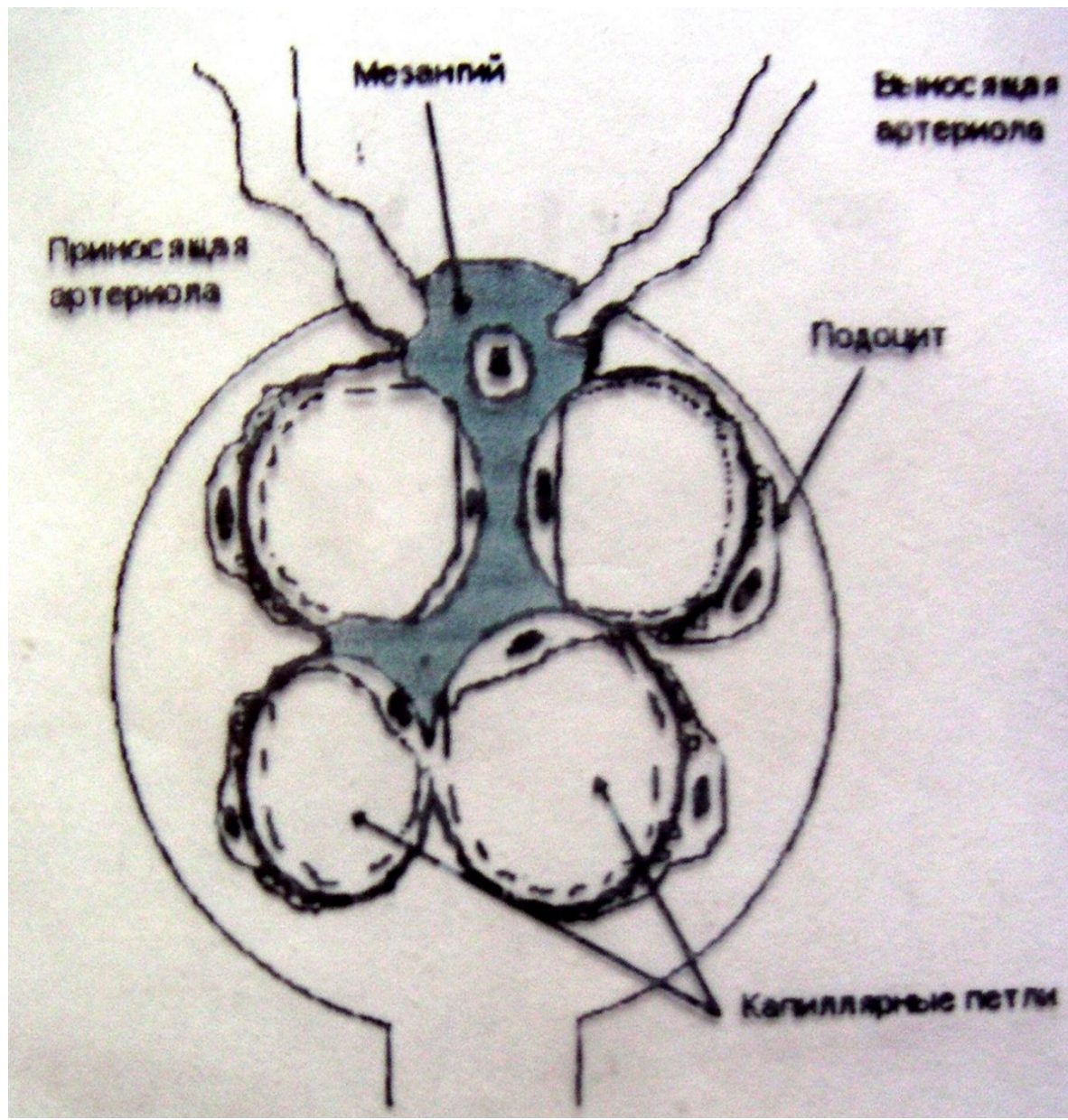
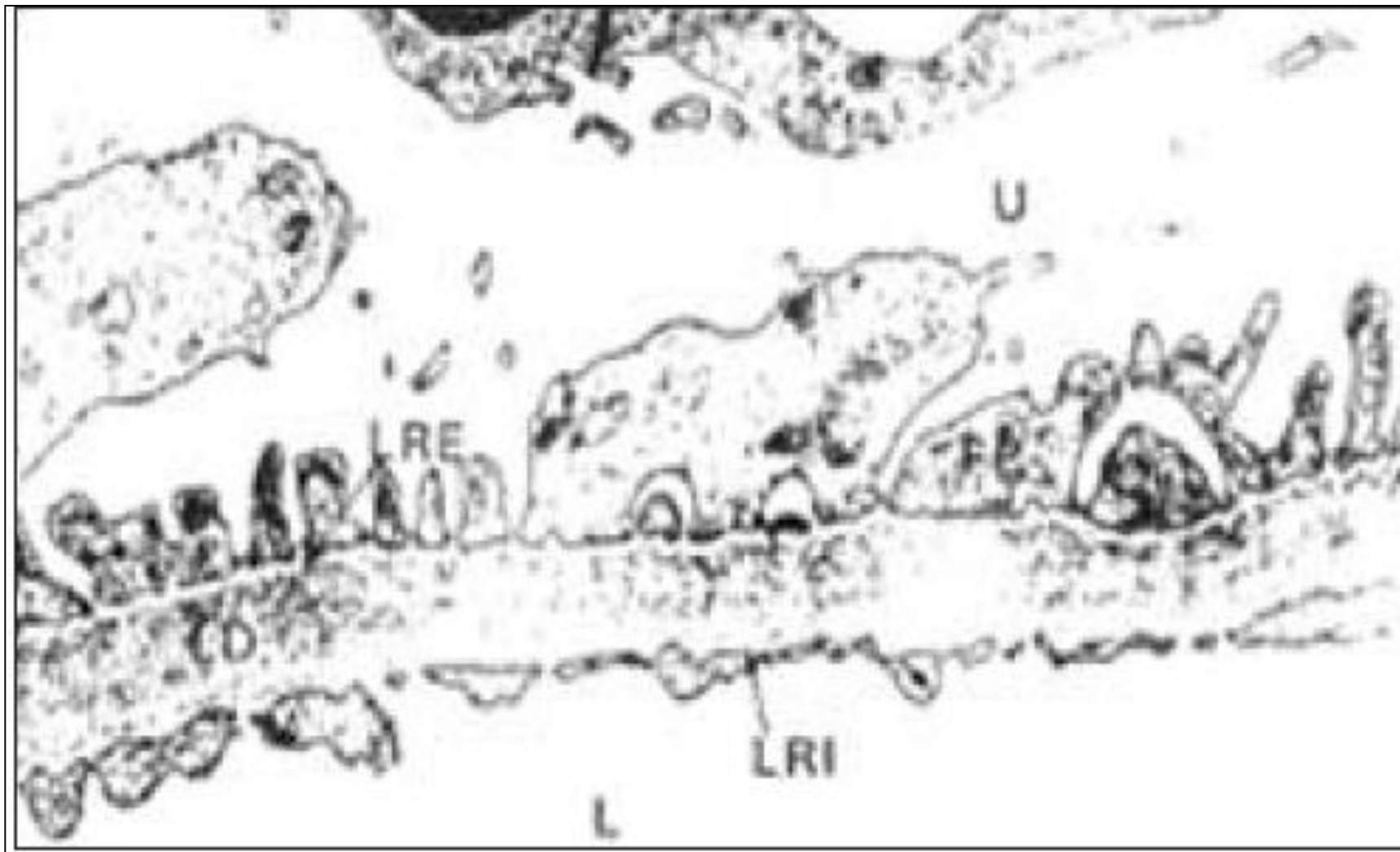


**Гломерулонефриты -
группа воспалительных
поражений клубочков
почек, обусловленных
иммунопатологическими
механизмами.**



Строение гломерулярной мембраны



Базальная мембрана

- **Заряд селективный барьер:** отрицательный заряд отталкивает отрицательно заряженные молекулы (альбумины)

- **Размер-селективный барьер:**

Клиренс =1 для молекул до 1,4 нм (инсулин, лизоцим, β 2-микроглобулин, рибонуклеаза, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, гемоглобин, миоглобин)

Клиренс =0 для молекул более 4,2 нм

Этиология ГН

1. Первичные (идиопатические)

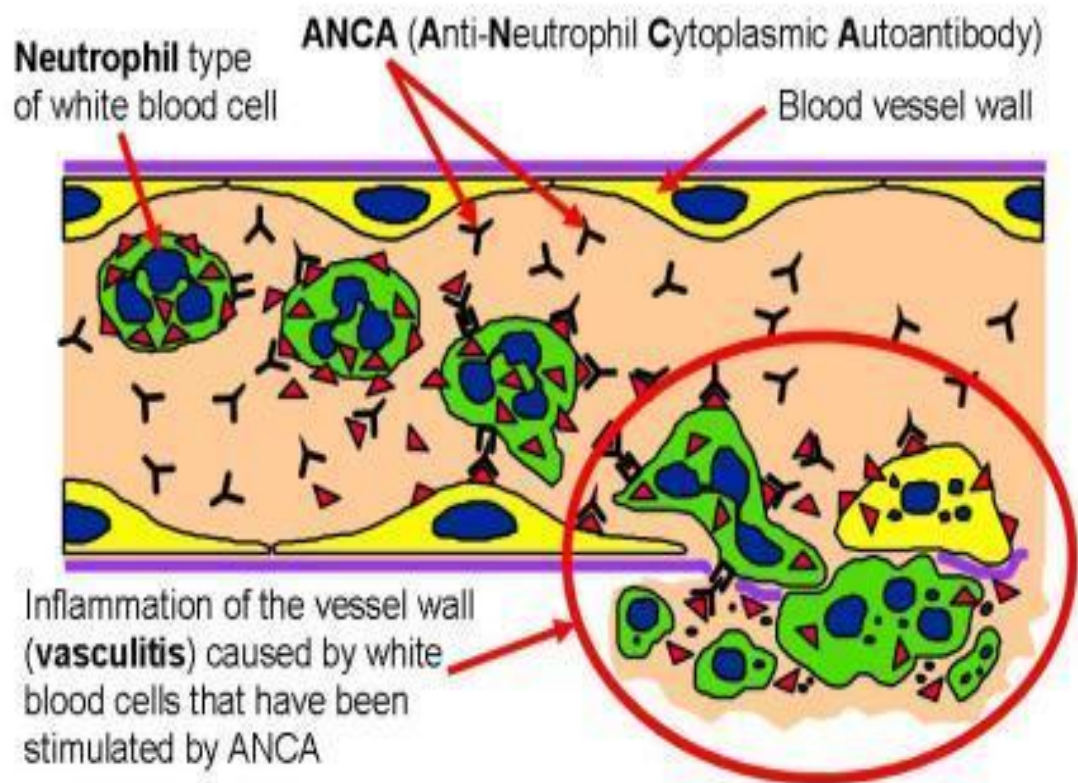
2. Вторичные:

- *Инфекционные (бактериальные, вирусные, паразитарные),*
- *При аутоиммунных системных заболеваниях и васкулитах (СКВ, ССД, ревматоидный артрит, микроскопический полиартериит, синдром Гудпасчура, синдром Вегенера, геморрагические васкулиты и другие),*
- *Экзогенные (лекарства, вакцины, наркотики, яды насекомых)*
- **Паранеопластические**

Патогенез иммунного воспаления клубочков:

- Иммунно-комплексное **80%**
- АТ к базальной мембране **5%**
- Прямая активация компонента –
менее **5%**
- Антинейтрофильные
цитоплазматические АТ **<10%**
- Клеточно опосредованное
воспаление - реакция ГЧЗТ

Патогенез АНЦА-ассоциированных ГН

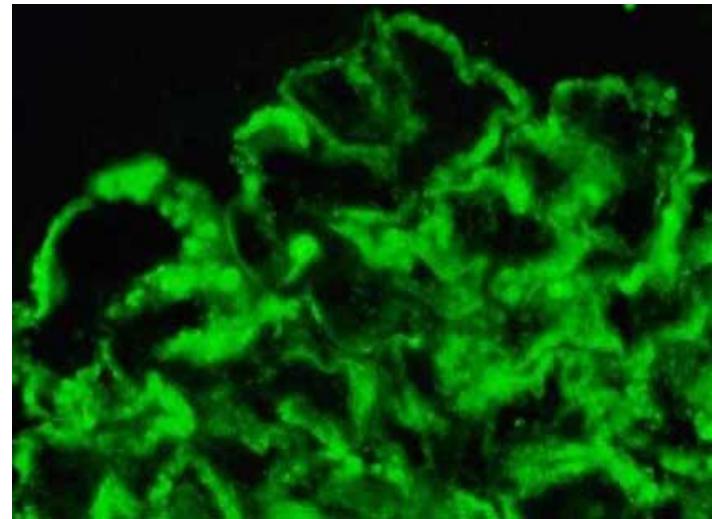
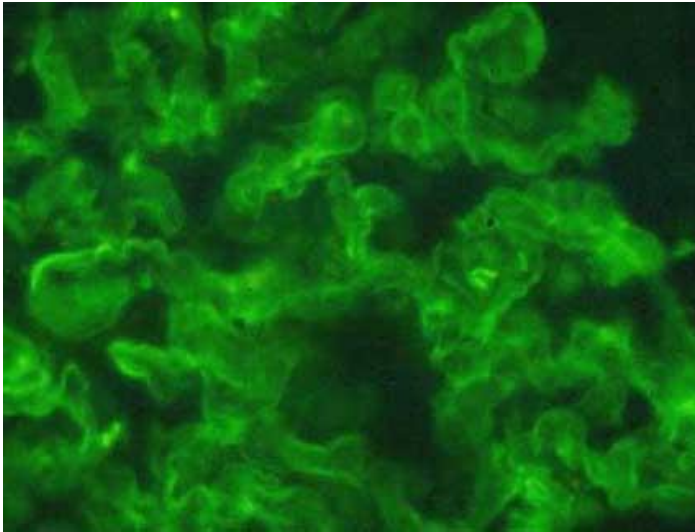


- **АНЦА активируют нейтрофилы, которые освобождают медиаторы воспаления и повреждают клетки эндотелия**

Методы определения иммунных механизмов повреждения клубочков:

- **Иммунологические показатели крови** (ЦИК, АТ к базальной мембране, АТ к цитоплазме нейтрофилов, С3-нефритический фактор, комплимент)
- **Имунофлюоресцентный анализ Ig G и С3 в биоптатах почек**

Типы иммунофлюоресцентного свечения IgG при ГН



- **Линейное**

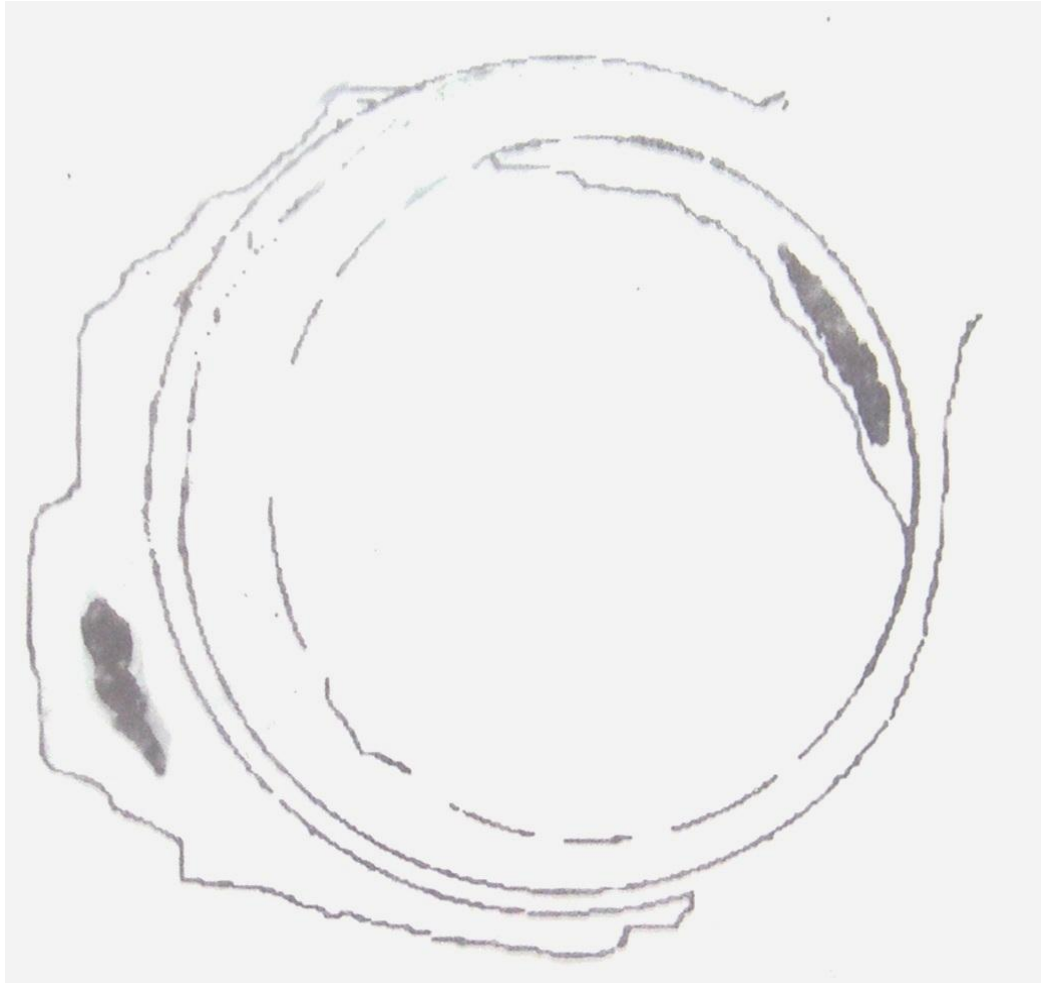
- **Гранулярное**

- **“Малоиммунное”**

Морфологические варианты ГН

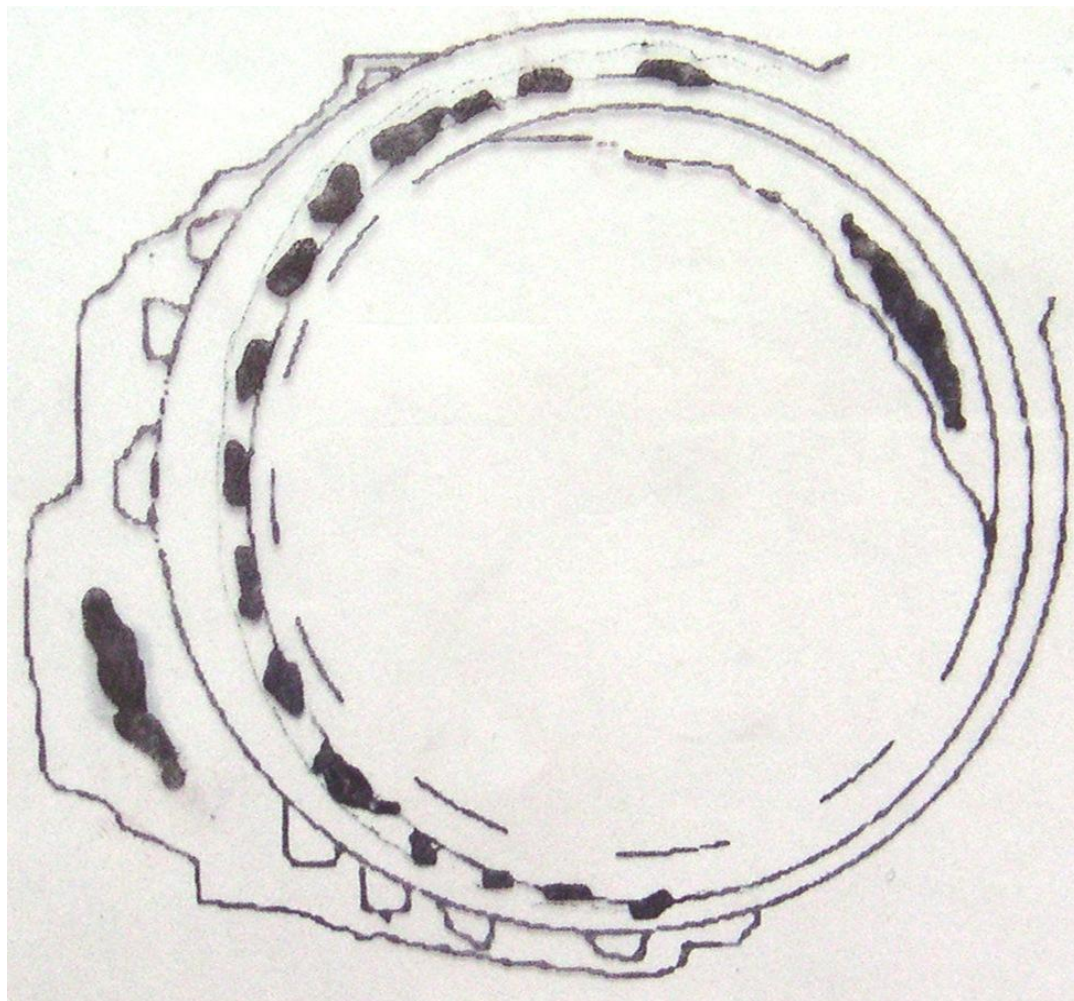
- ГН «минимальных изменений»
- Мембранозный ГН
- Фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз
- Мезангио-пролиферативный ГН
- Мембранозно-пролиферативный ГН
- Диффузный интракапиллярный экссудативно-пролиферативный ГН
- Экстракапиллярный пролиферативный ГН
- Фибропластический ГН (тотальный гломерулосклероз)

Гломерулонефрит минимальных изменений



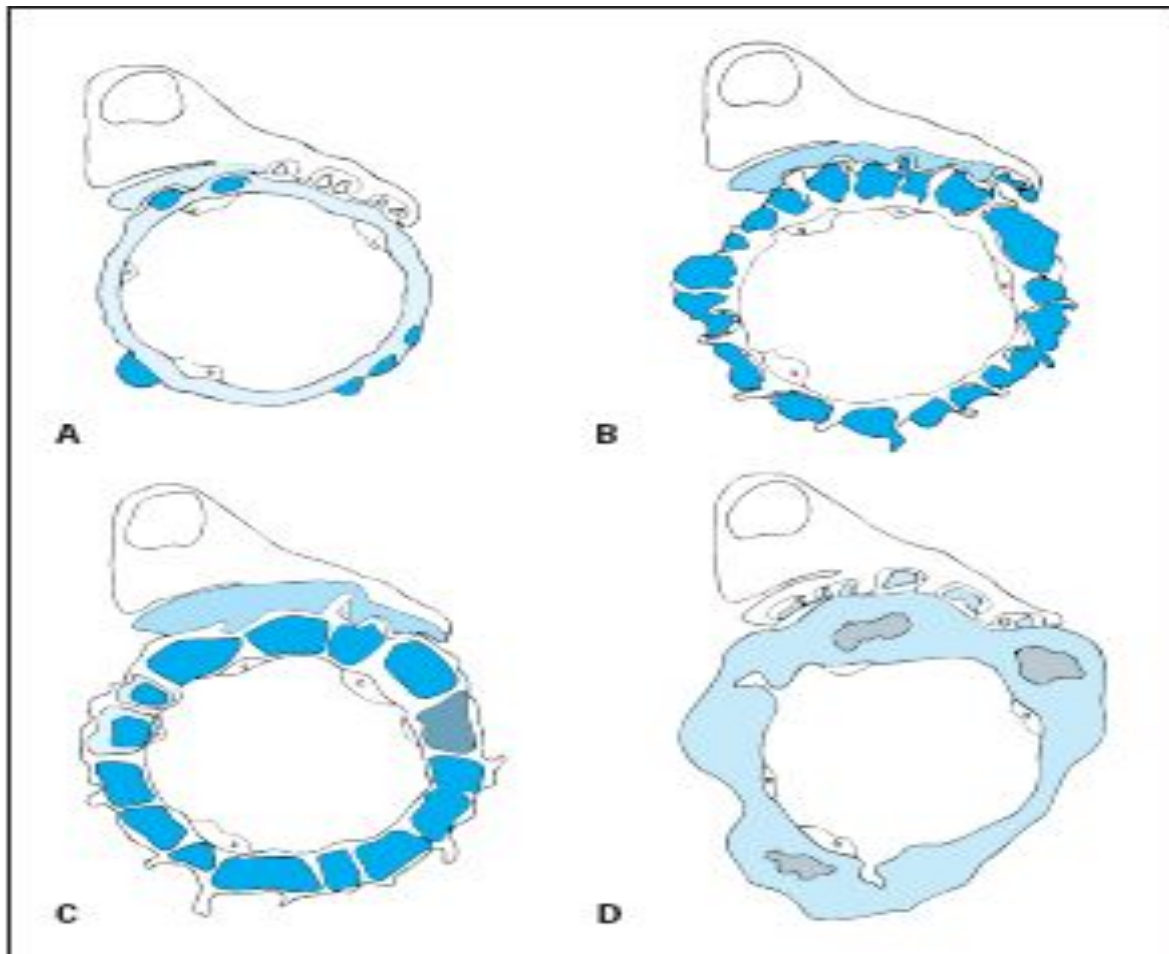
- Сращение отростков ножек подоцитов

Мембранозный гломерулонефрит

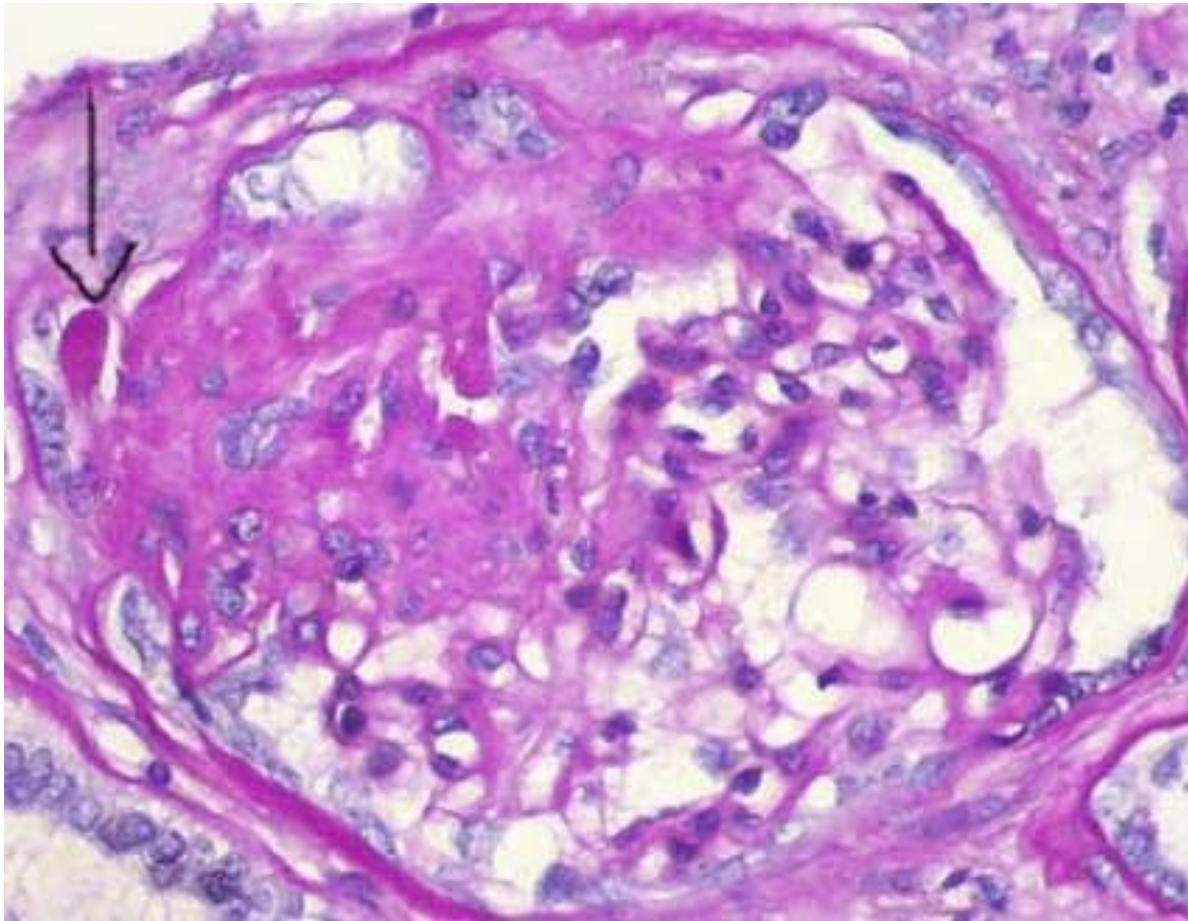


Надмембранозные
отложения,
разделенные
выступами
базальной
мембраны

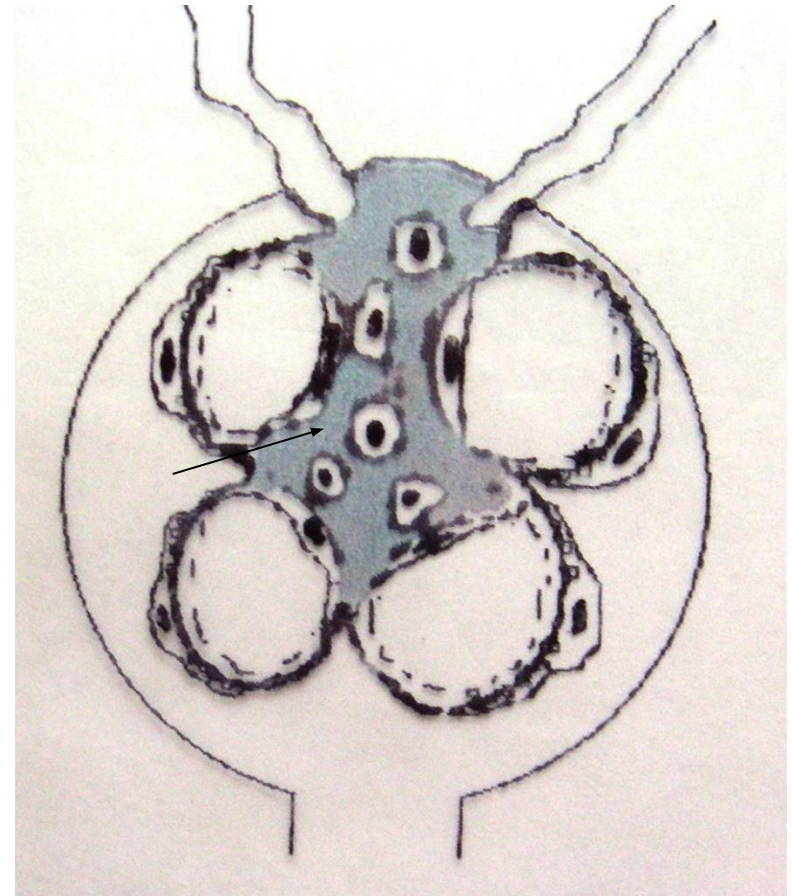
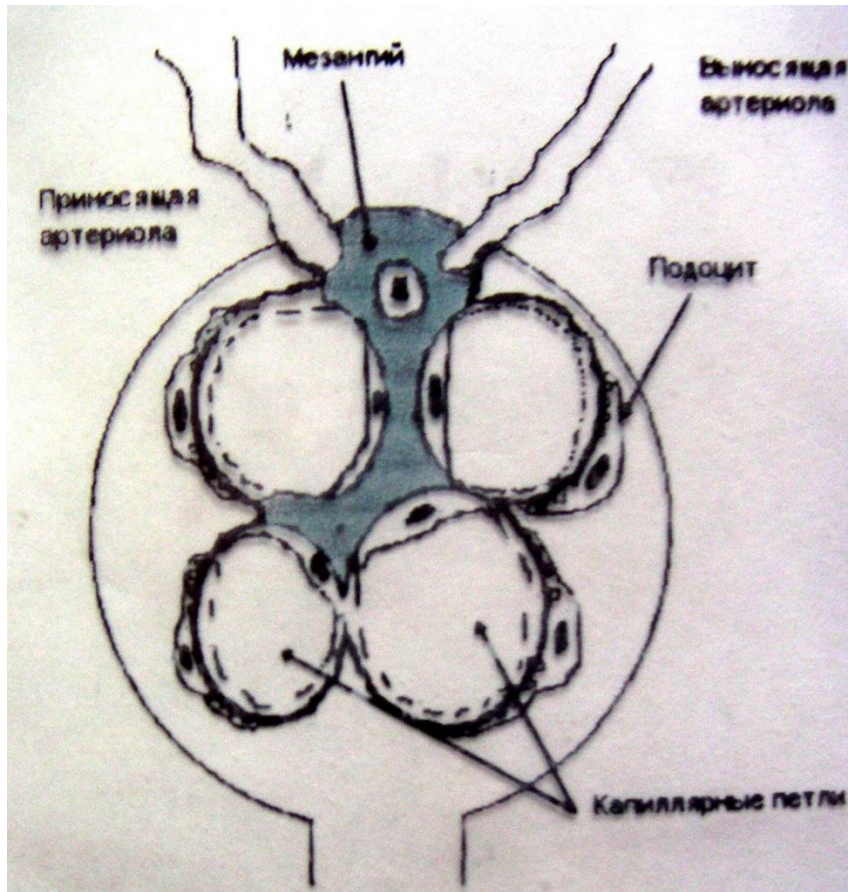
Эволюция отложений при мембранозном ГН



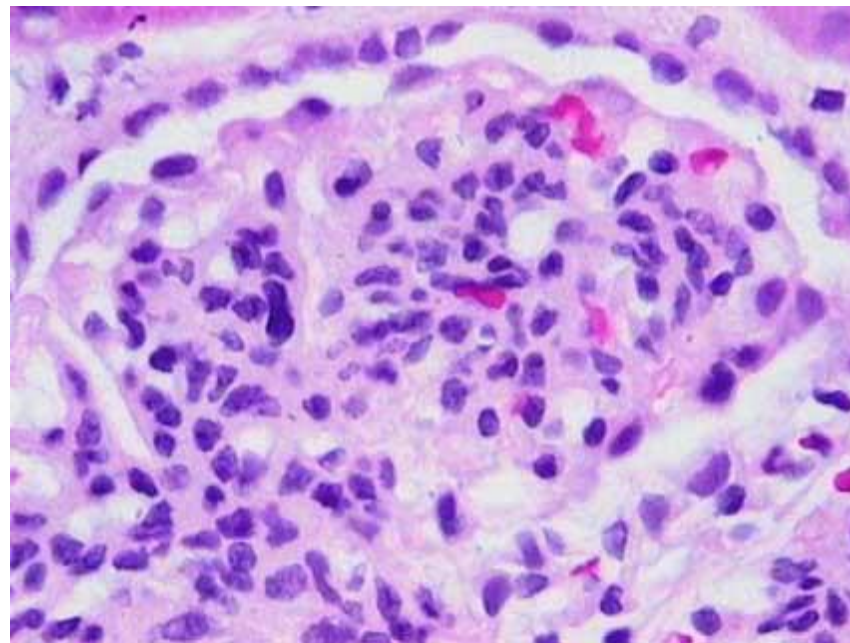
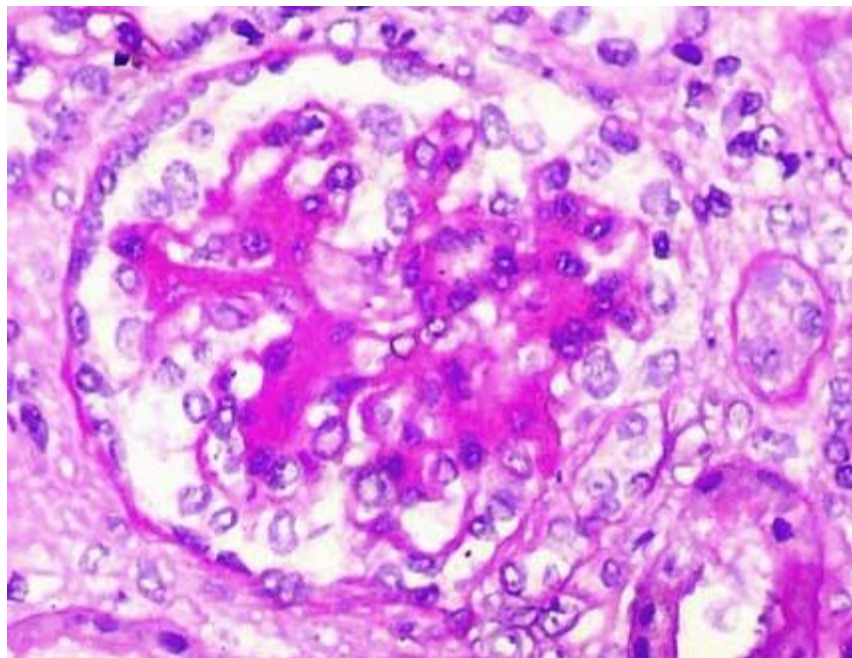
Фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз



Мезангиопролиферативный ГН: увеличение клеточности и расширение мезангия

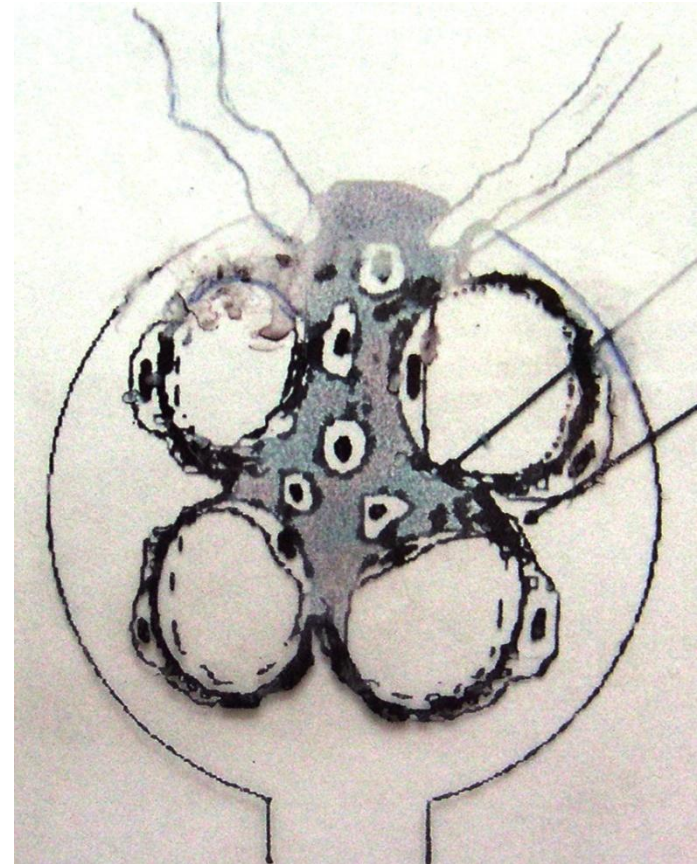
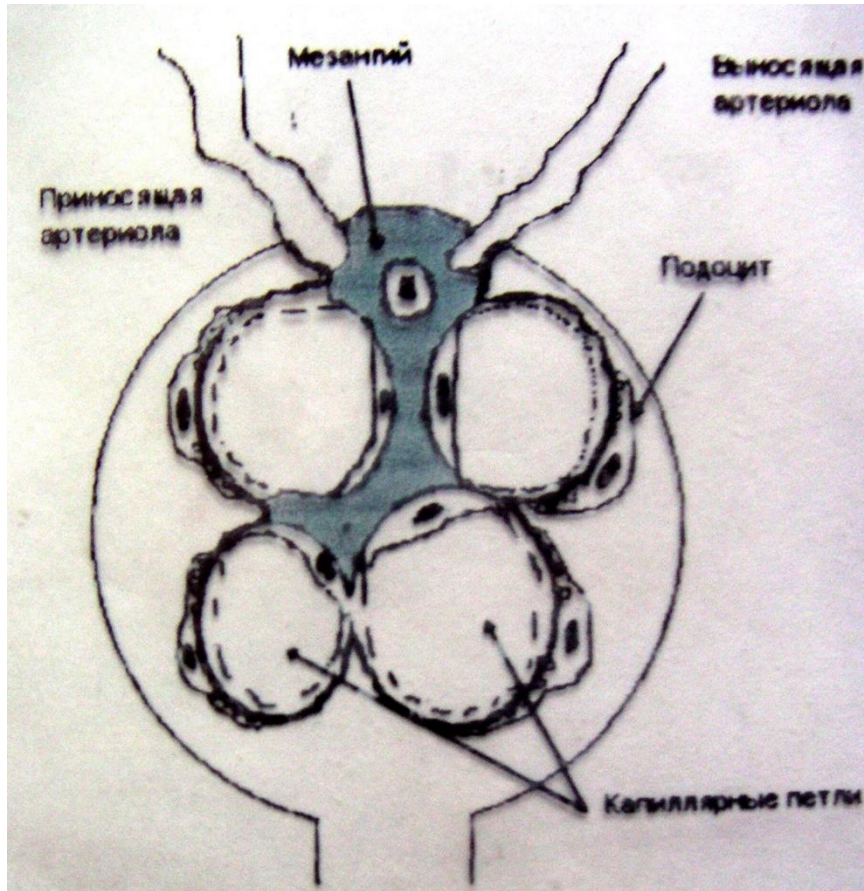


Мезангио-пролиферативный ГН

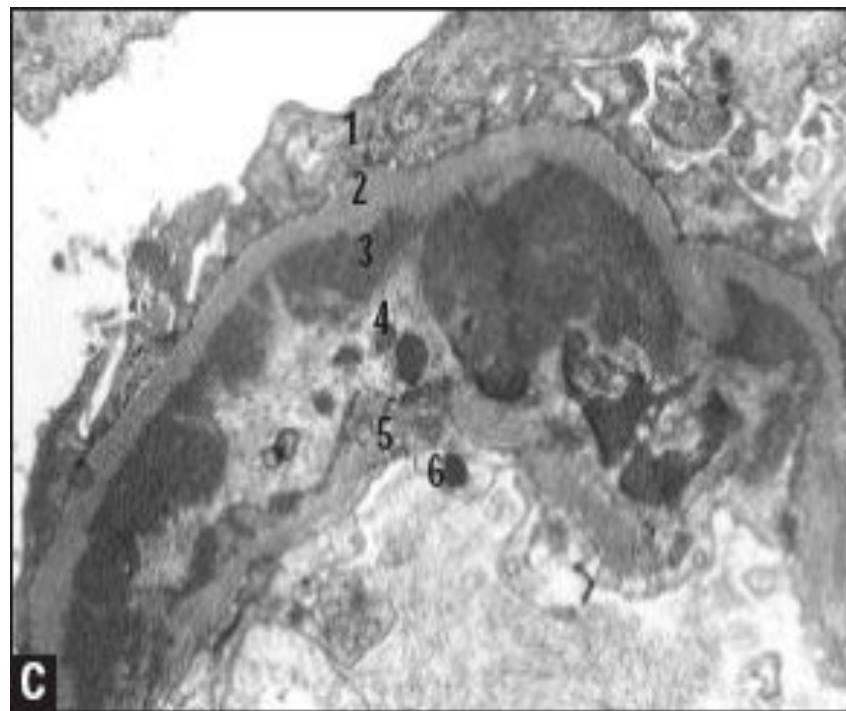
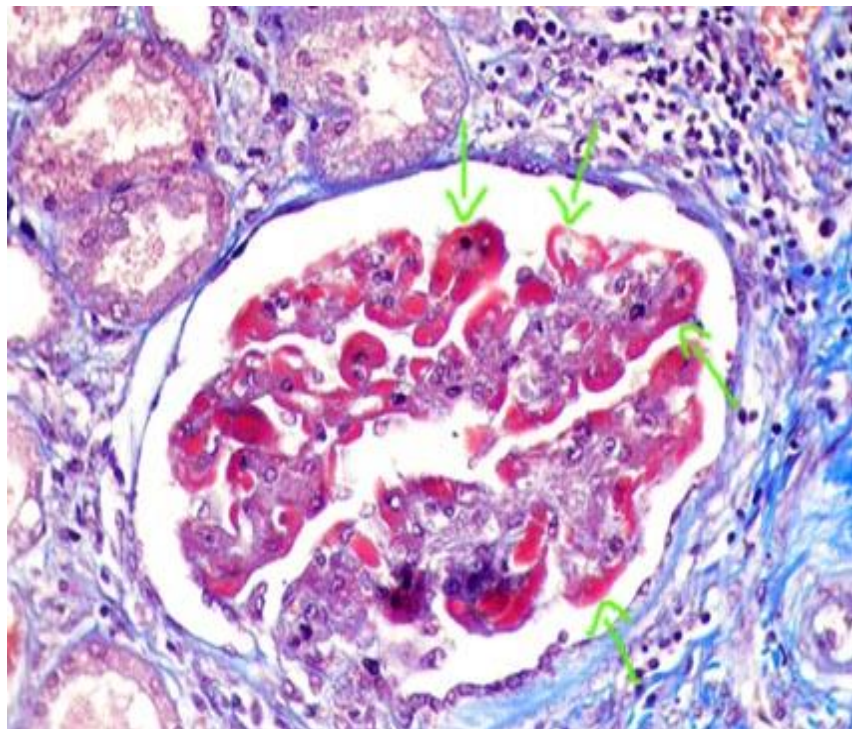


Мембранозно-пролиферативный ГН:

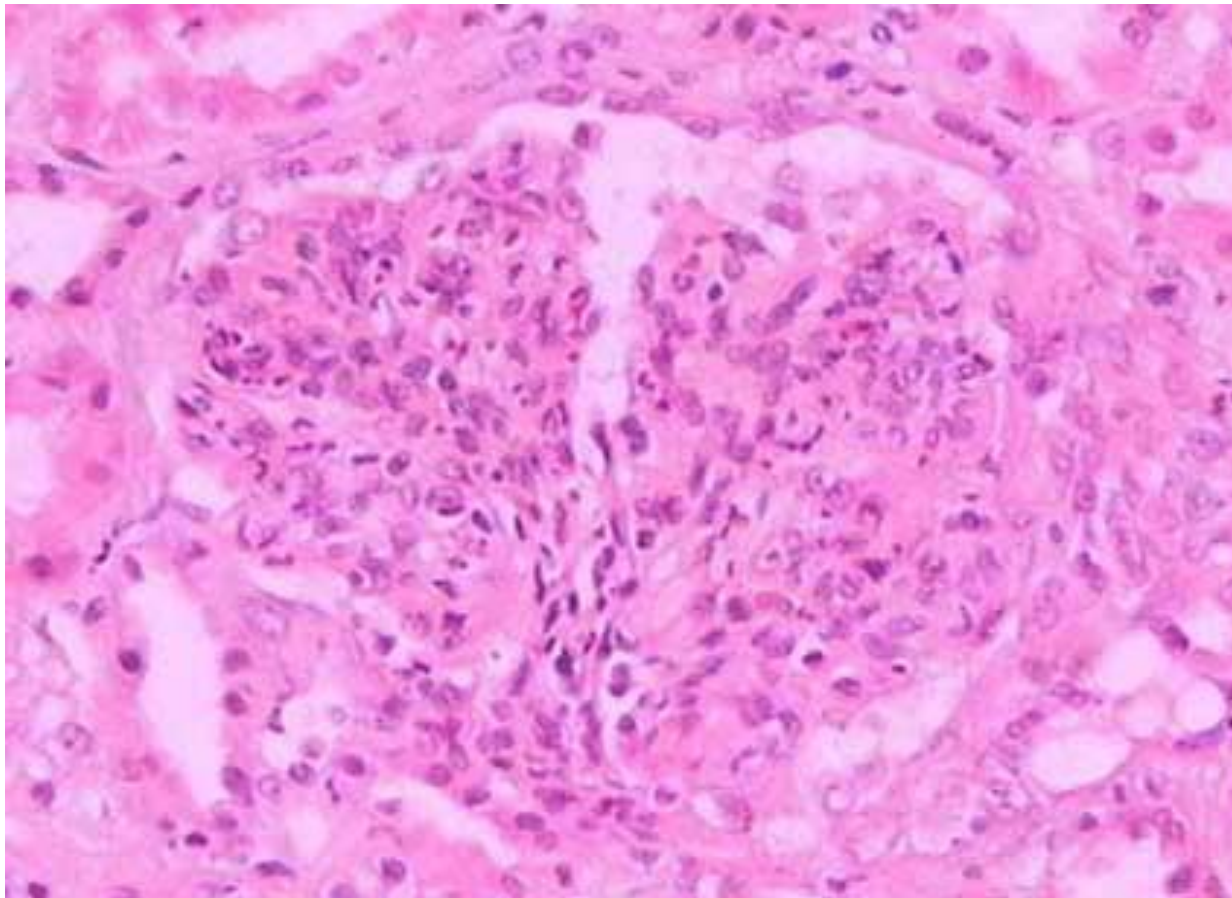
- утолщение базальной мембраны
- расширение и увеличение клеточности мезангия



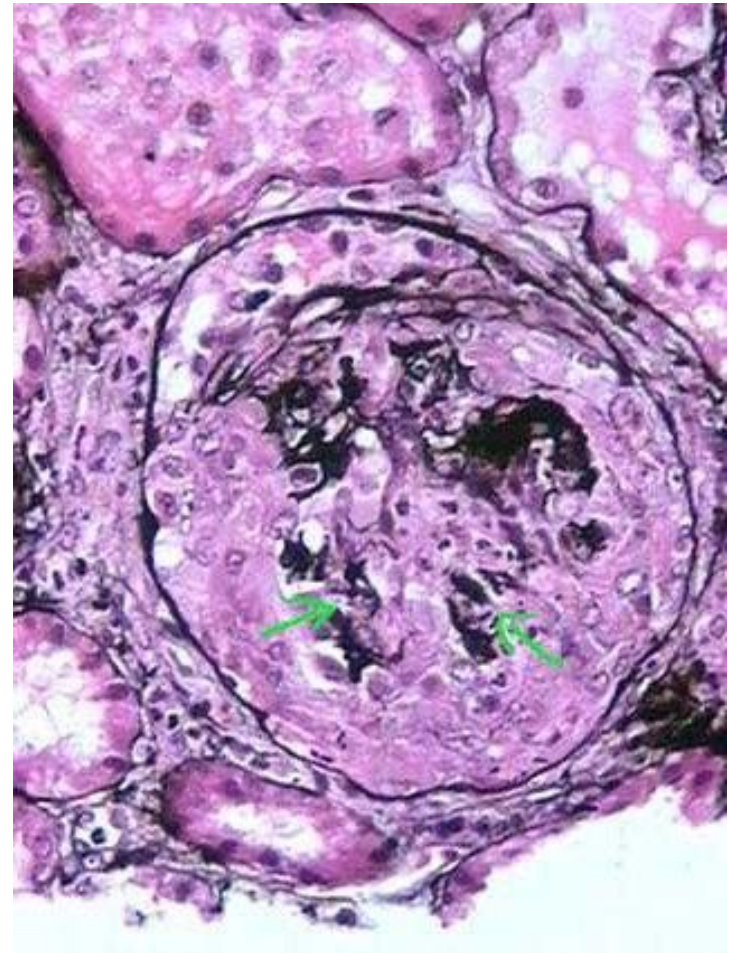
Мембранозно-пролиферативный ГН



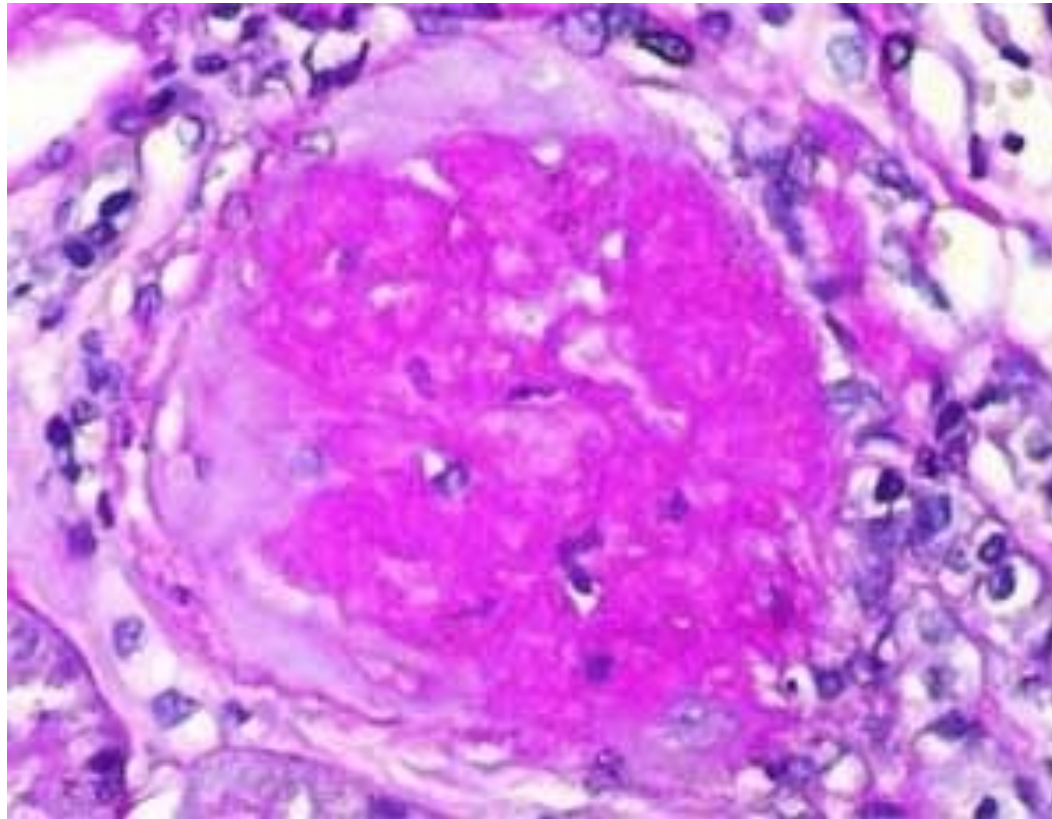
Диффузный интракапиллярный экссудативно-пролиферативный ГН



Экстракапиллярный пролиферативный ГН



Фибропластический ГН



Клиническая классификация ГН по МКБ 10:

- **Нефритический синдром** (острый – недели; подострый – месяцы; хронический – более года; неуточненный)
- **Нефротический синдром**
- **Рецидивирующая или устойчивая гематурия**
- **Изолированная протеинурия**

Нефритический синдром

Иммунно-воспалительное поражение клубочков

Повреждение и повышение проницаемости базальной мембраны

Умеренная протеинурия
Гематурия
Эритроцитарные цилиндры

Повреждение клубочка и снижение СКФ

Задержка натрия и жидкости:
Отеки
Артериальная гипертензия
± Азотемия

Facies nephritica



Острый нефритический синдром:

- **Нефритический синдром, развивающийся в течение нескольких дней и сохраняющийся до нескольких недель или месяцев**

Нефритогенные штаммы бета-гемолитического стрептококка группы А (имеющие M12, 18, 25, 49, 55 и реже другие антигены) вызывают **острый постстрептококковый ГН**

Патогенез постстрептококкового ГН

• **ЦИК**

- катионная цистеиновая протеаза – **пирогенный экзотоксин В** и катионная протеаза стрептококка - **глицералдегид-3-фосфат дегидрогеназа**, откладываются в клубочке; глицералдегид-3-фосфат дегидрогеназа связывается с плазмином и активирует комплемент по альтернативному пути (**уровень антител к протеазам повышен только при стрептококковой инфекции с ГН!!!!**)

Постстрептококковый ГН

- Латентный период 1-2 недели после ангины и 3-6 недель после кожных инфекций
- Острый нефритический синдром: **гематурия, отеки, гипертензия** ± олигурия
- ГН субклинический у 50-90%; при наличии клинических симптомов у 55% - 2 проявления, у 40% полная триада
- Олигурия у 10-15% больных, обычно проходит через 1-2 недели
- Нефротический синдром у 5-10%
- АСЛ-О повышен у 85-95%
- Морфология: диффузный интракапиллярный экссудативно-пролиферативный

Лечение острого постстрептококкового ГН

- **Диета** – бессолевая, ограничение жидкости (диурез+500 мл), умеренное ограничение белка в период олигурии
- Постельный режим
- **Лечение стрептококковой инфекции антибиотиками** (амоксциллин 0,5 г 4 раза в день или клацид 250 мг 2 раза в день) 7-10 дней
- ± Патогенетическое лечение: курантил 0,025 г 3-4 таблетки 3 раза в день (как дезагрегант) 2-3 недели; в редких тяжелых случаях преднизолон 30-40 мг внутрь коротким курсом (при наличии нефротического синдрома или атипичном течении)
- **Симптоматическое лечение**: диуретики, антигипертензивные препараты (при необходимости)

Быстро прогрессирующий нефритический синдром

- **Нефритический синдром, характеризующийся быстро прогрессирующим, как правило, необратимым снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% за срок менее трех месяцев**

Быстропрогрессирующий ГН

Этиология

- **Первичный идиопатический**
- **Ассоциированный с инфекцией (сепсис, инфекционный эндокардит, инфекция сосудистых шунтов)**
- **При системных васкулитах или системных аутоиммунных заболеваниях (грануломатоз Вегенера, синдром Гудпасчера, СКВ и др.)**
- **Паранеопластический**

Хронический нефритический синдром:

- **Постоянный или рецидивирующий нефритический синдром в течение многих лет с постепенным необратимым прогрессированием хронической болезни почек и развитием в финале почечной недостаточности**

Клинические варианты течения хронического ГН

- Латентный (изолированный мочево́й синдром без внепочечных проявлений)
- Гематурический
- Гипертензионный
- Отечный (возможно сочетание мочево́го с нефротическим синдромом)
- Смешанный

Основные клинические ситуации, позволяющие заподозрить хронический ГН

- 1. Стойкие изменения в анализах мочи**
- 2. Выявление необъяснимой анемии или повышение уровня креатинина**
- 3. Двустороннее уменьшение размеров почек при УЗИ**
- 4. Симптоматическая артериальная гипертензия**
- 5. Почечные отеки**
- 6. Обострение гломерулонефрита при острых инфекциях (фарингит)**

Прогноз при хронических гломерулонефритах в зависимости от морфологического варианта

- ГП минимальных изменений – сохранность функции почек через 5 лет – 95%;
- Мембранозный ГН - сохранность функции почек через 5 лет – 50-70%
- ФСГС - сохранность функции почек через 5 лет – 45 – 50%
- Мезангиопролиферативный - сохранность функции почек через 5 лет – 80%
- Мембранозно-пролиферативный - сохранность функции почек через 5 лет – 45 - 60%

Этапы диагностики при нефритическом синдроме

- Выявить **«активный осадок мочи»** и дифференцировать с другими гематуриями
- Оценить **остроту начала и длительность болезни** (острый, **быстро прогрессирующий** или хронический)
- При БПГН и ХГН определить **морфологический и патогенетический тип** (биопсия почек)

Этапы диагностики при нефритическом синдроме

Есть ли системные и общие симптомы или ГН первичный?

- Уточнить **этиологию** (связь с инфекцией - стрептококковый фарингит, пиодермия, недавняя лихорадка, боли в горле, гепатит, путешествие; суставные боли, клапанные пороки, наркомания)
- Выявить **системное заболевание** (внепочечные проявления, сыпь, лихорадка, ознобы, поты, артриты)

Оценить **тяжесть клинических проявлений** НС: выраженность отеков, уменьшение объема мочи, артериальная гипертензия

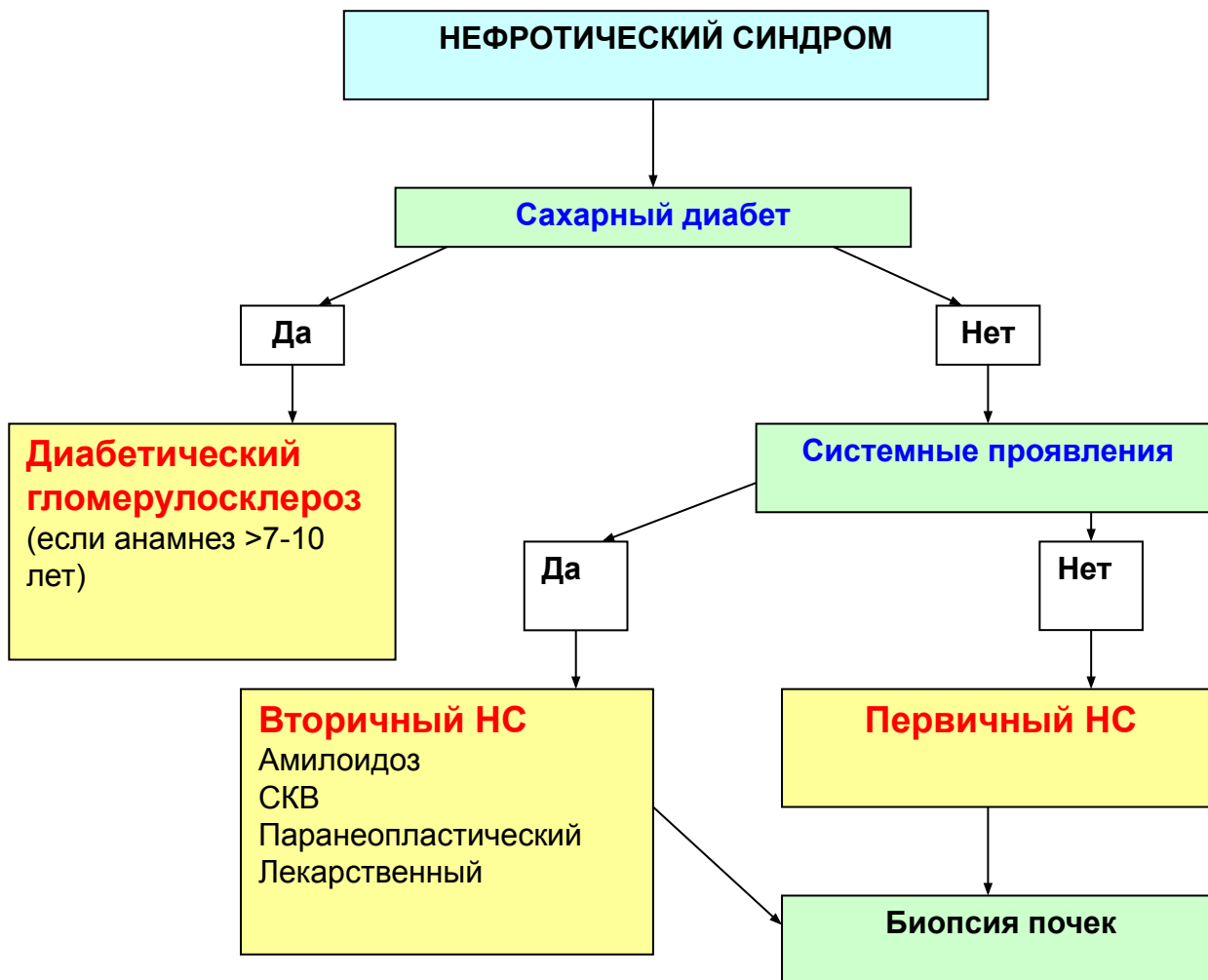
Оценить **последствия заболевания** (азотемия) и **осложнения**: есть ли никтурия, снижение аппетита, зуд, утомляемость, тошнота, носовые кровотечения, одышка, хрипы в легких, ЦВД, судороги.

Нефротический синдром (нефроз)

- **Массивная протеинурия** $>3,5$ г на $1,73$ м² в сутки (>2 г/м² или практически **$>3-3,5$ г/сутки**)
- **Гипоальбуминемия** <30 г/л (гипопротеинемия)
- **Отеки**
- **Гиперлипидемия**

Метаболические осложнения нефротического синдрома

- Гиперкоагуляция (тромбозы, тромбоэмболии)
- Белковая недостаточность
- Железодефицитная анемия
- Гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреозидизм
- Снижение уровня тироксина
- Снижение иммунитета (пневмонии, сепсис и др. инфекции)
- Изменение фармакокинетики лекарств



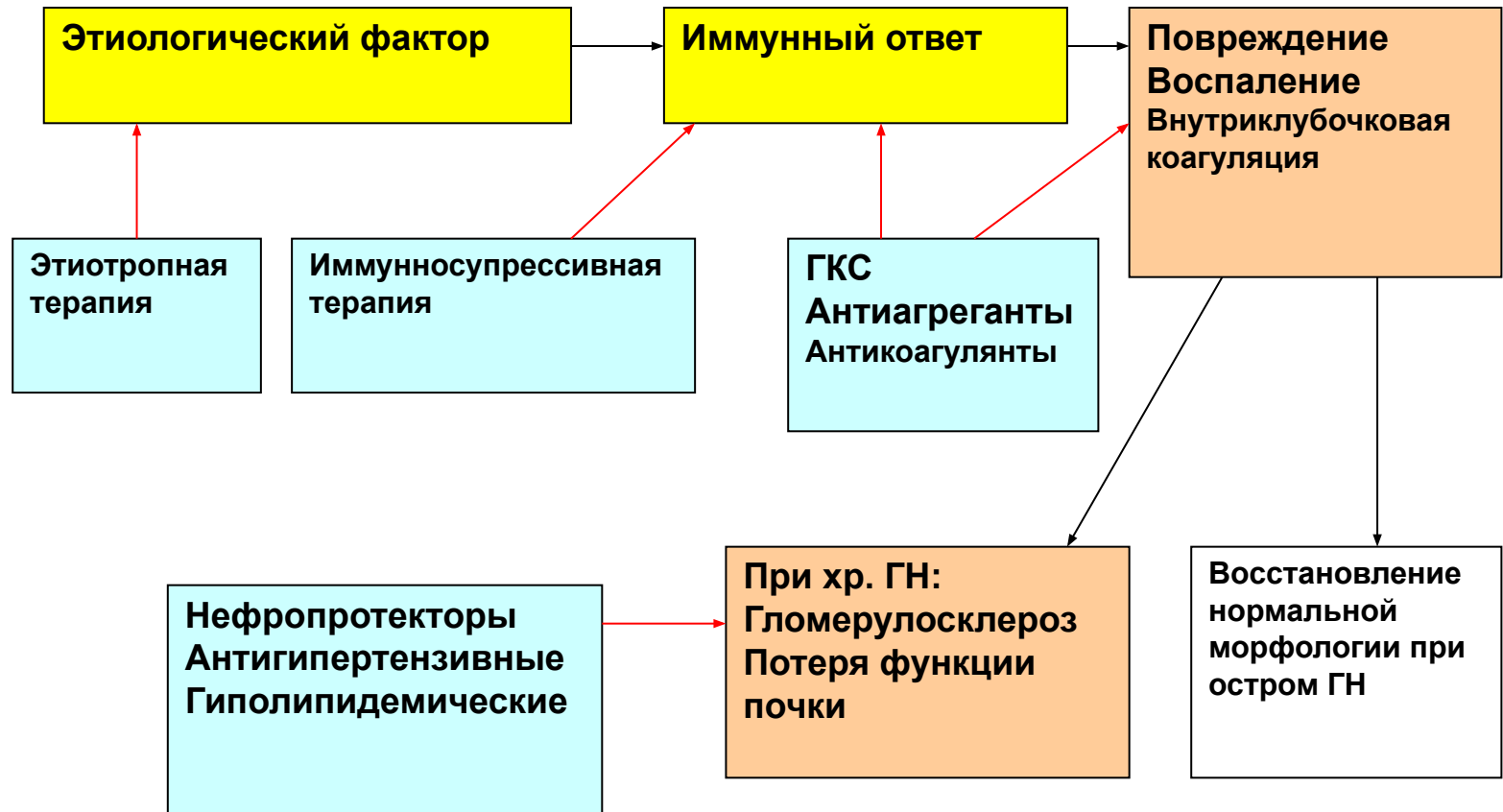
План обследования при ГН

- **Анализ мочи – общий, суточная протеинурия, электрофорез и иммуноэлектрофорез белков мочи (исключить канальцевую протеинурию);**
- **Ан. крови - креатинин, мочеви́на, альбумин, липиды, калий;**
- **Оценить скорость клубочковой фильтрации**
- **Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, комплемент, ЦИК, антитела к базальным мембранам почек**
- **Гепатит В (HBsAg, HBcAg, HBeAg), С, HIV**
- **Антистрептолизин О**
- **АНА-антитела**
- **Криоглобулины**
- **УЗИ (КТ, МРТ) почек – норма, гидронефроз, кисты**
- **Биопсия почек – показана у взрослых с БПГН или хроническим ГН**
- **Биопсия других тканей при подозрении на васкулит**
- **ЭхоКГ и посев крови при наличии лихорадки**
- **Онкопоиск**

Формулировки диагноза

- **Острый постстрептококковый гломерулонефрит с нормальной функцией почек**
- **Синдром Вегенера, вторичный быстро прогрессирующий гломерулонефрит (экстракапиллярный пролиферативный), АНЦА-ассоциированный, быстро прогрессирующая почечная недостаточность в азотемической стадии**
- **Первичный хронический гломерулонефрит, мембранозный с нефротическим синдромом, ХБП С3а, А3 стадия**

Лечение ГН



ГН ассоциированный с инфицированием вирусом гепатита В или С

Противовирусная терапия (α-интерферон и рибавирин), но не ГКС, способна снизить протеинурию и способствует подавлению вирусной инфекции

(Рекомендации KDIGO 2012)



Патогенетическая терапия при БПГН и хроническом ГН

1. Глюкокортикостероиды

- Внутрь ежедневно 1-2 мг/кг/сутки ПЗ 1-2 мес
- Поддерживающая терапия ПЗ 10 мг/сутки
- Пульс-терапия метилпреднизолоном 500-1000 мг/сутки внутривенно капельно 3 дня

2. Иммуносупрессия

- Циклофосфамид 2-2,5 мг/кг/сутки; 600-1000 мг в/в каждые 10–12 дней – алкилирующий цитостатик
- Хлорамбуцил 0,1–0,2 мг/кг (8 недель) – алкилирующий цитостатик
- Азатиоприн 1-2 мг/кг/сутки - цитостатик
- Циклоспорин А 3-5 мг/кг/сутки – ингибция IL-2 зависимой активации Т-лимфоцитов
- Ритуксимаб (Мабтера) - анти-CD20 моноклональное антитело 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю
- Ингибиторы кальциневрина (Такролимус) – снижают продукцию провоспалительных цитокинов

3. Иммуномодуляция – левамизол 2,5 мг/кг через день длительно

4. Антиагреганты и антикоагулянты – не предлагаются в последних рекомендациях KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012 года

- Курантил 0,025 г 3-4 таблетки 3 раза в день
- Гепарин 5000 ЕД 4 раза в день

5. Плазмоферез, иммуноадсорбция

Замедление прогрессирования почечной недостаточности при хроническом ГН

- Этиотропная терапия при возможности
- Патогенетическая иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия, направленная на снижение активности воспаления
- Неспецифические методы – иАПФ или БРА, контроль АД, уровня липидов крови, умеренное ограничение белка в питании

Симптоматическое лечение и лечение осложнений хроническом ГН

- Лечение артериальной гипертензии (до 125/75 мм рт. ст при выраженной протеинурии) – диуретики, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ, БРА
- Лечение протеинурии - иАПФ или БРА
- Лечение нефритических отеков – ограничение соли, петлевые диуретики
- Лечение гиперлипидемии (диета, статины)
- Лечение нефротических отеков (умеренное ограничение соли, петлевые диуретики, ± альбумин)
- Гиперкоагуляция (при тромбозах или профилактически при тяжелом нефротическом синдроме) – антикоагулянты
- Риск инфекции (антивирусная терапия и иммуноглобулин против Herpes zoster при контакте с больным, иммунизация против пневмококка, ветрянки, но живые вакцины противопоказаны)
- Оценка риска, связанного с беременностью