



# 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  $\alpha$  ТФР  $\beta$

Поражение  
сосудистой стенки  
клубочков

Пролиферация  
мезангиальных  
клеток

Накопление  
матрикса

Протеинурия

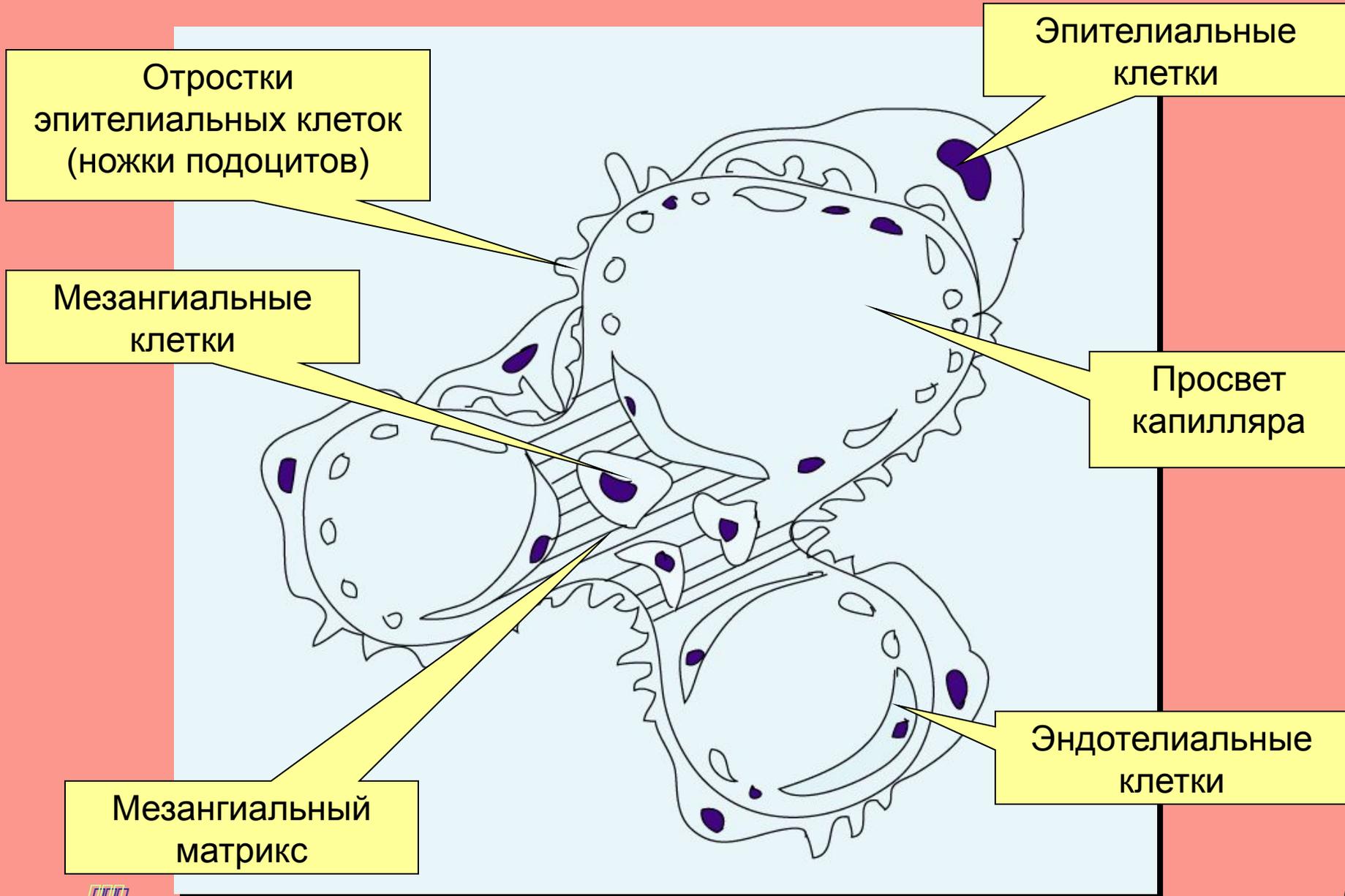
Цитокины:  
ИЛ-1, ФНО  $\alpha$  ТФР  $\beta$

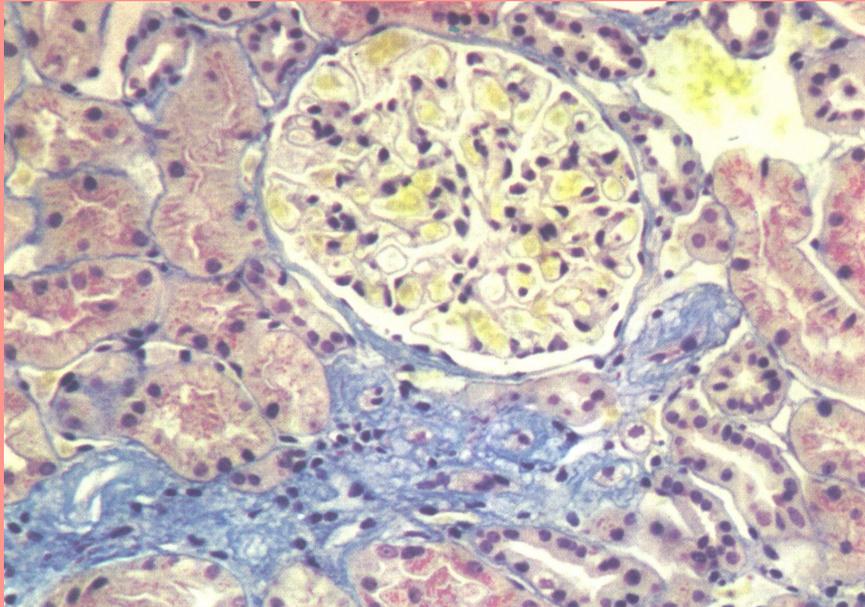
Склероз  
интерстиция

Гломерулосклероз

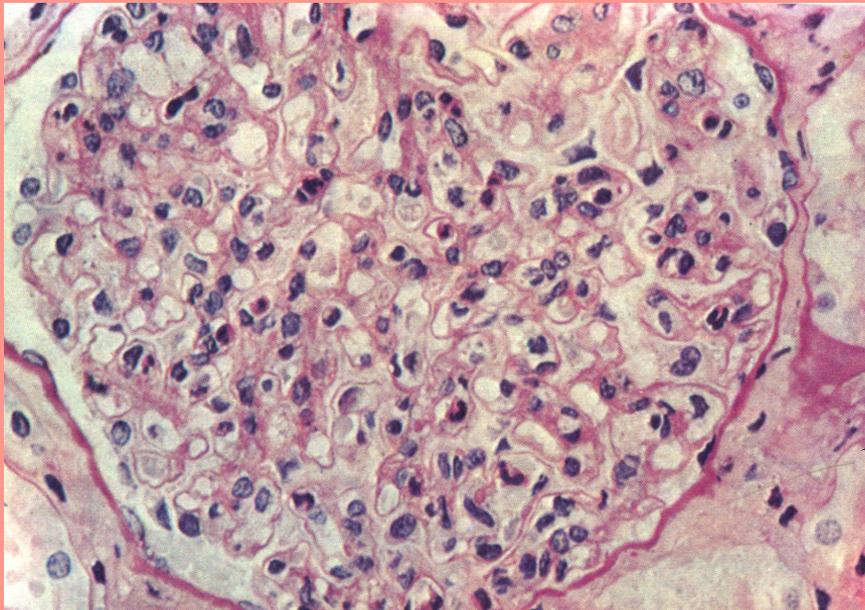


# Клетки клубочка и матрикс





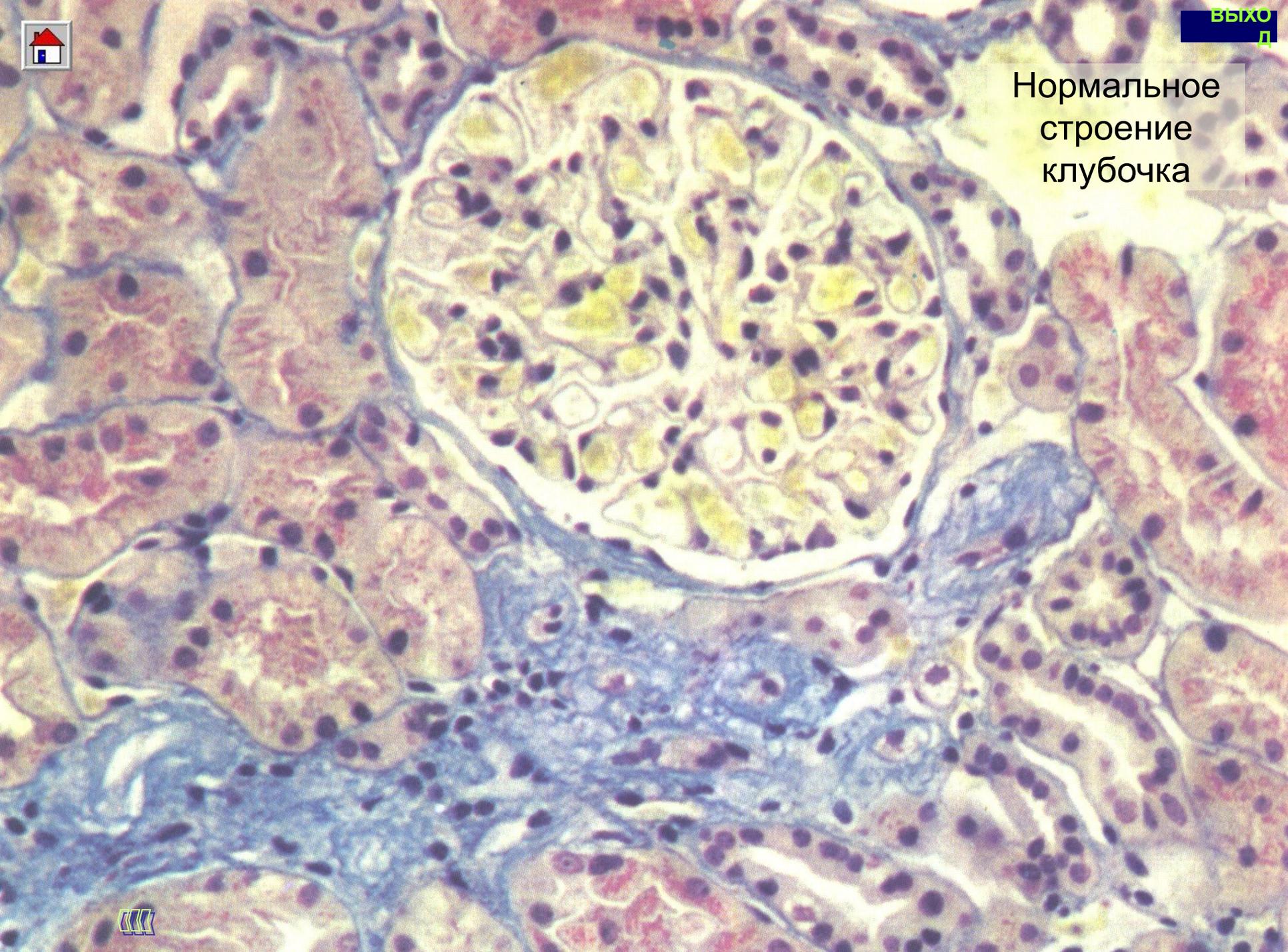
**Нормальное строение  
клубочка**



**Пролиферативный  
гломерулонефрит**

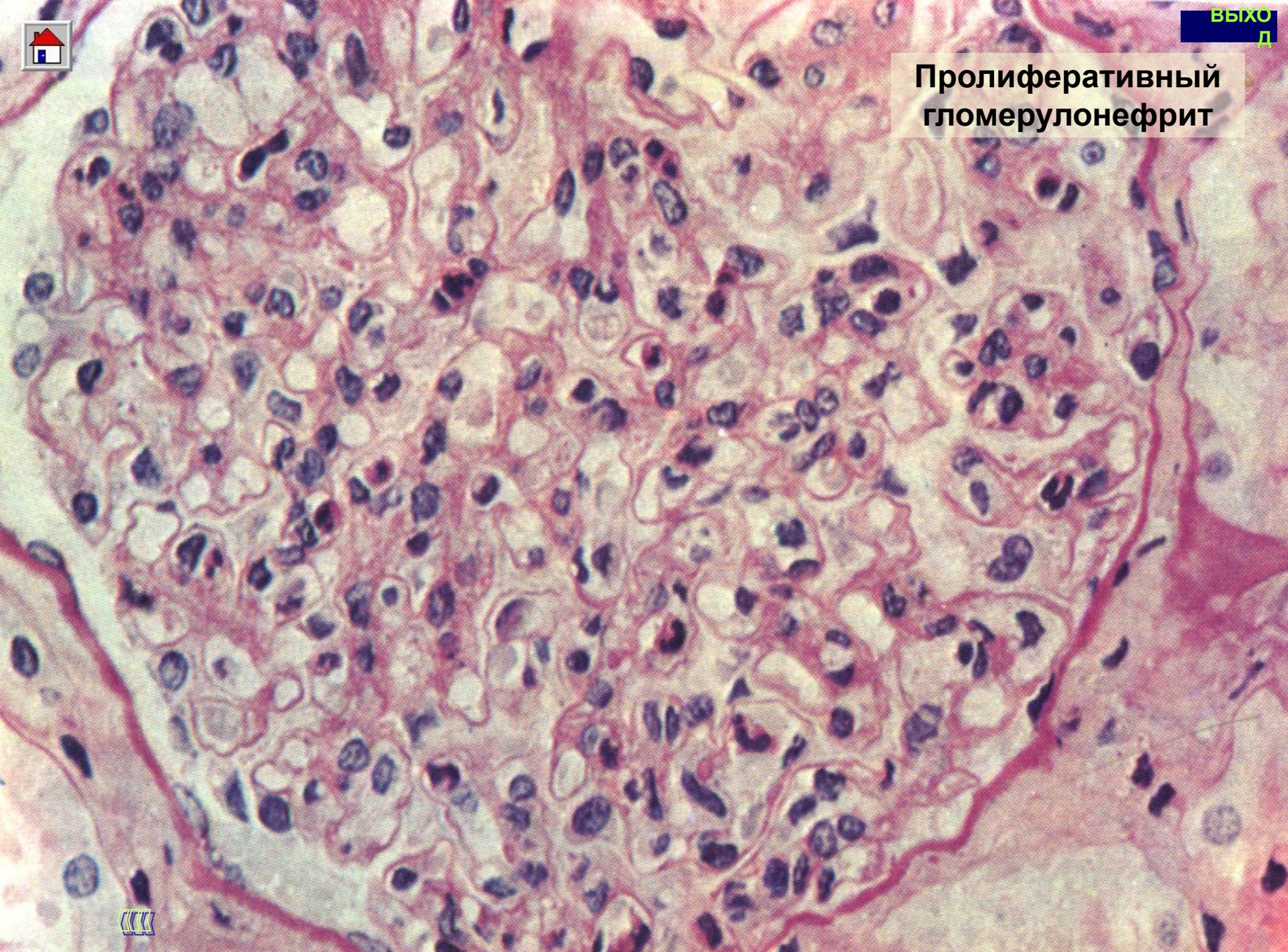


Нормальное  
строение  
клубочка



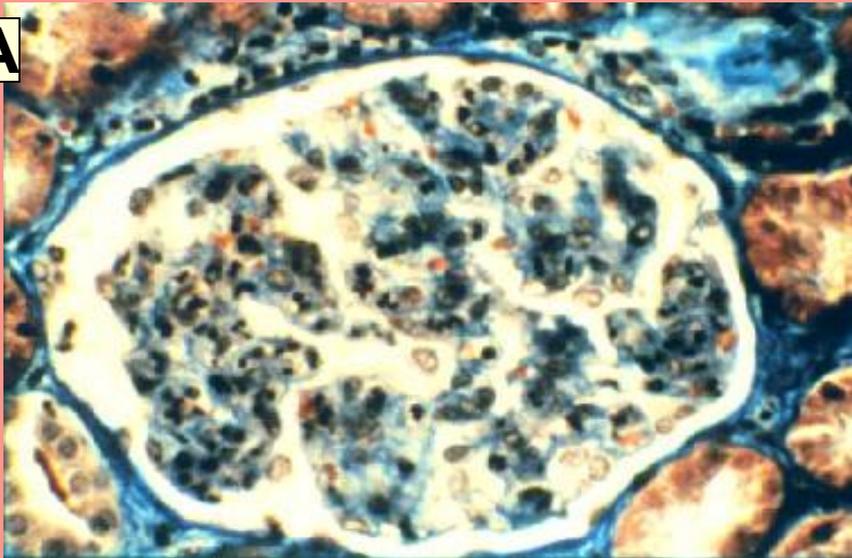
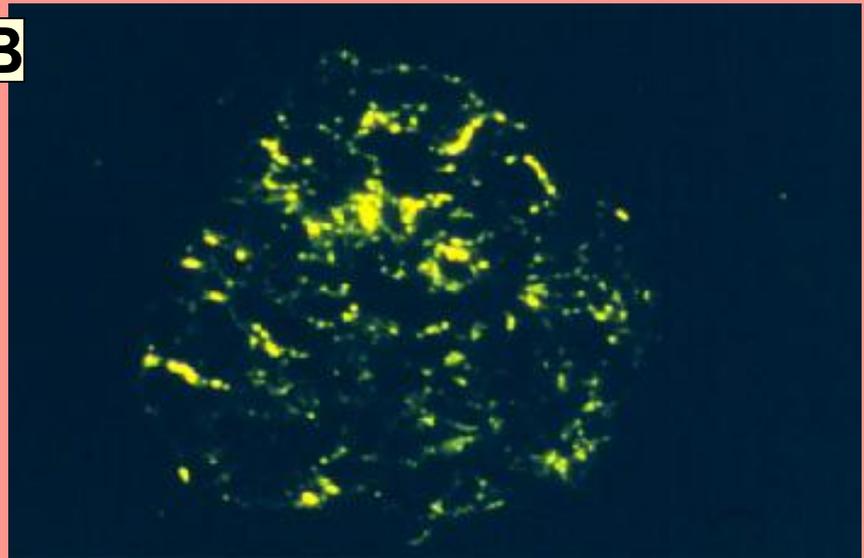
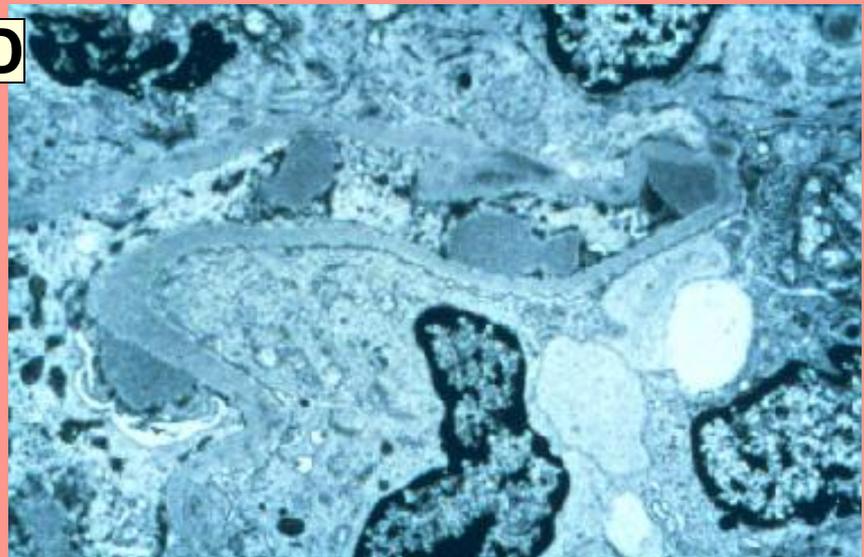


# Проллиферативный гломерулонефрит





# Постинфекционный ГН

**A****B****C****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)**

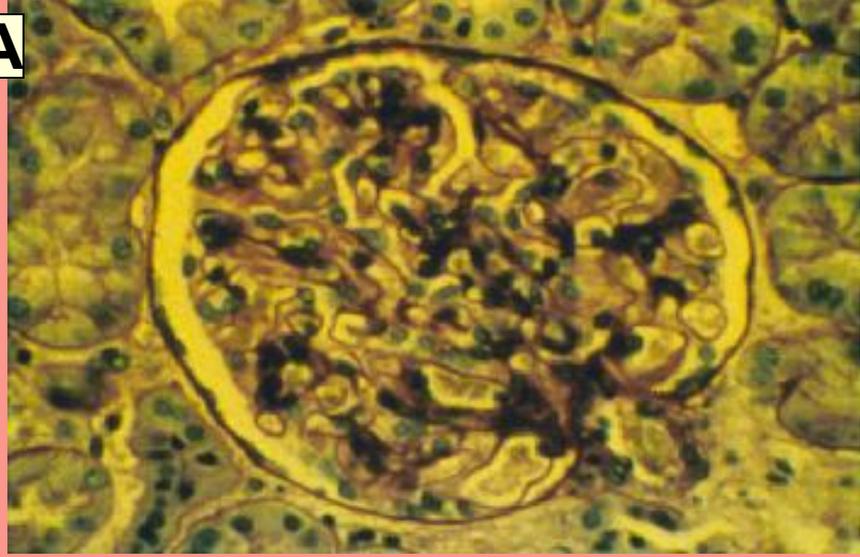
- наличием гематурии различной степени выраженности и/или нефротического синдрома**
- наличием артериальной гипертензии (часто тяжелой)**

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

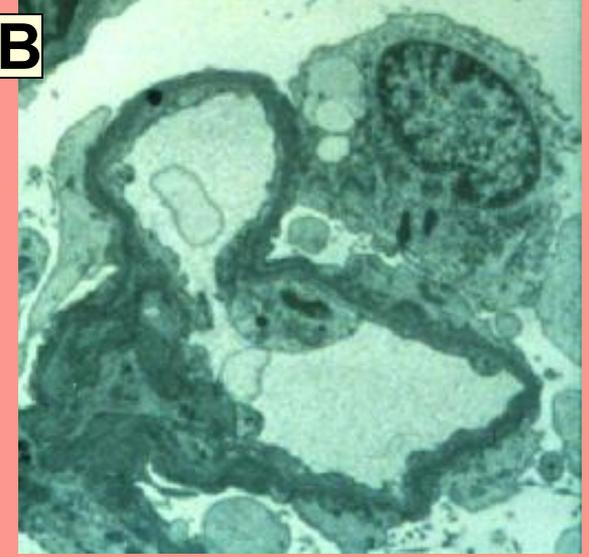


# Гломерулонефрит с минимальными изменениями

A



B



C



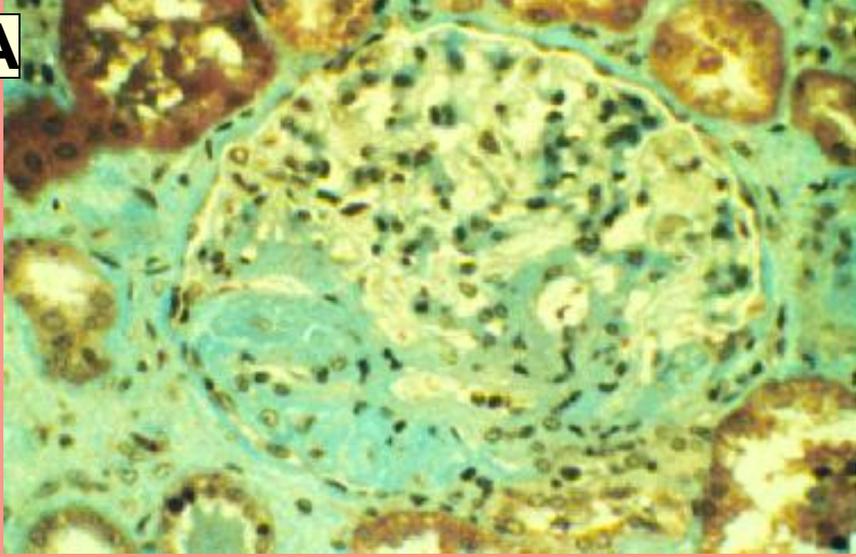
D



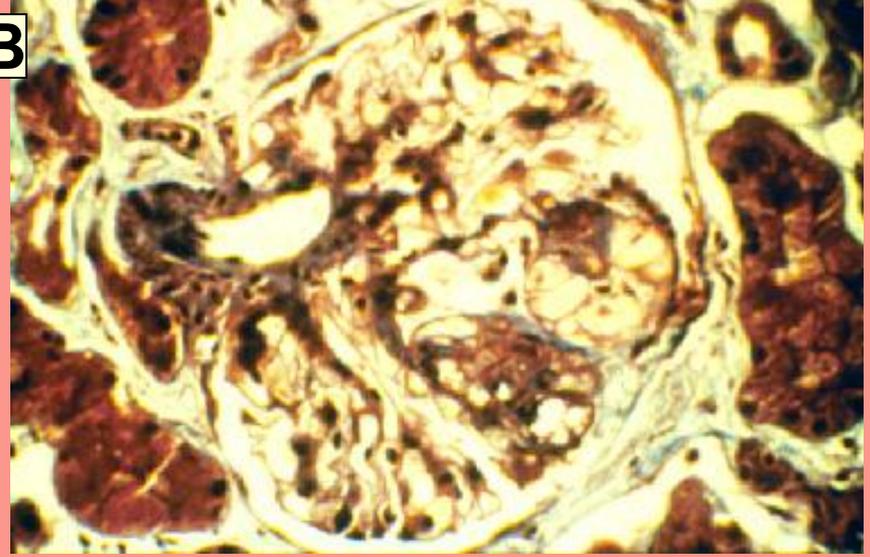


# Фокальный сегментарный гломерулосклероз

**A**



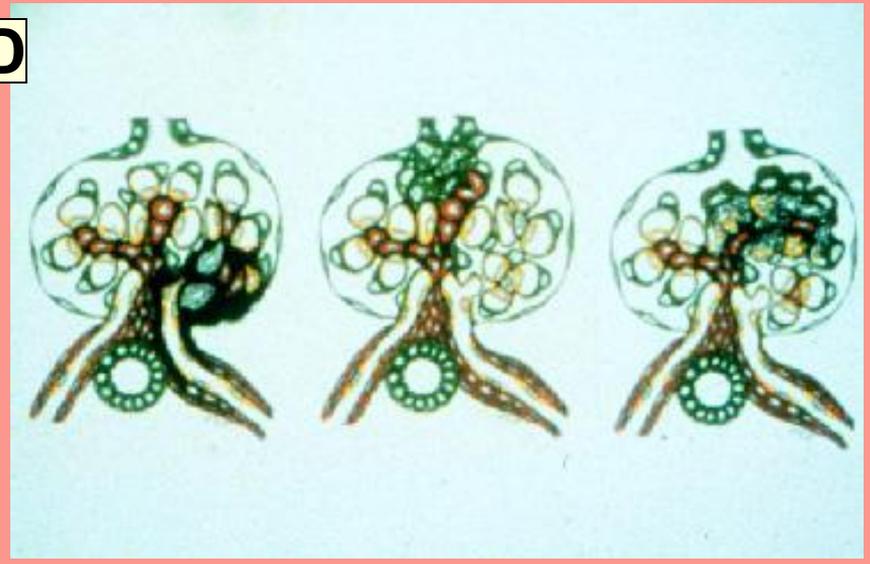
**B**



**C**



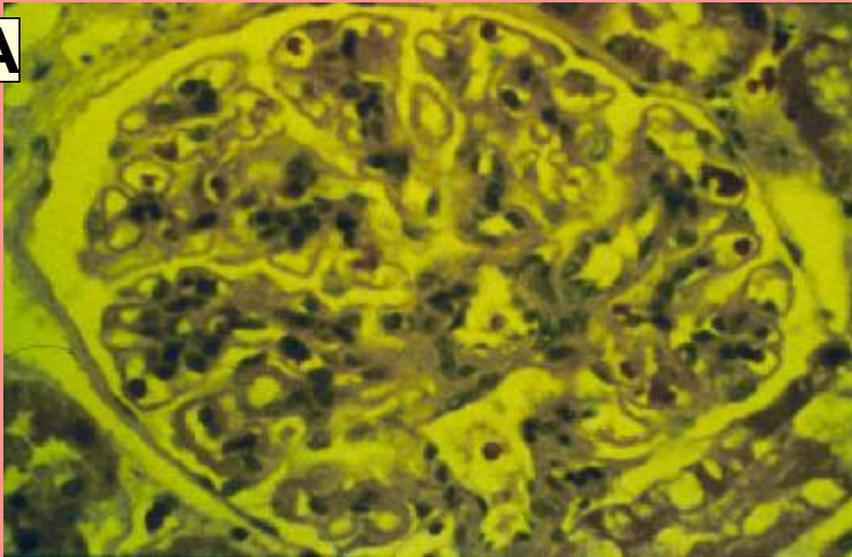
**D**



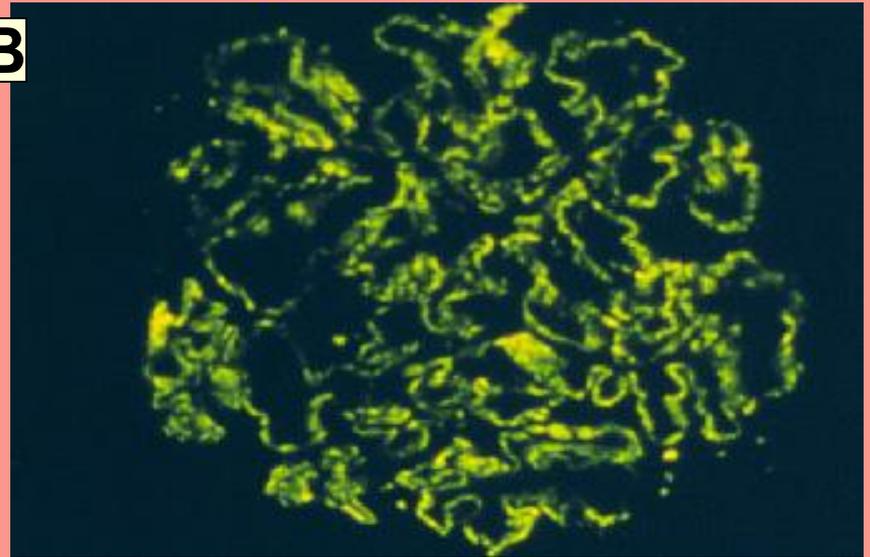


# Мембранозная нефропатия

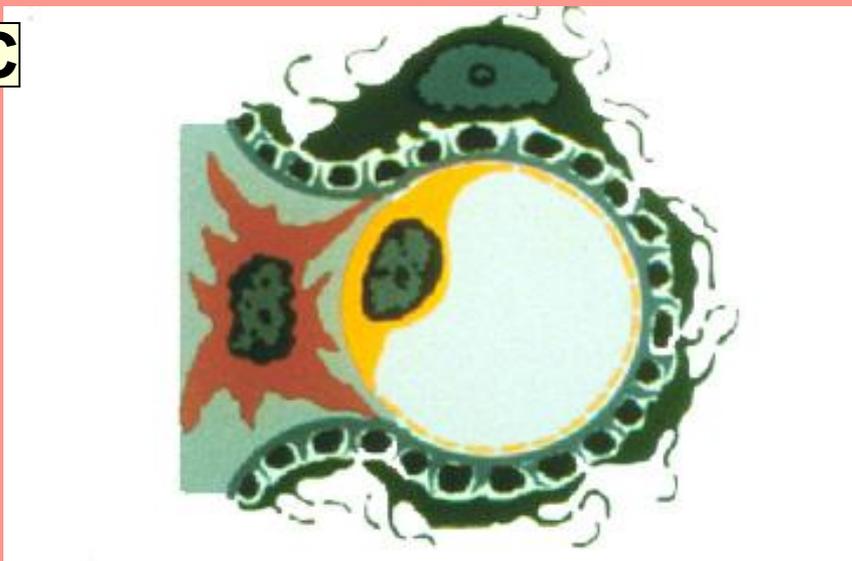
**A**



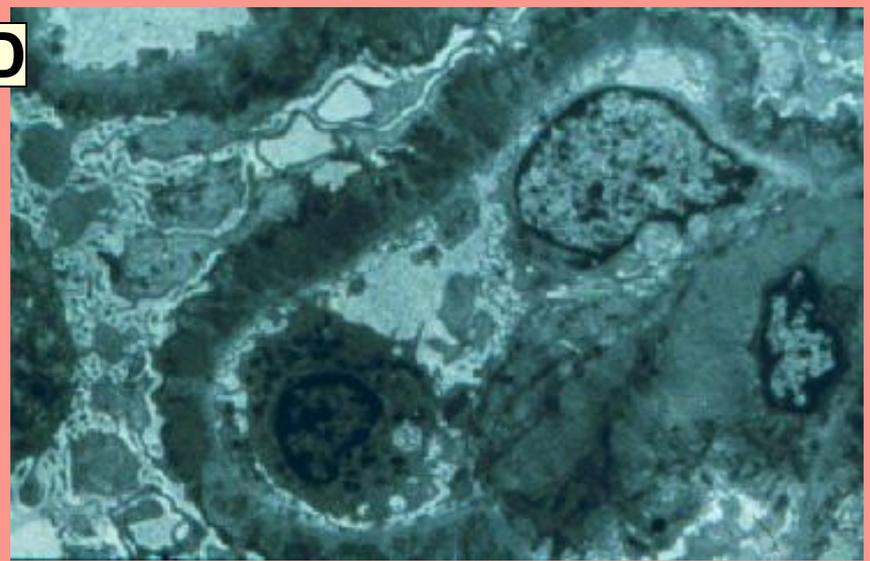
**B**



**C**

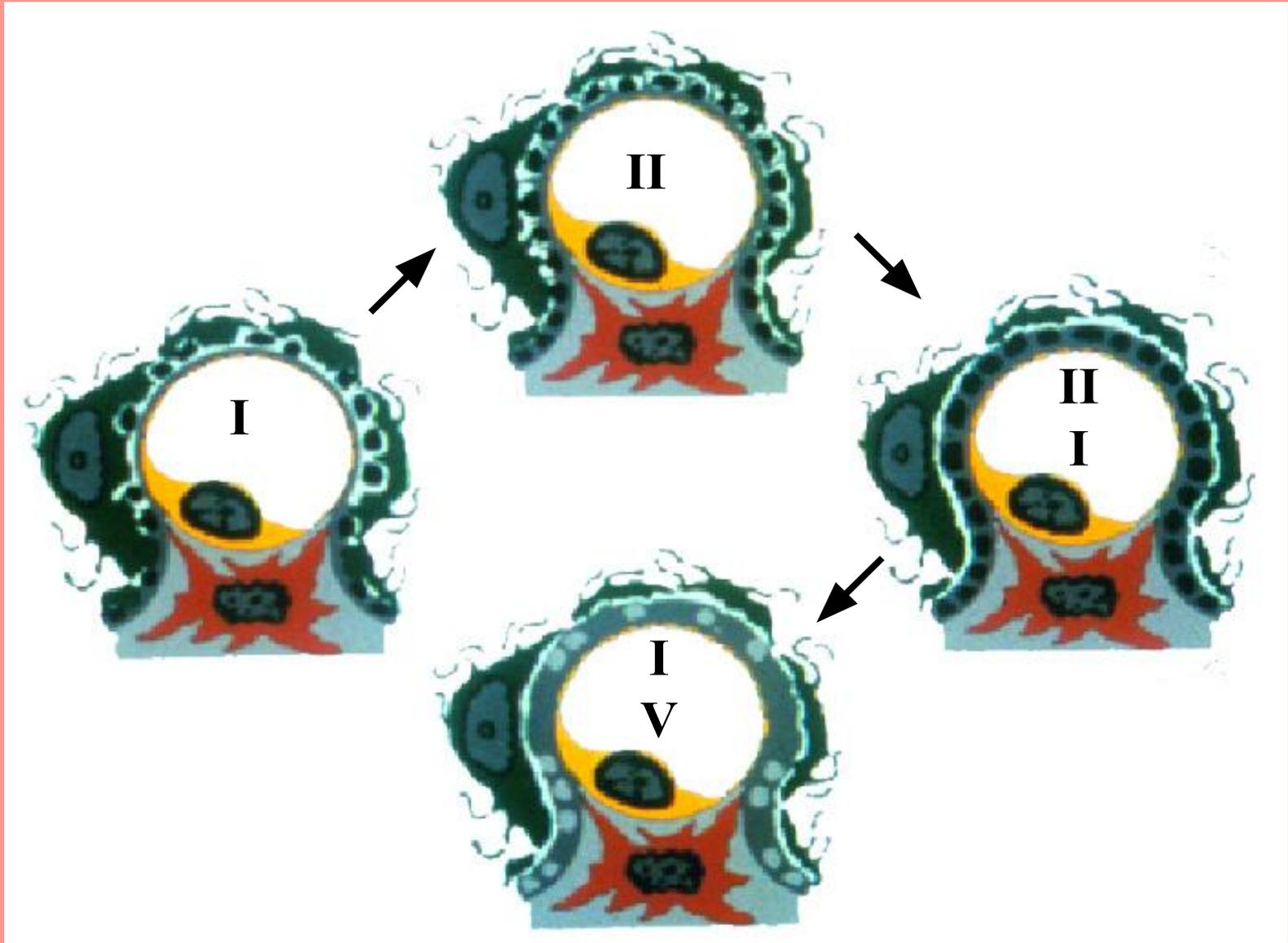


**D**





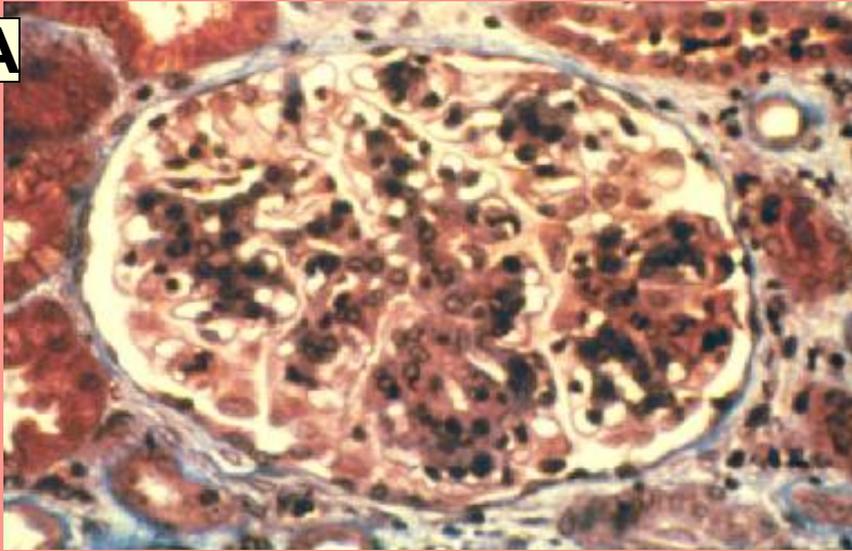
# Стадии мембранозной нефропатии



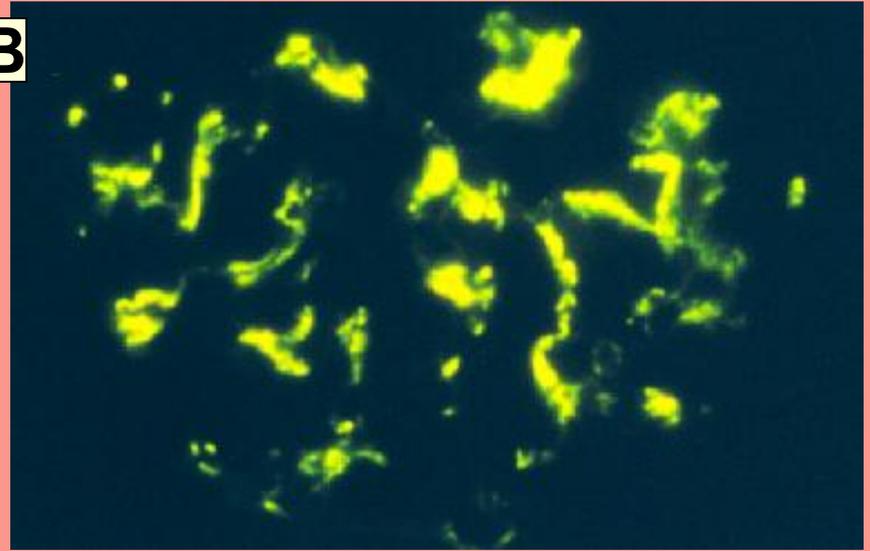


# IgA-нефропатия

A



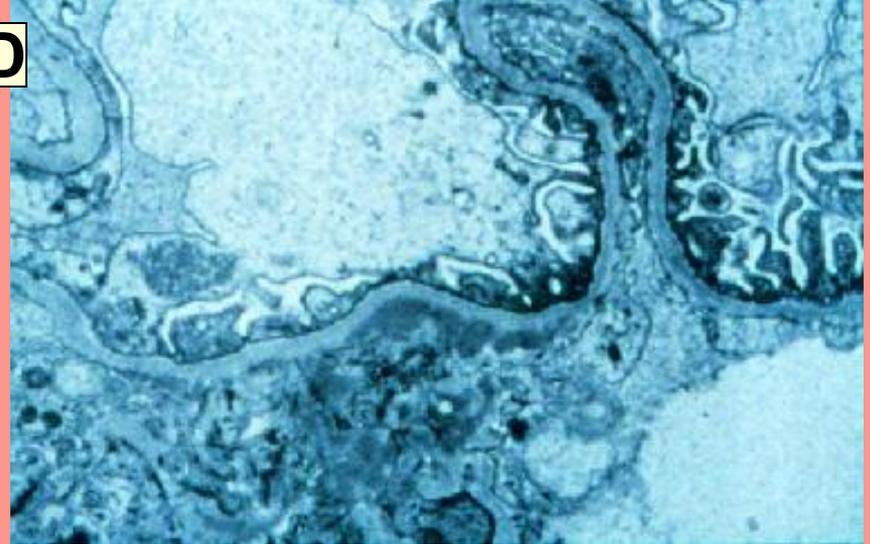
B



C



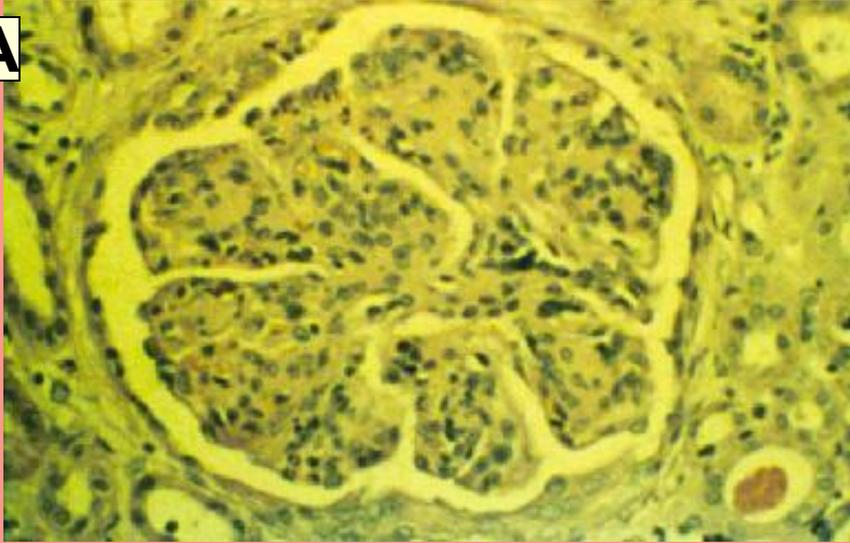
D



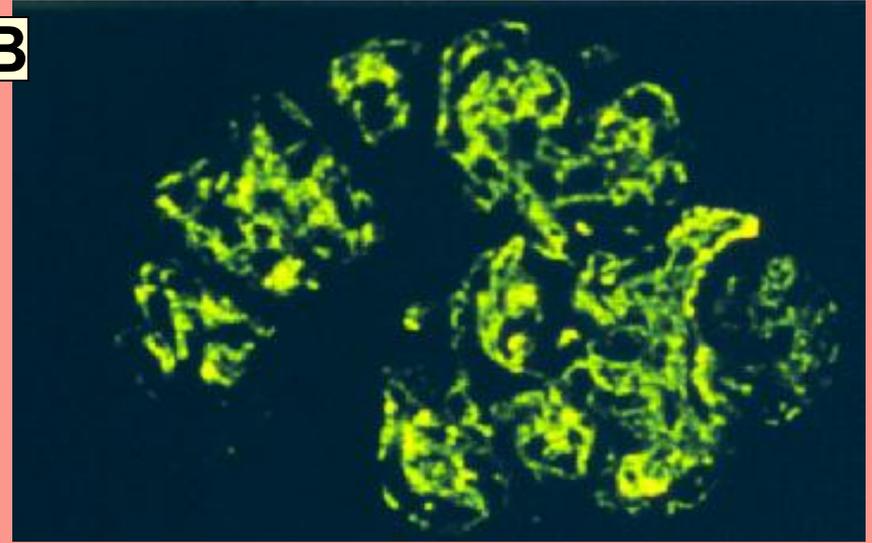


# Мембранокапиллярный гломерулонефрит I типа

A



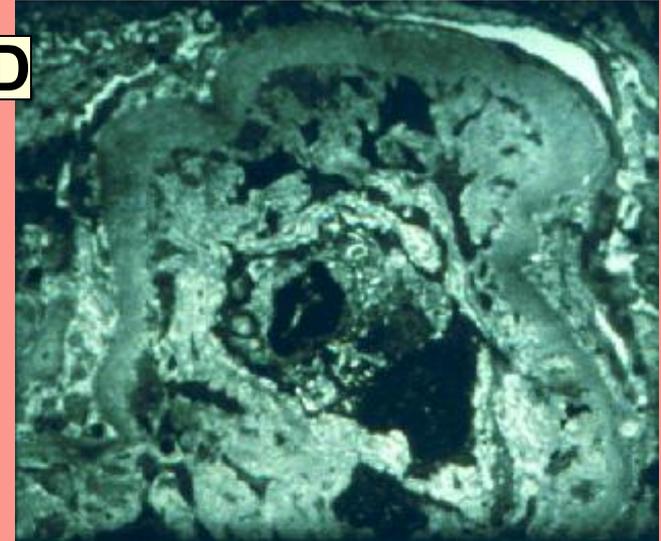
B



C

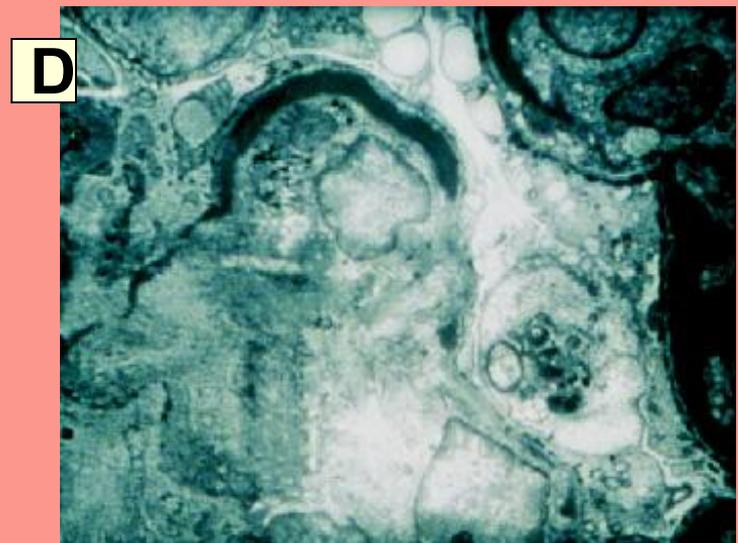
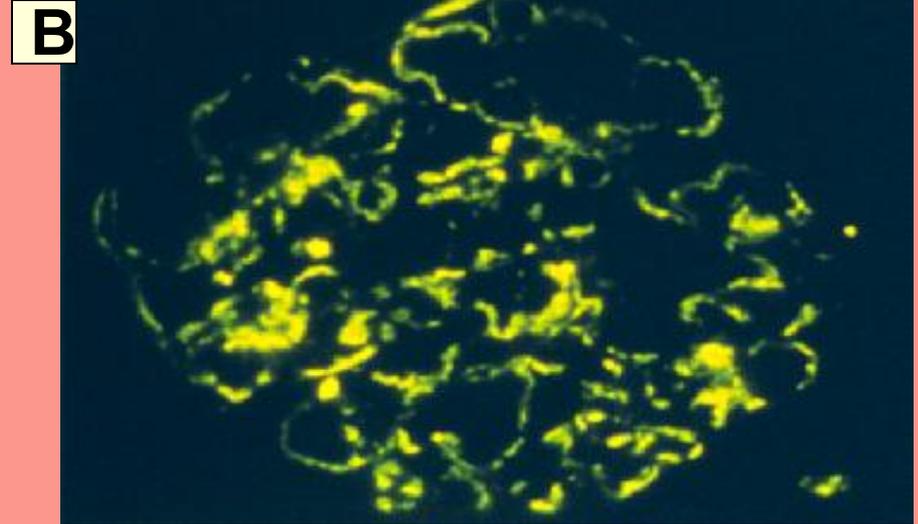
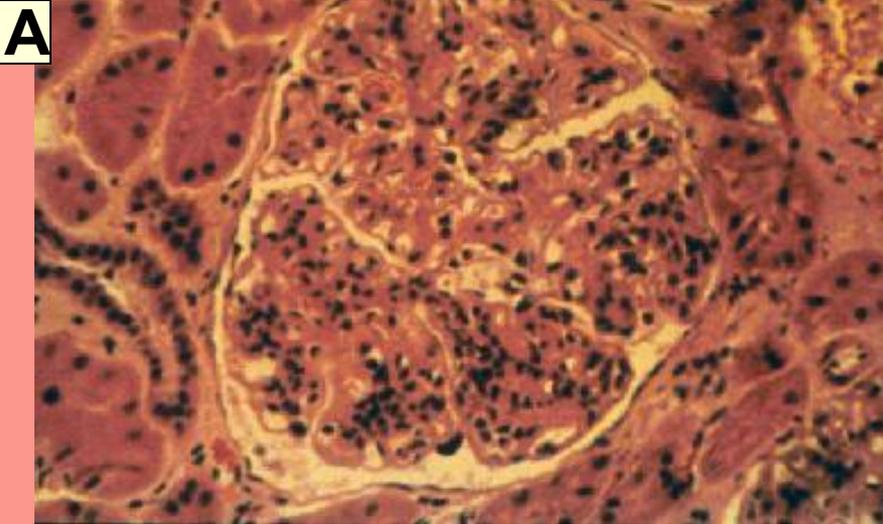


D



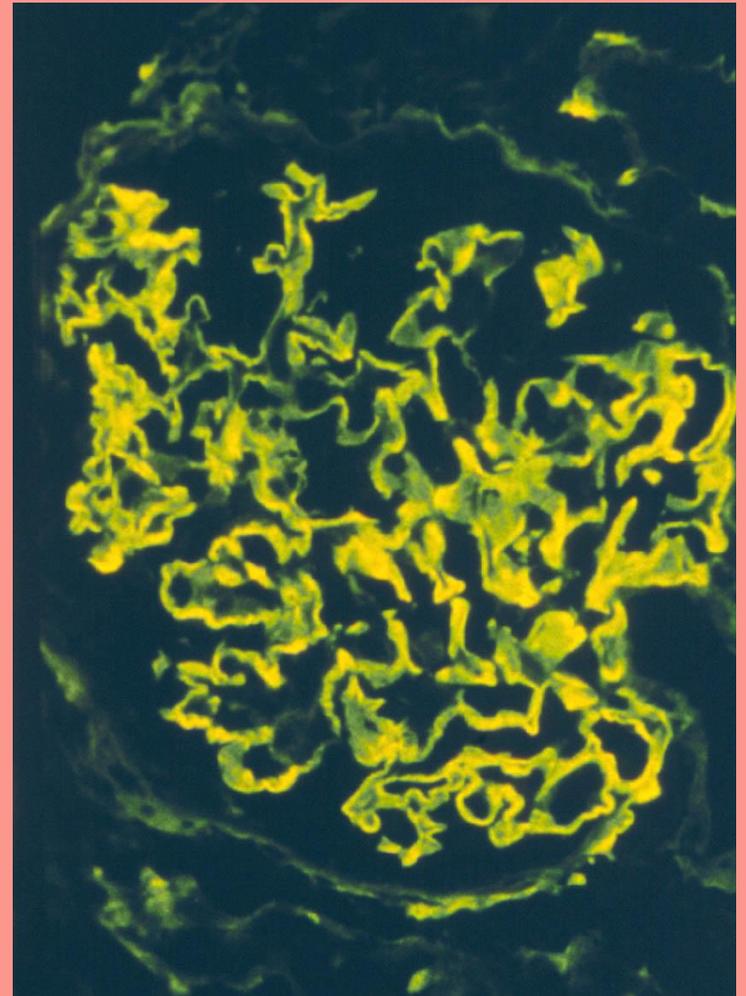
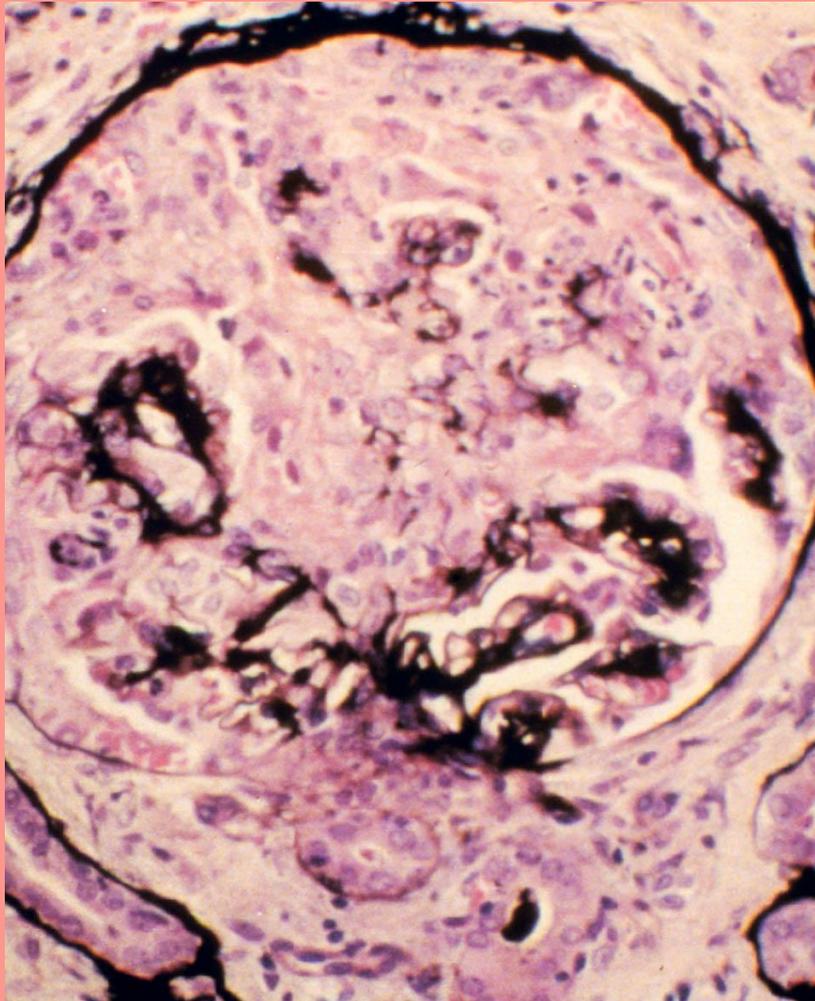


# Мембранокапиллярный гломерулонефрит II типа



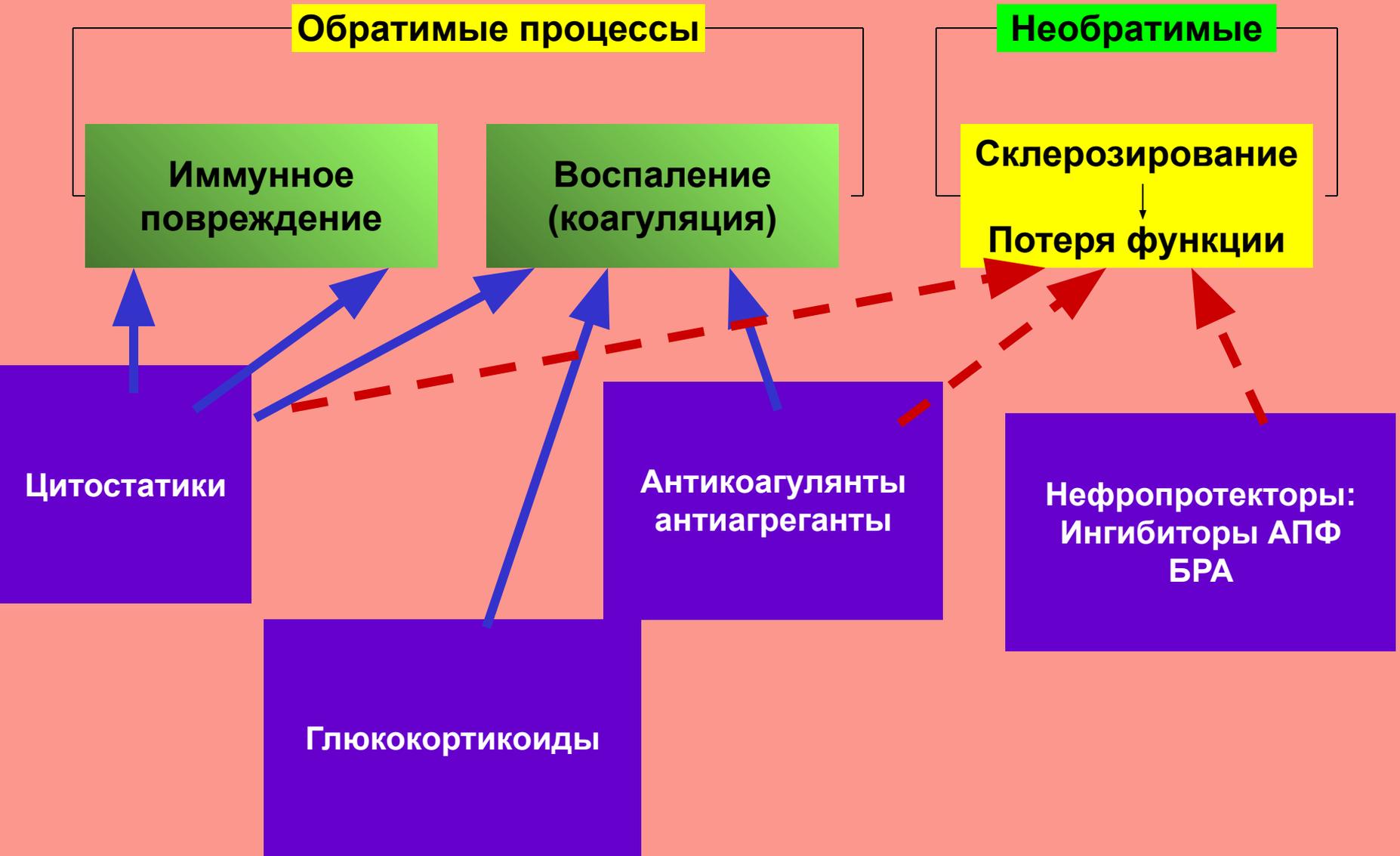


# Анти-ГБМ ГН





# 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

желудочно-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<sup>+</sup>),  
продукцию ИЛ – 2, цитотоксических Т-клеток*

## **ТАКРОЛИМУС**

*Селективно подавляет активность Т- хелперов (CD 4<sup>+</sup>),  
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
<b>Циклоспорин А (ЦсА)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Сандиммун</li><li>• Неорал</li></ul>	<b>Ингибция транскрипции ДНК</b>
<b>Мофетила микофенолат</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Селлсепт</li><li>• Лефлюномид</li><li>• Мизорибин</li><li>• Бреквинар</li></ul>	<b>Ингибция синтеза нуклеотидов</b>
<b>ТАКРОЛИМУС, Сиролимус</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Рапамицин</li><li>• Лефлюномид</li></ul>	<b>Ингибция передачи сигнала от рецепторов фактора роста</b>
<b>Дезоксипергулин</b>	<b>Ингибция дифференцировки клеток</b>



## 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 остронефритического 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/мм<sup>3</sup>