



ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ




ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Группа морфологически разнородных,
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ заболеваний
почек с преимущественным поражением
клубочков,
а также вовлечением канальцев и
межуточной ткани



**Richard Bright
(1789 – 1858)**



Основные этиологические факторы гломерулонефрита

Бактериальные инфекции

Стрептококковые
Стафилококковые
Туберкулез
Малярия
Сифилис

Вирусные инфекции

Гепатит В
Гепатит С
Цитомегаловирус
ВИЧ

Паразитарные заболевания

Трихинеллез
Альвеококкоз

Токсические

Органические растворители
Алкоголь, наркотики
Ртуть
Лекарства (золото, Д-пеницилламин, НПВП и др.)



Иммунное повреждение

Т-хелперы

Активация
моноклеарных лейкоцитов

Цитокины:
ИЛ-1, ФНО α ТФР β

Поражение
сосудистой стенки
клубочков

Пролиферация
мезангиальных
клеток

Накопление
матрикса

Протеинурия

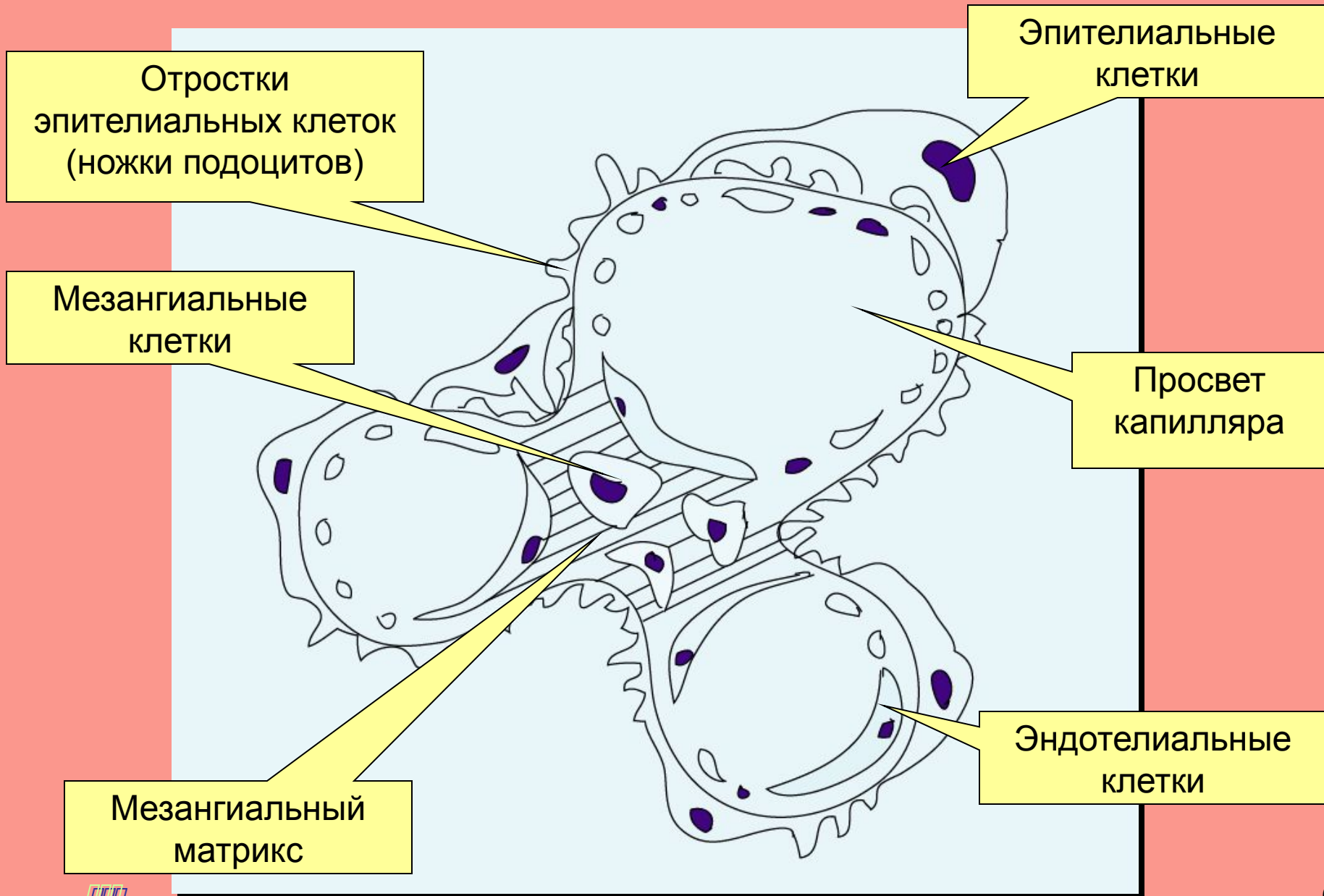
Цитокины:
ИЛ-1, ФНО α ТФР β

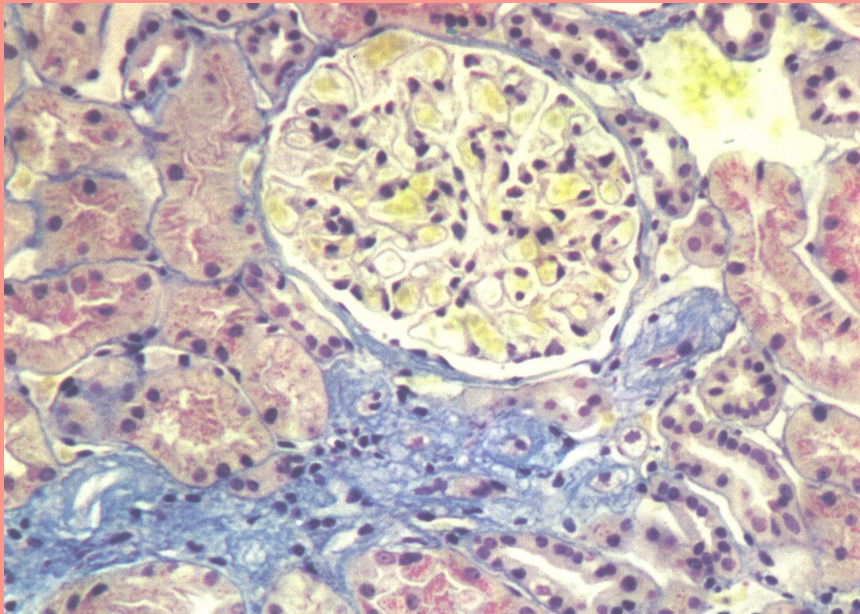
Склероз
интерстиция

Гломерулосклероз

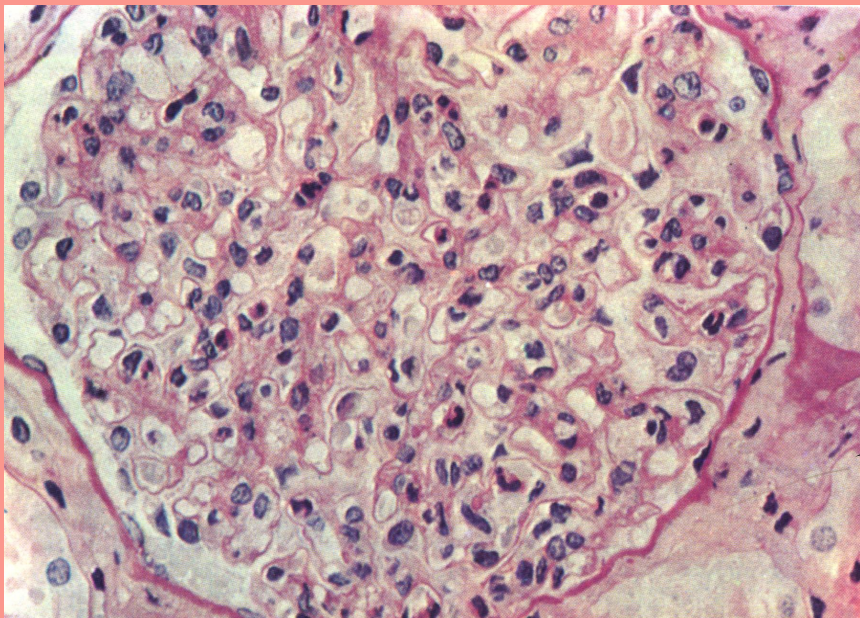


Клетки клубочка и матрикс





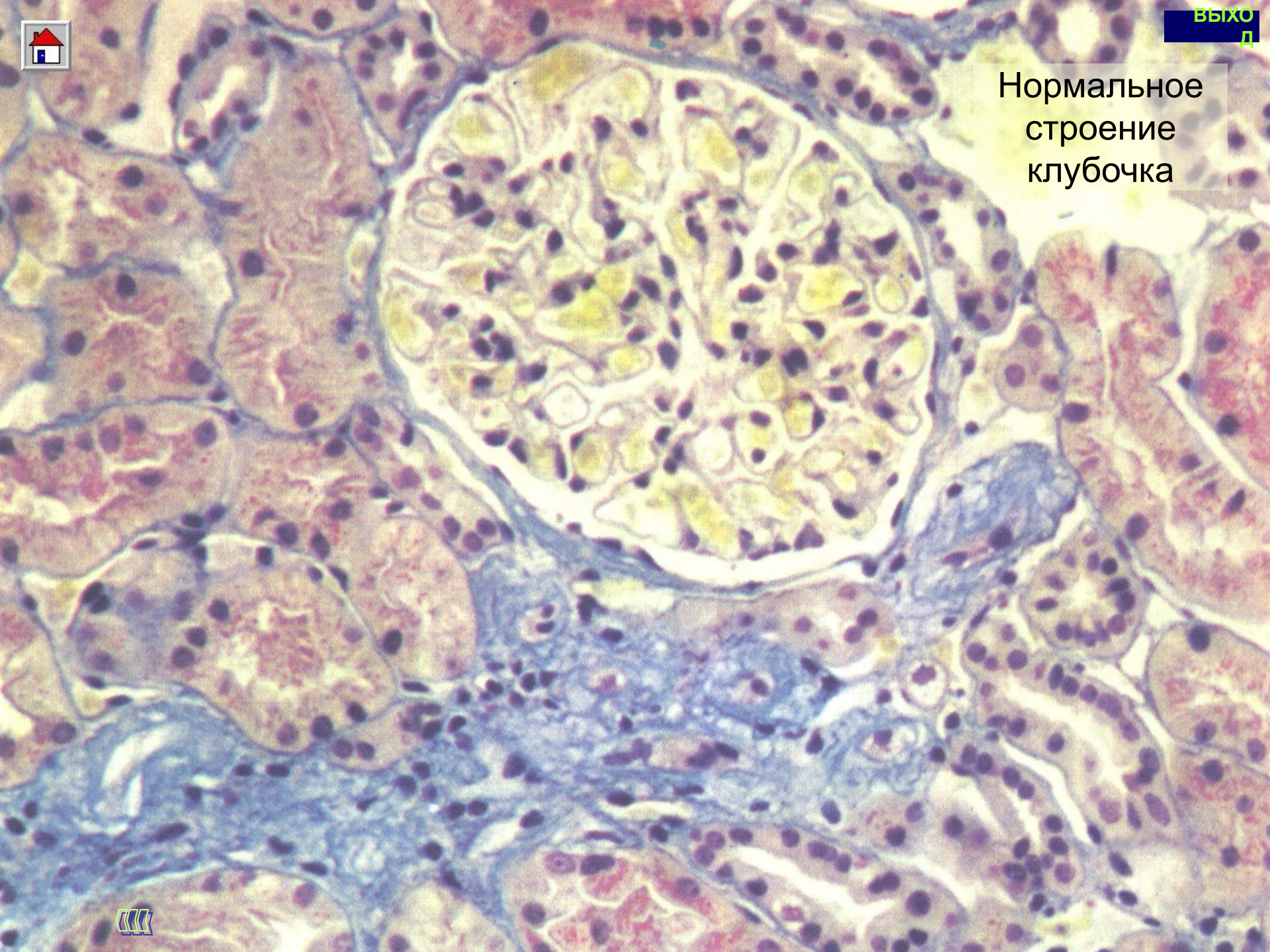
**Нормальное строение
клубочка**



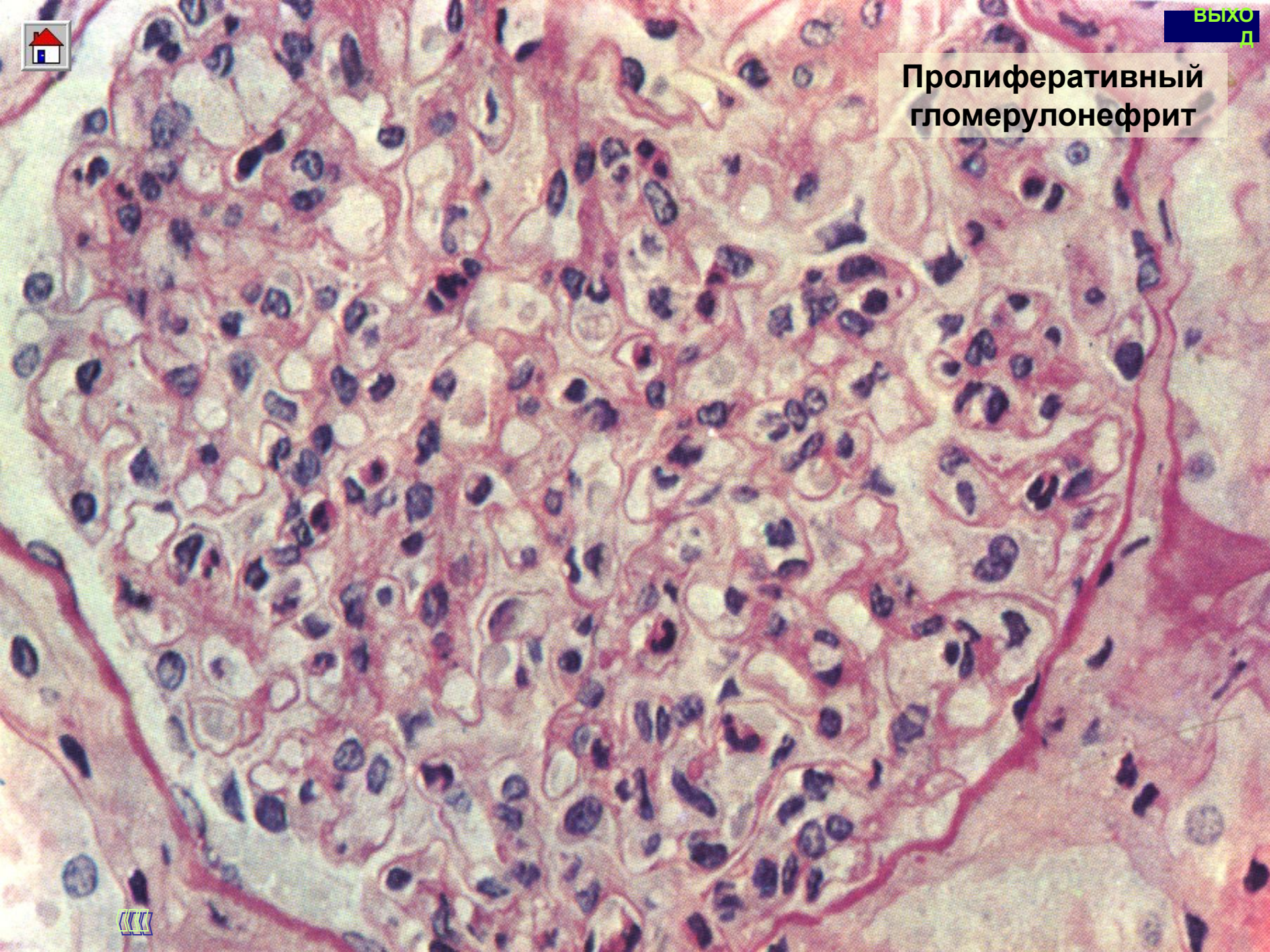
**Пролиферативный
гломерулонефрит**



Нормальное
строение
клубочка



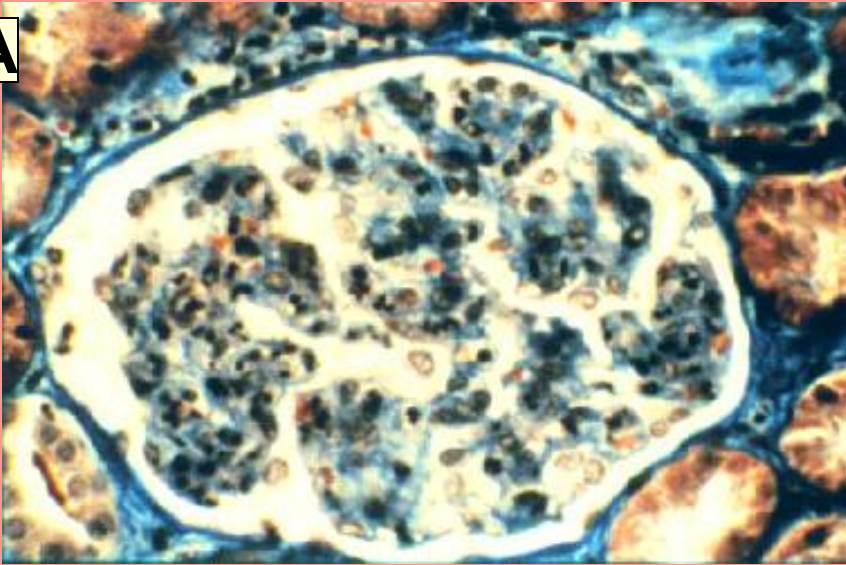
Проллиферативный гломерулонефрит



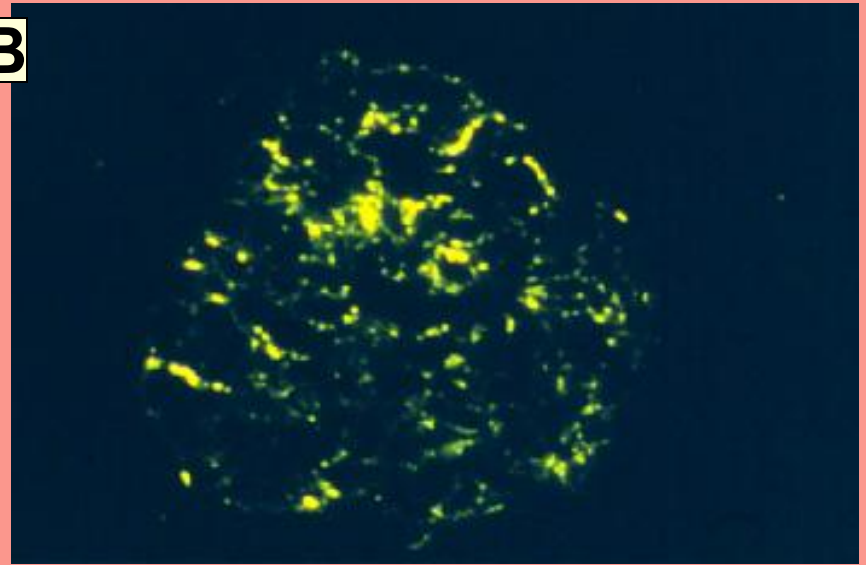


Постинфекционный ГН

А



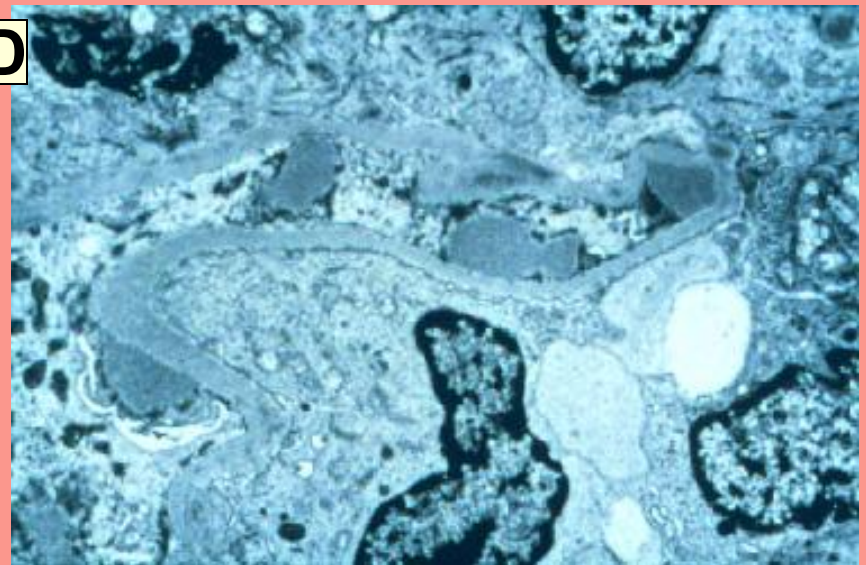
В



С



D





КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ (Е.М. Тареев, 1957)

Острый (ОГН)

Подострый (быстро прогрессирующий, БПГН)

Хронический (ХГН)

латентный

гематурический

гипертонический

нефротический

смешанный (нефротически-гипертонический)



Морфологические варианты гломерулонефрита

Минимальные изменения

**Фокально-сегментарный гломерулярный
склероз**

Мезангиопролиферативный ГН

Мембранозный ГН

Мезангиокапиллярный ГН

Фибропластический ГН

ОСТРОНЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

протеинурия до 3,5 г в сутки

гематурия различной степени выраженности

артериальная гипертензия

отеки

**преходящее повышение уровня креатинина
крови**



БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Характеризуется быстрым падением почечных функций и нарастанием азотемии (удвоение исходного уровня сывороточного креатинина в сроки от нескольких дней до трех месяцев)

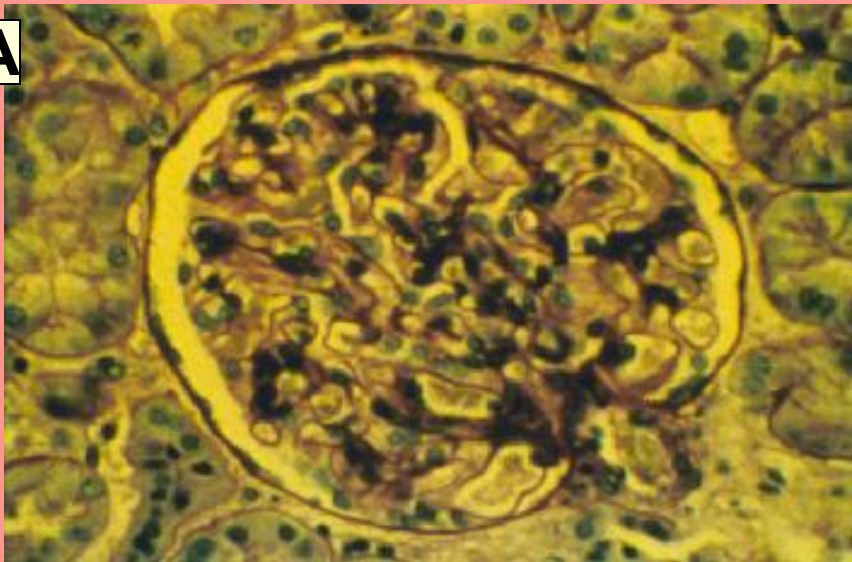
- наличием гематурии различной степени выраженности и/или нефротического синдрома**
- наличием артериальной гипертензии (часто тяжелой)**

чаще всего является проявлением системного заболевания (системные васкулиты, СКВ)

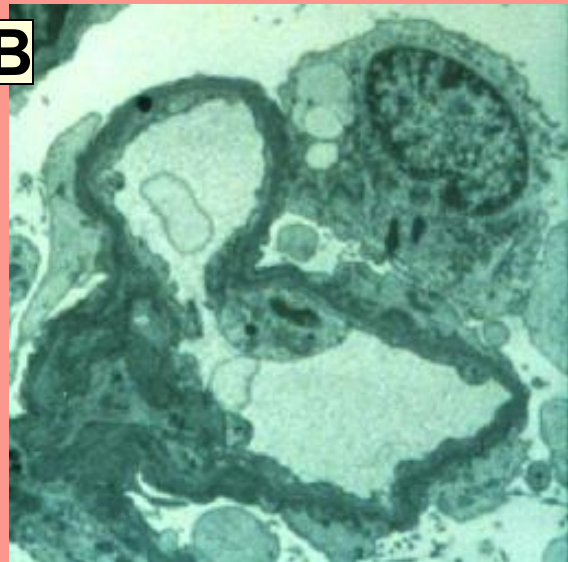
Гломерулонефрит с минимальными изменениями



A



B



C



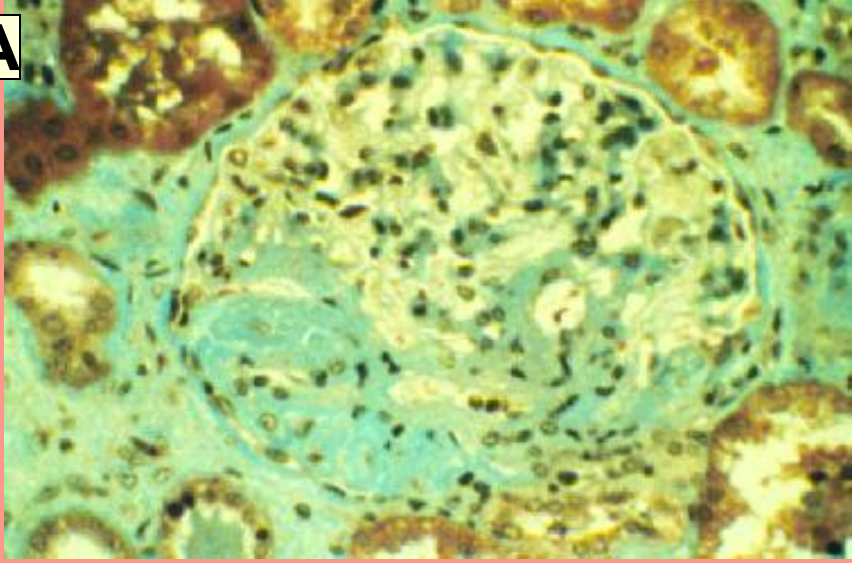
D



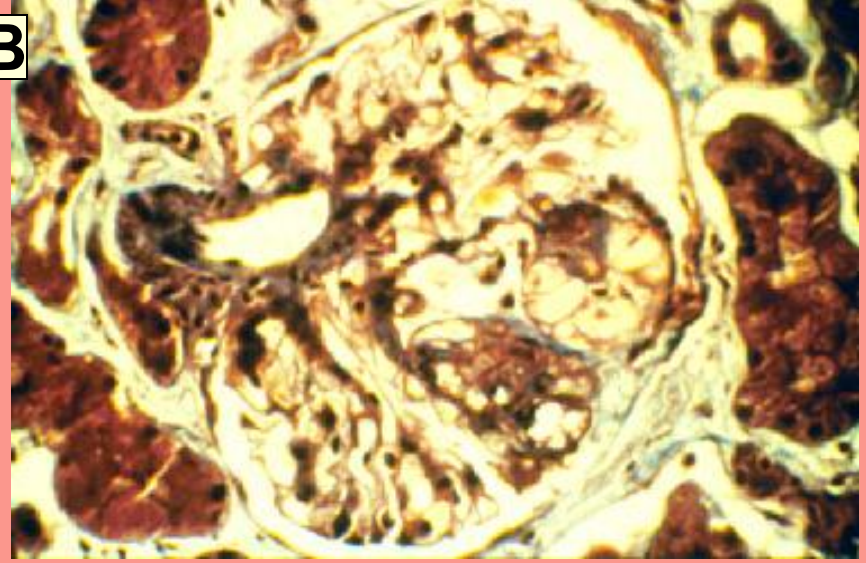


Фокальный сегментарный гломерулосклероз

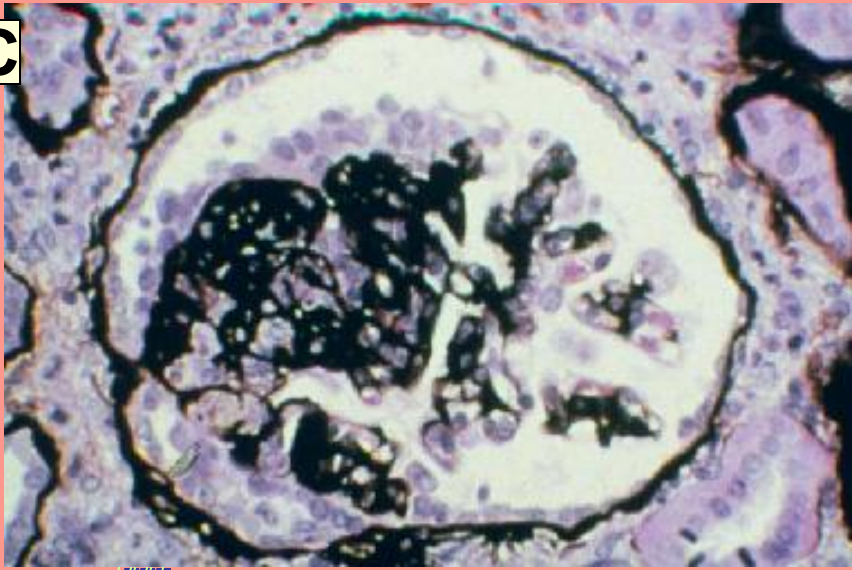
A



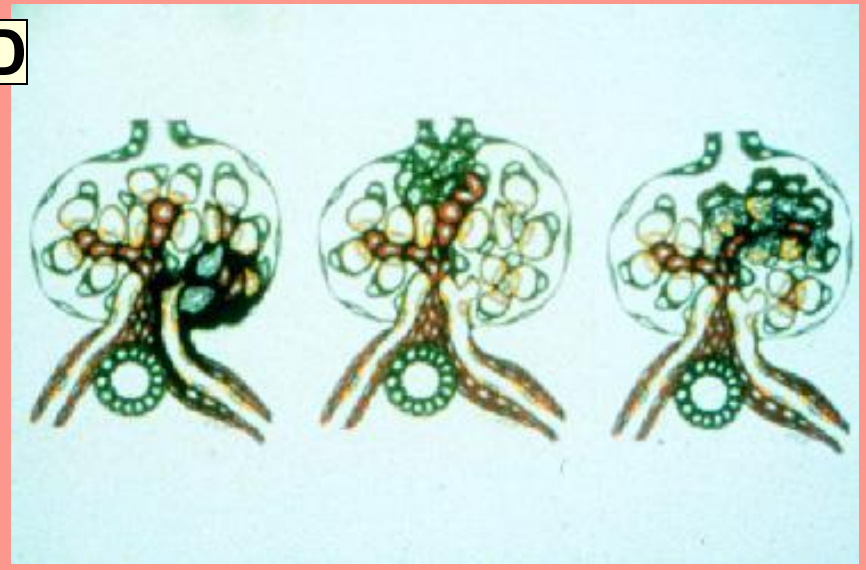
B



C



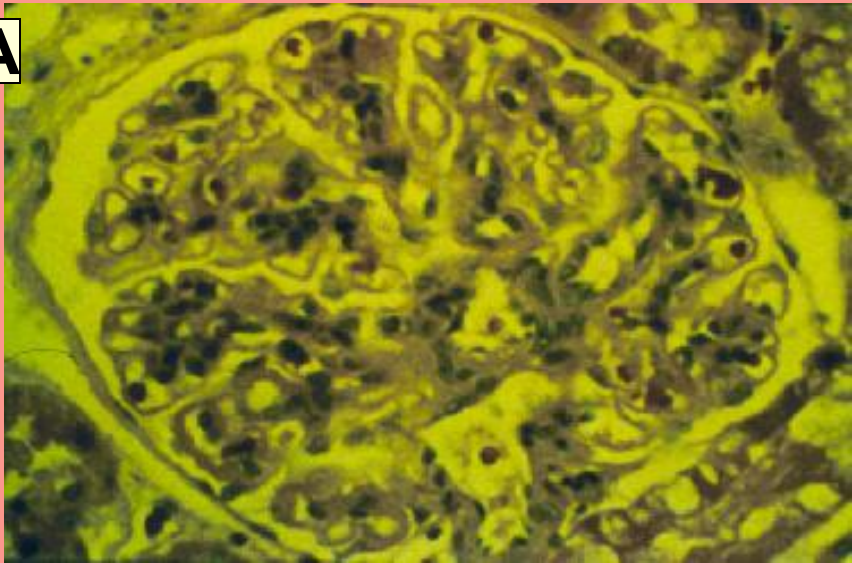
D



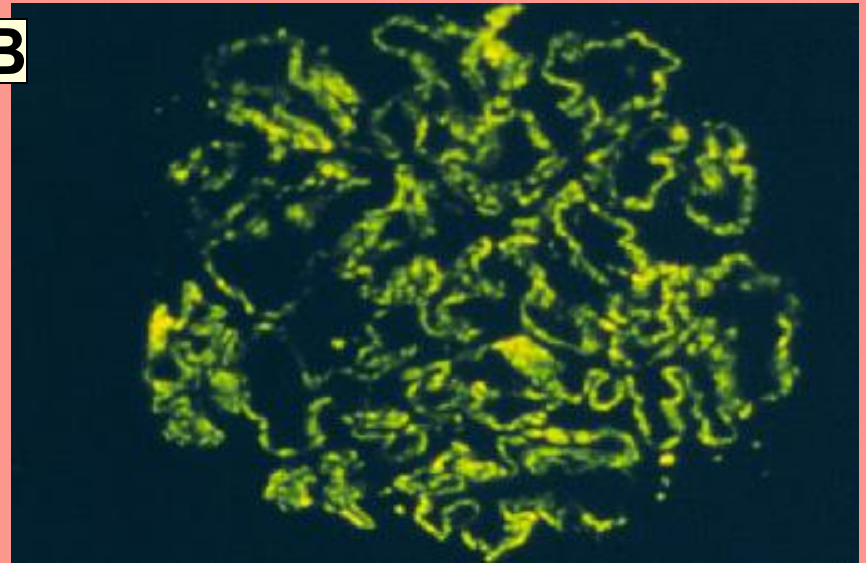


Мембранозная нефропатия

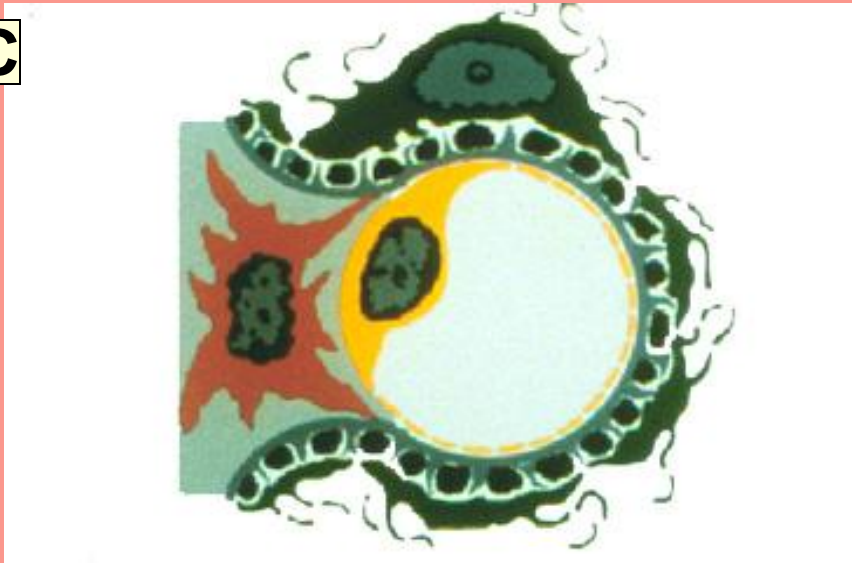
A



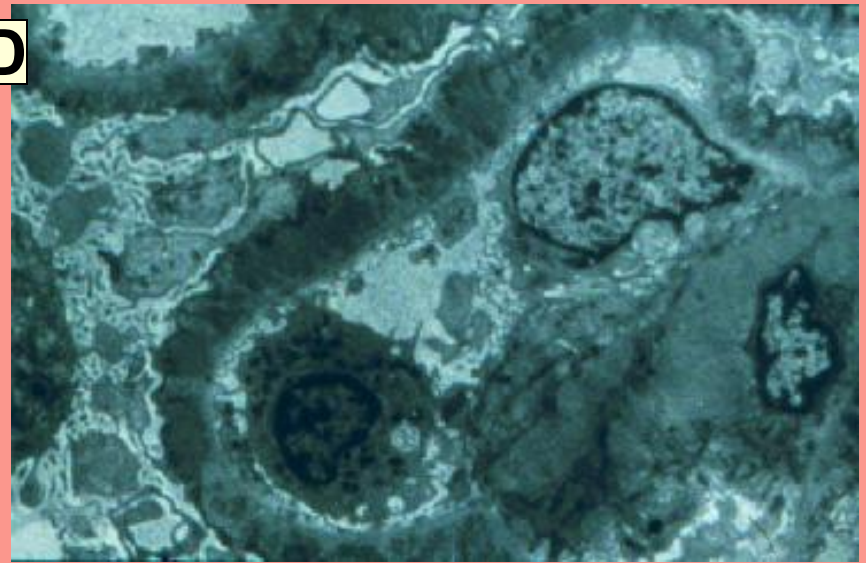
B



C

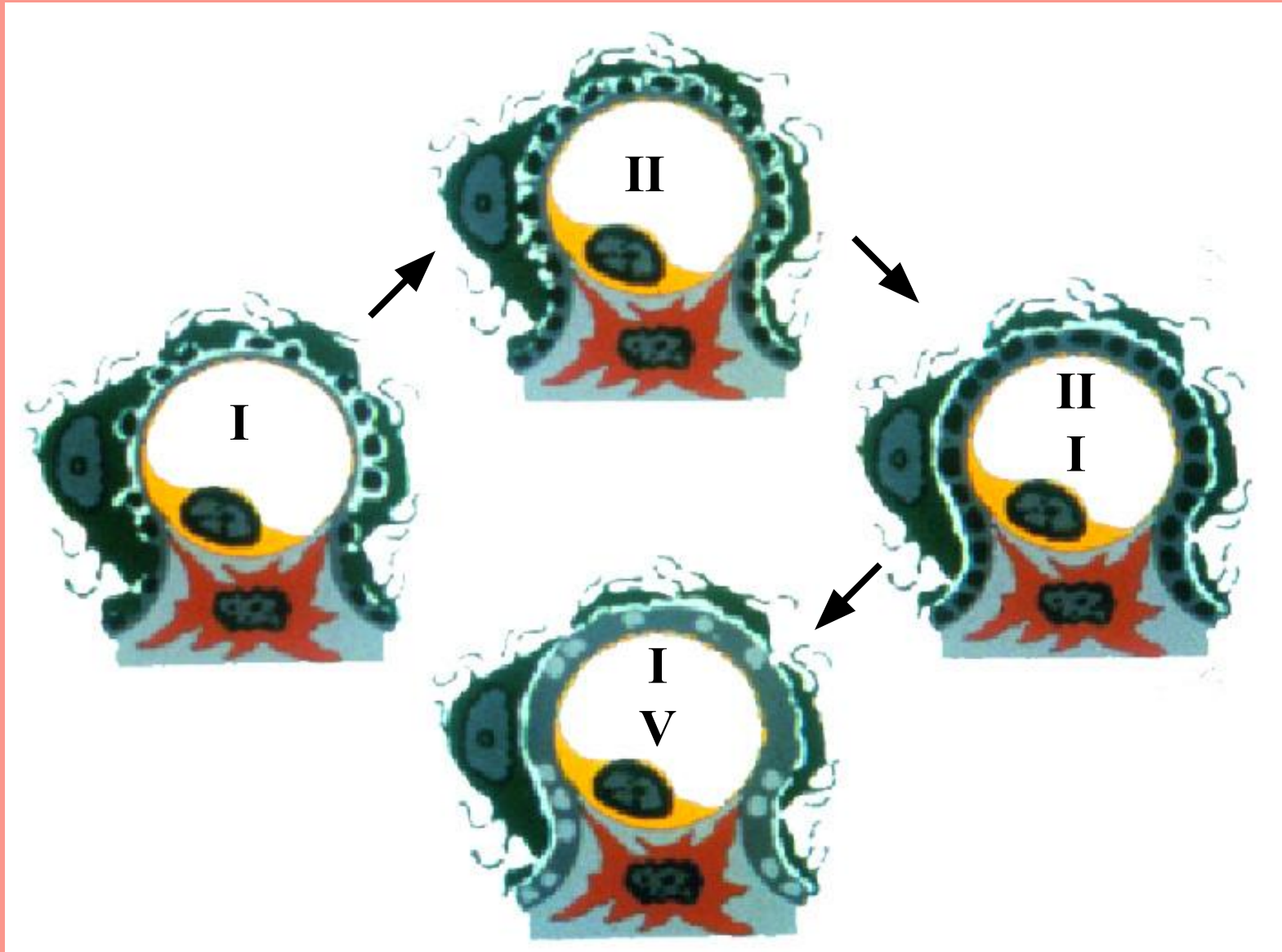


D



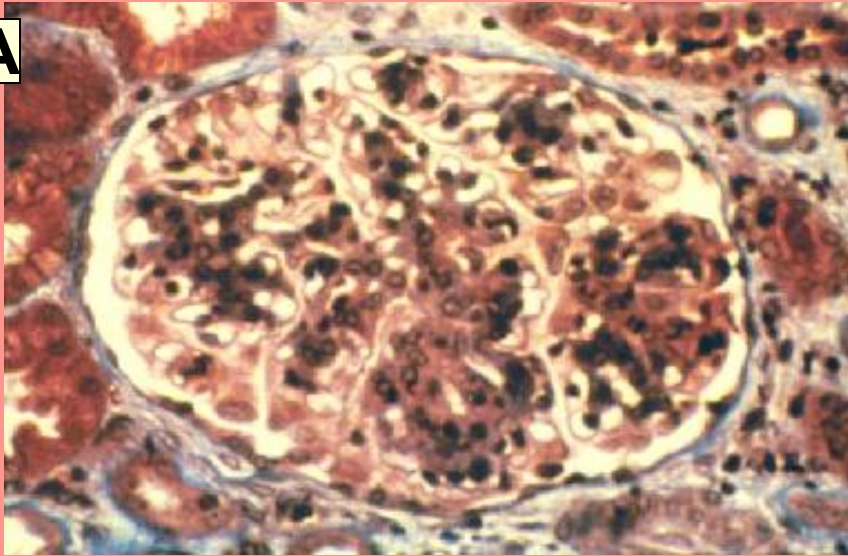
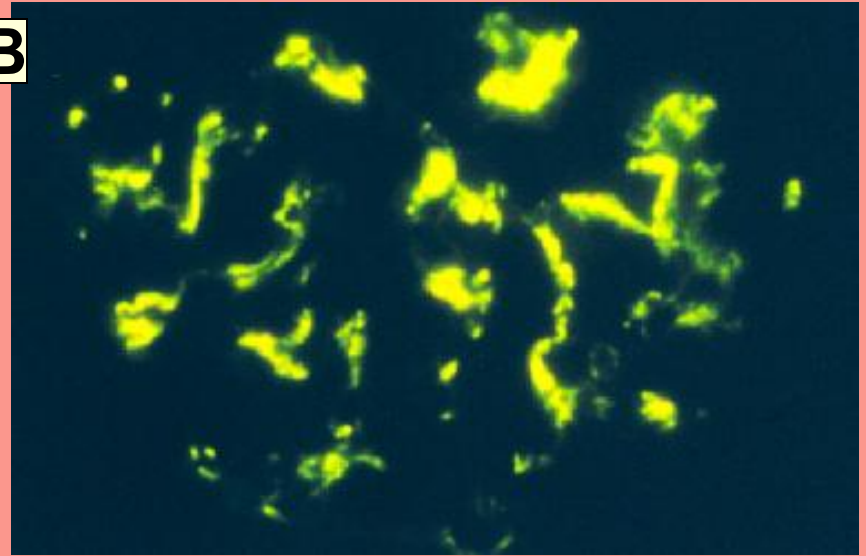
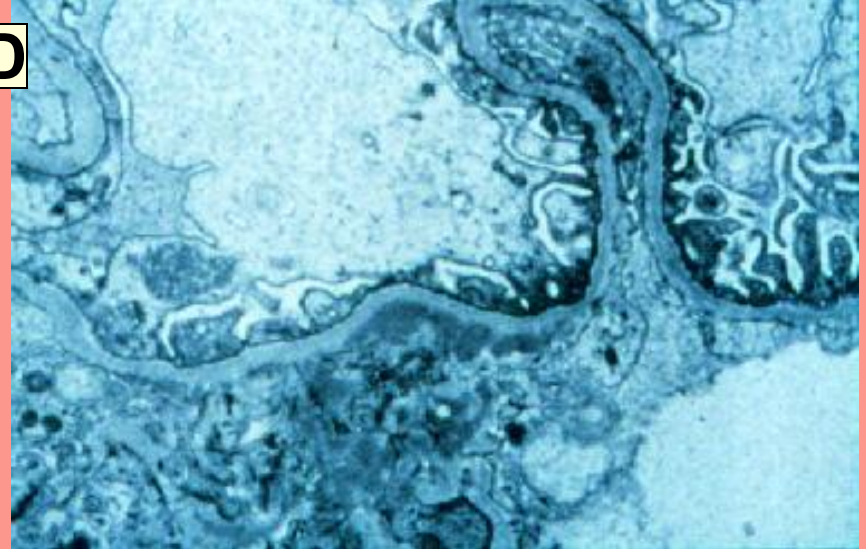


Стадии мембранозной нефропатии





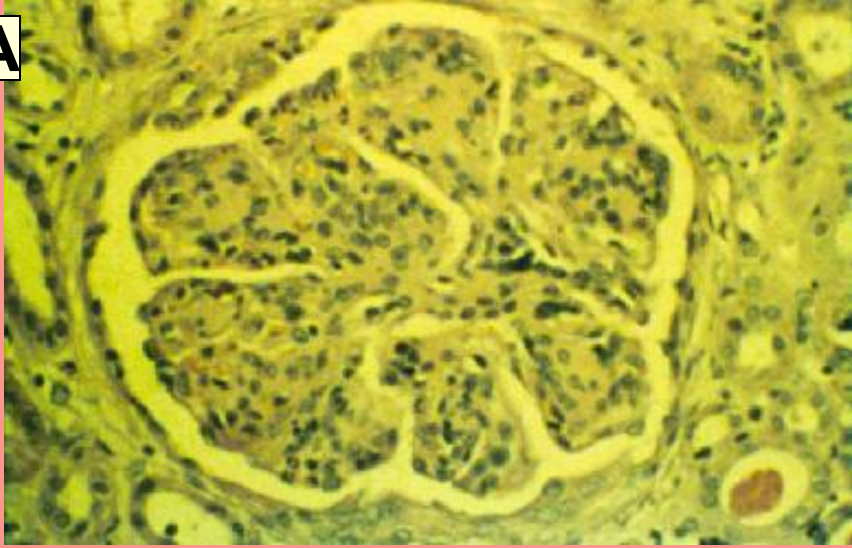
IgA-нефропатия

A**B****C****D**

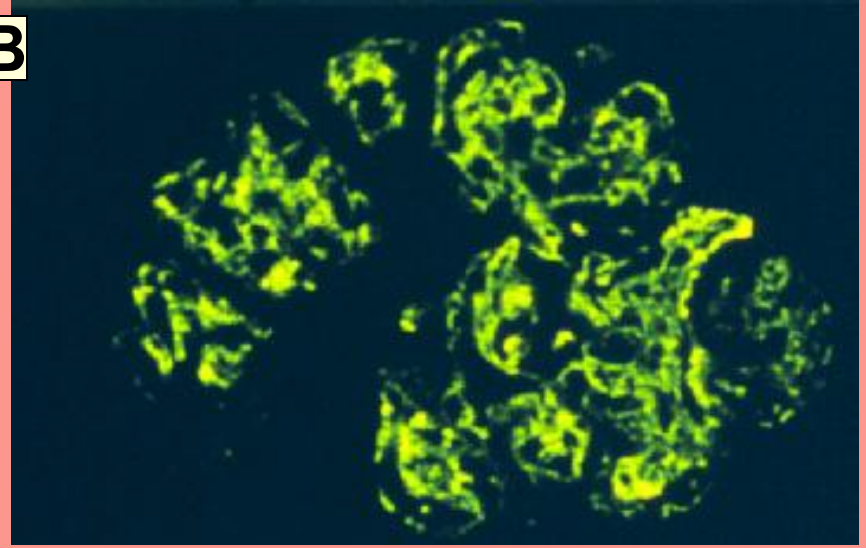


Мембранокапиллярный гломерулонефрит I типа

A



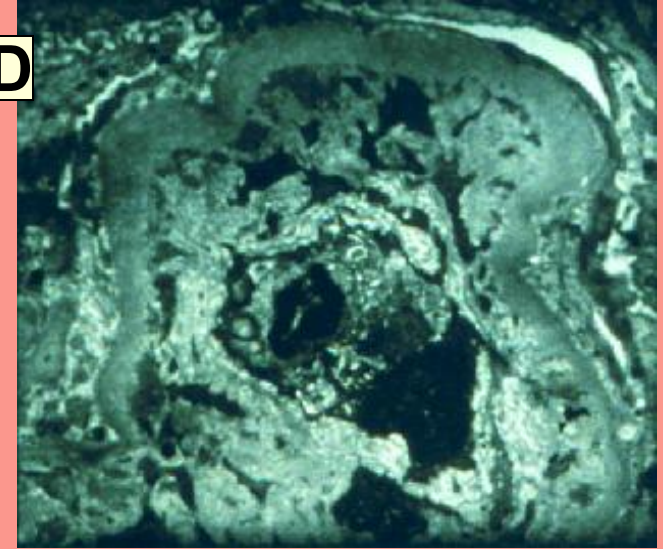
B



C

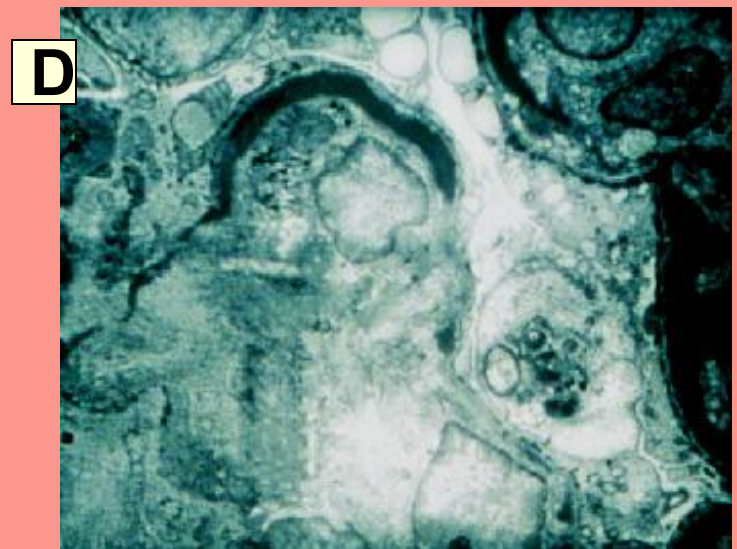
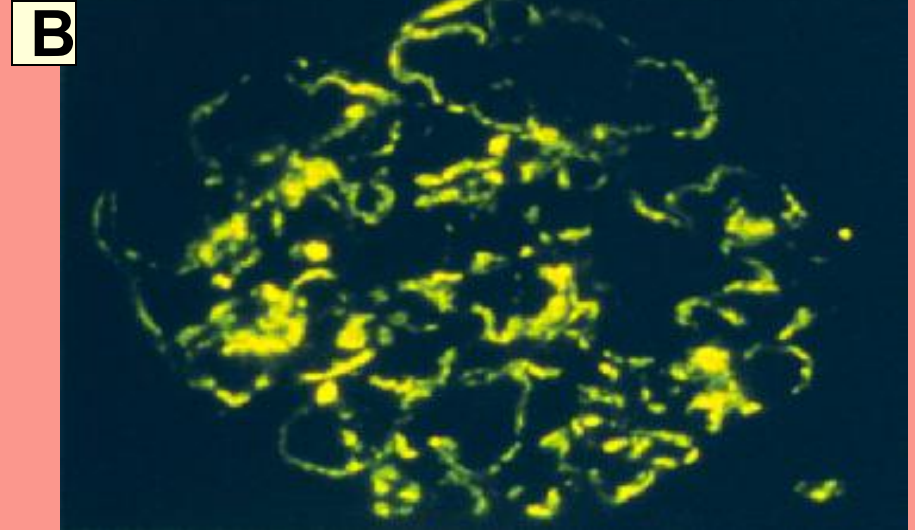
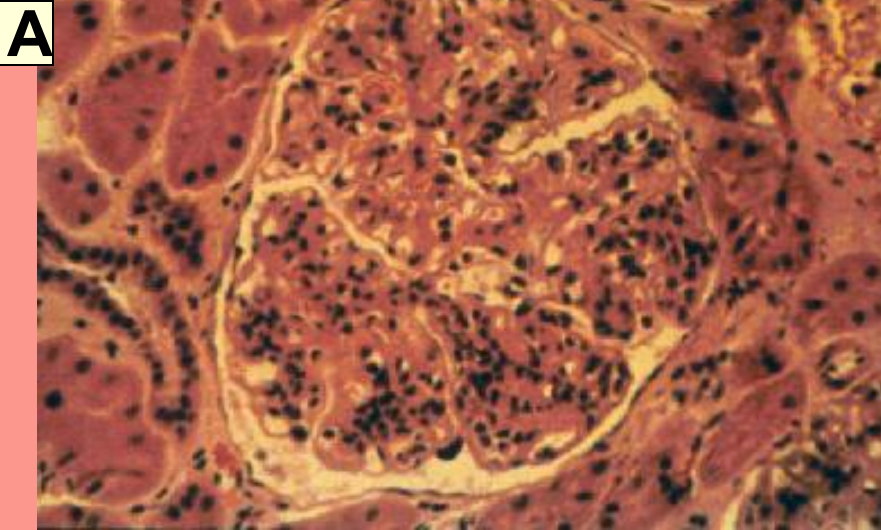


D



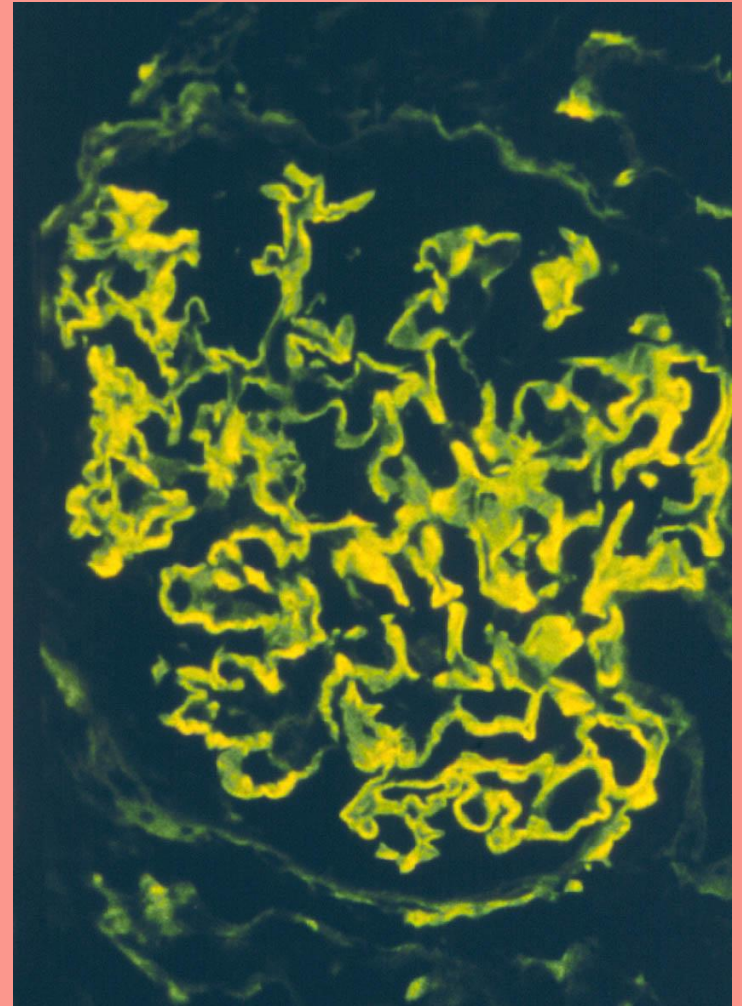
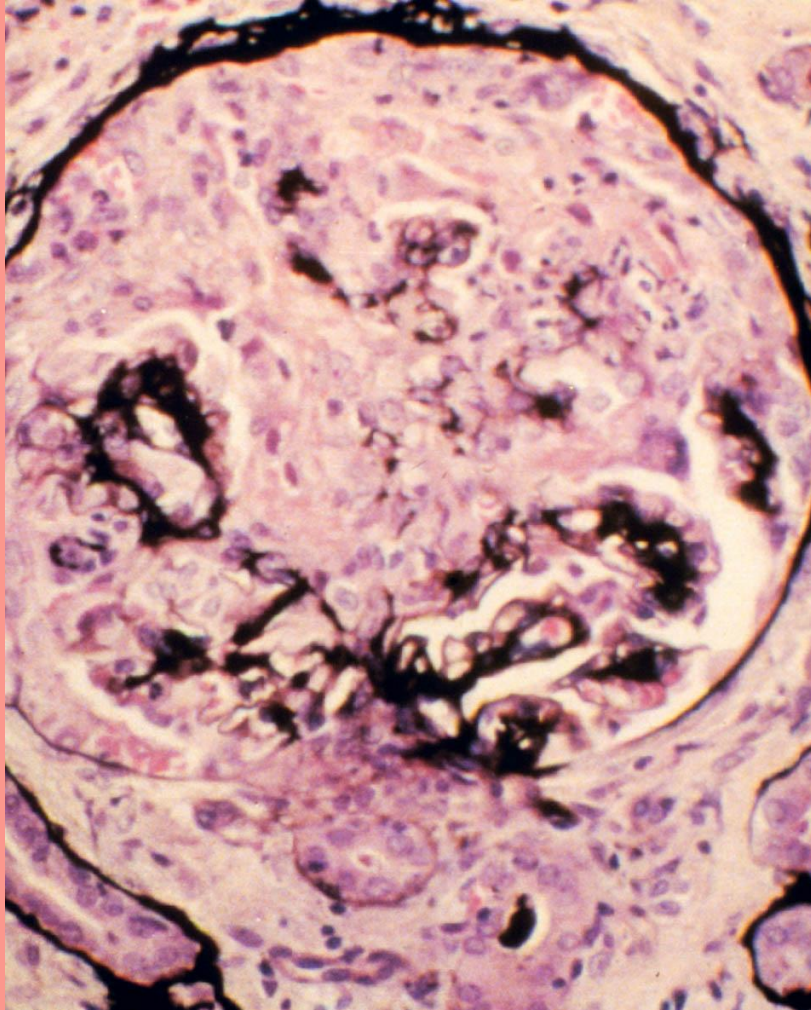


Мембранокапиллярный гломерулонефрит II типа



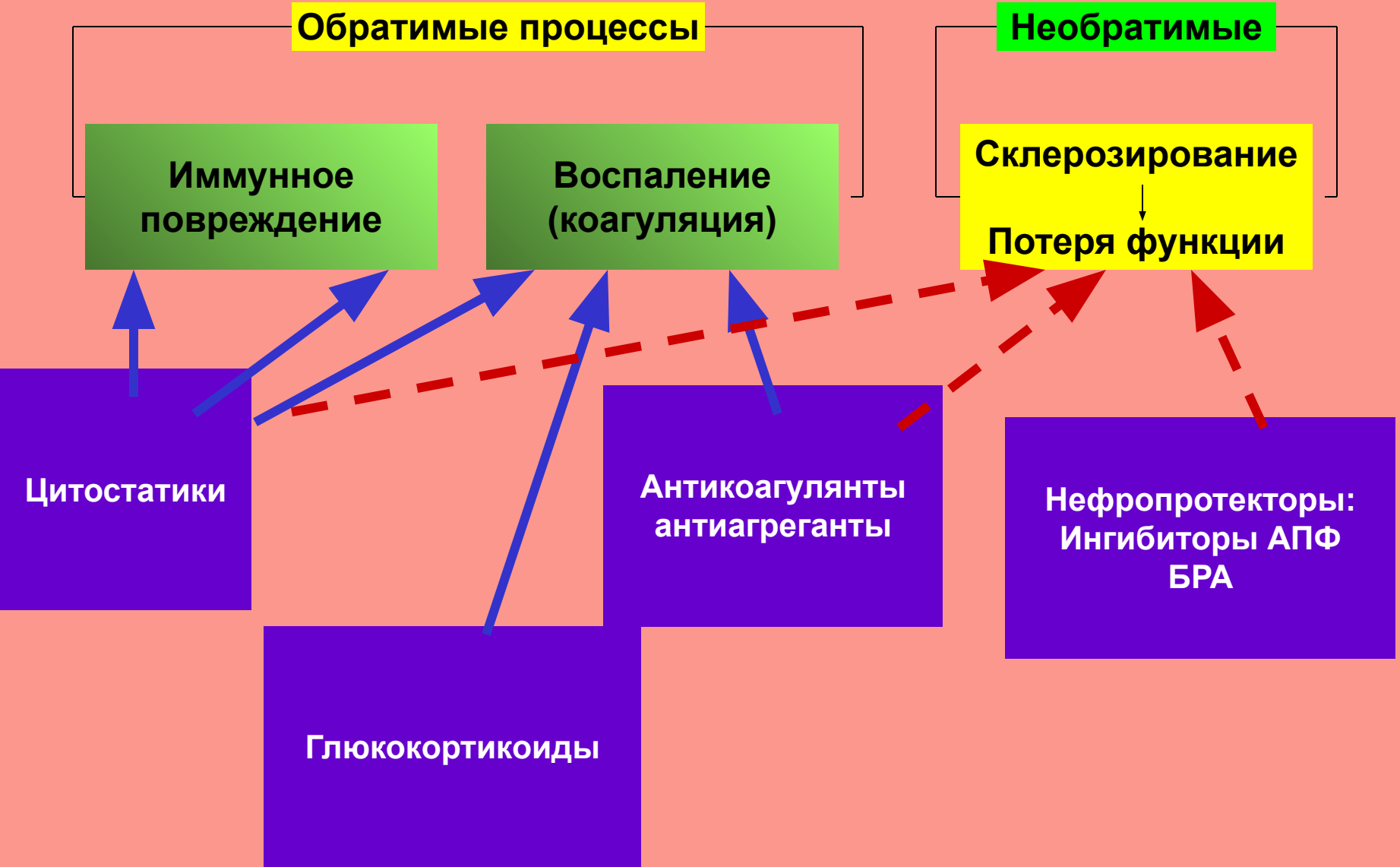


Анти-ГБМ ГН





ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА





Механизмы действия глюкокортикоидов

- 1. Перераспределение иммунокомпетентных и противовоспалительных клеток, препятствующее их поступлению в очаг воспаления** (лимфопения; снижение активности Т-хелперов, супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов).
- 2. Подавление продукции и снижение чувствительности к медиаторам воспаления:**
 - Уменьшение продукции макрофагами цитокинов, протеолитических ферментов, противоопухолевой и антимикробной активности
 - Уменьшение прилипания нейтрофилов к эндотелию клубочковых капилляров
 - Подавление продукции супероксидных анионов.



Схемы ГК терапии

Постоянный прием в дозе 1 – 2 мг/кг в сутки

(одномоментно или дробно) **не менее 2 мес.**, с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы (**10 – 20 мг**) в течении 2-х и более месяцев.

Альтернативный прием удвоенной дозы (чаще всего поддерживающей) через 1 день.

Пульс-терапия: по 0,5 – 1,0г метилпреднизолона (в/в капельно в течение 30– 40 мин. ежедневно или через день (суммарно 3 – 4 г). **Противопоказания: *тяжелая гипертензия, кардиомиопатия.***



Побочные эффекты ГК

ОСТРЫЕ

Бессонница, эйфория, психоз

Повышение аппетита

Задержка жидкости

ХРОНИЧЕСКИЕ

Ожирение, миопатия

Стрии, атрофия кожи, гирсутизм, аспе

Остеопороз и переломы костей, катаракта

Оппортунистические инфекции

АДРЕНАЛЛОВЫЙ КРИЗ

острая надпочечниковая недостаточность
(лихорадка, боли в животе и мышцах, потливость, гипотония).

СТЕРОИДОЗАВИСИМОСТЬ И СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТЬ



Цитостатические (цитотоксические) препараты

1. Алкилирующие - *нарушают деление клеток и синтез белка*

ЦИКЛОФОСФАМИД

per os 2,0 - 2,5 мг/кг/сут

«пульс»-терапия - в/в 15 мг/кг, при СКФ < 30 мл/мин в дозе 10 мг/кг (введение ежемесячно, курс лечения 6 г).

ХЛОРБУТИН per os 0,1 – 0,2 мг/кг

2. Антиметаболиты - *ингибируют ферменты, участвующие в синтезе ДНК.*

АЗАТИОПРИН per os 1- 3 мг/кг



Побочные эффекты цитостатиков

ЦИКЛОФОСФАМИД

Краткосрочные: тошнота, рвота, диарея, алопеция, лейкопения, инфекции

Долгосрочные: (при кумулятивной дозе более 700 мг/кг): геморрагический цистит, тератогенное действие, недостаточность гонад, опухоли, инфекции, синдром неадекватной секреции АДГ (при очень высокиз дозах)

ХЛОРБУТИН

желуочно-кишечные расстройства, гепатопатия, легочный фиброз, дерматит, судорожные припадки, опухоли

АЗАТИОПРИН

НЕЙТРОПЕНИЯ, Анемия, тромбоцитопения, гепатит, стоматит, алопеция, рак кожи, лимфома, инфекции



СЕЛЕКТИВНЫЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

ЦИКЛОСПОРИН (ЦсА, сандиммун)

*Подавляет активность Т- хелперов (CD 4⁺),
продукцию ИЛ – 2, цитотоксических Т-клеток*

ТАКРОЛИМУС

*Селективно подавляет активность Т- хелперов (CD 4⁺),
более активно- продукцию ИЛ*

МИКОФЕНОЛАТ- МОФЕТИЛ (селсепт)

*Ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов,
продукцию антител*



Циклоспорин

Дозы: 3 – 5 мг/кг для взрослых
6 мг/кг – для детей.

Целевая концентрация Цс в сыворотке **70 – 180 нг/мл**

**Повышают
концентрацию
ЦсА в сыворотке**

Глюкокортикоиды

Антагонисты Са

Кетоконазол

Макролиды

**Понижают
концентрацию
ЦсА в сыворотке**

Барбитураты

Алкоголь

Рифампицин

**Триметоприм и др.
сульфаниламиды**

Побочные эффекты циклоспорина

Артериальная Гипертензия (спазм афферентной артериолы, ↑эндотелина, ↓оксида азота) и **повышение креатинина сыворотки**

Хроническая нефротоксичность – тубуло-интерстициальный склероз

Гипертрихоз

Гипертрофический гингивит (*эффективно применение азитромицина? и метронидазола*)

Диспепсия, парестезии, тремор

Гепатотоксичность

Лимфопролиферативные заболевания (саркома Капоши)



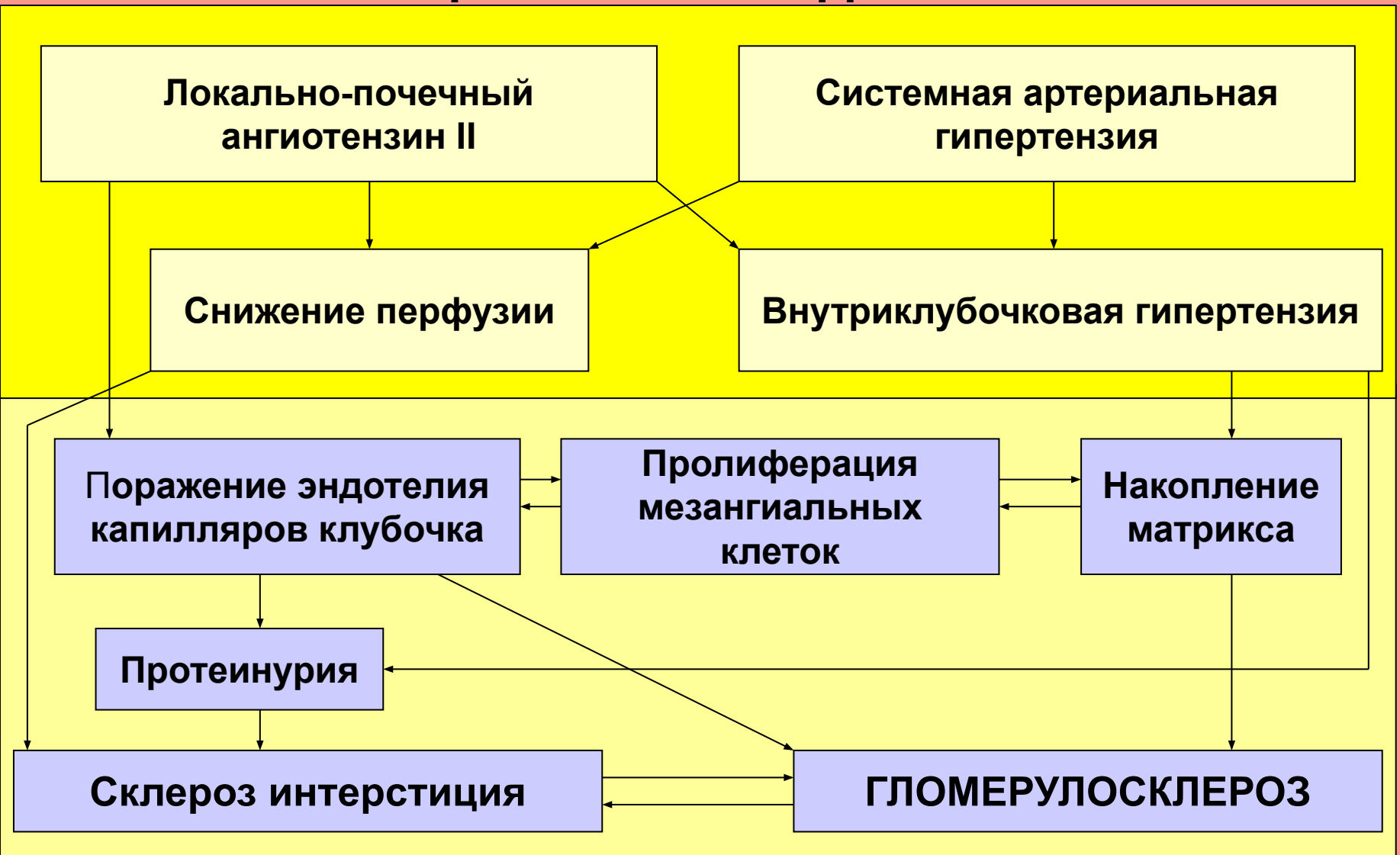


Механизм действия новых иммуносупрессантов

Препараты	Механизм действия
Циклоспорин А (ЦсА) <ul style="list-style-type: none">• Сандиммун• Неорал	Ингибция транскрипции ДНК
Мофетила микофенолат <ul style="list-style-type: none">• Селлсепт• Лефлюномид• Мизорибин• Бреквинар	Ингибция синтеза нуклеотидов
ТАКРОЛИМУС, Сиролимус <ul style="list-style-type: none">• Рапамицин• Лефлюномид	Ингибция передачи сигнала от рецепторов фактора роста
Дезоксипергулин	Ингибция дифференцировки клеток



Механизмы прогрессирования хронических нефропатий



Препараты, влияющие на неиммунное прогрессирование нефропатий

Ингибиторы АПФ

**Блокаторы AT_1 – рецепторов
(сартаны)**

нефропротекторы

**Гепарин или низкомолекулярные гепарины,
Вессел-ДуэФ.**

Дипиридамол(курантил)

Гиполипидемические препараты(статины)



ГЕПАРИН

- Нефракционированный гепарин - смесь гликозаминогликанов с ММ от 1 до 40000 Да.
- Низкомолекулярный гепарин – ММ 4500 Да.

Механизмы действия

Ингибция факторов свертывания

Связывание с АТ III

Диуретическое

Блокирует синтез альдостерона

Гипотензивное

Высвобождение цГМФ и NO, снижение продукции эндотелина

Антипротеинурическое

Синтез гепаран сульфата и восстановление отрицательного заряда ГБМ





ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Лечение стрептококковой (стафилококковой) инфекции (больные и их родственники)

Лечение остроснефритического синдрома (нормализация АД, уменьшение отеков, поддержание водно-электролитного баланса)

Лечение осложнений (энцефалопатия, отек легких, ОПН)

иммуносупрессивная терапия (при НС и затянувшемся течении)



Схема лечения мембранозной нефропатии

(Ponticelli C. et al. 1984, 1995)

Месяцы 1, 3, 5

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН (МП) – по 1000 мг, в/в в течение 3-х дней с последующим приемом ПЗ внутрь 0,5 мг/кг в течение 27 дней. Доза МП может быть снижена до 500 мг на «пульс» у больных с массой тела < 50 кг

Месяцы 2, 4, 6:

ХЛОРБУТИН – 0,2 мг/кг/день в течение 30 дней.

Доза снижается до 0,1 мг/кг/день при уровне лейкоцитов < 5000/мм³