

«Гломерулонефриты».

- **Гломерулонефриты** – это гетерогенная группа иммуновоспалительных заболеваний почек с различной клинико-морфологической картиной, течением и последствиями.
- Термин «гломерулонефрит» объединяет разные по этиологии и патогенезу состояния.
- По клиническому течению выделяют *острый, подострый (быстро прогрессирующий) и хронический* ГН.
- Воспалительные изменения преимущественно в клубочках (откуда и термин ГН) при различных формах ГН проявляются *протеинурией, гематурией, отеками, АГ и снижением функции почек.*

- **Острый ГН** возникает через 2-6 недель после *бактериального, вирусного или паразитарного заболевания.*
- Его продолжительность ограничена 1 годом от начала болезни. Сохранение клинических проявлений свыше 4 месяцев свидетельствует о затяжном течении, *более 1 года - о переходе в хронический ГН.*

- Сложность медицинских аспектов ГН состоит в неуклонном прогрессировании его хронических форм с формированием хронической почечной недостаточности. С 2005 года нефрологами KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) выделена ненозологическая форма заболевания почек – **хроническая болезнь почек** в 5-ти стадиях, необратимо приводящая к ХПН независимо от причины хронического ГН.

- **Общепринятой классификации ГН пока нет.** В различных странах, в зависимости от возможностей проведения биопсии почек, могут преобладать морфологические классификации ГН или клинические классификации ГН.
- МКБ- 10, которая уже частично устарела, представляет ГН следующим образом
- **МКБ-Х:**
- N 00 Острый нефритический синдром, гломерулонефрит
- N 02 Рецидивирующая и стойкая гематурия
- N 03 Хронический нефритический синдром
- N 05 Нефритический синдром неуточненный
- N 06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- N 07 Наследственная нефропатия, неклассифицированная в других рубриках
- N 08 Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках

- **Морфологические формы гломерулонефритов**
- ГН с минимальными изменениями клубочков
- Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН
- ГН с «полулуниями» (быстро прогрессирующий ГН)
- Мезангиопролиферативный ГН, в т.ч. болезнь Берже
- Мембранозный гломерулонефрит
- Мезангиокапиллярный (мембранопротеративный) гломерулонефрит (тип I и тип II)
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз/ гиалиноз
- Фибриллярно-иммунотактоидный ГН
- Фибропластический ГН
-

- Для всех ГН характерны определенные черты, характерные особенности, наблюдаемые у всех форм ГН
- Первичным всегда является *иммуновоспалительное поражение клубочков*, хотя имеется и повреждение интерстициальной ткани.
- Всегда *симметрично* поражаются обе почки.
- Вторичные механизмы гломерулярного повреждения часто *вначале индуцируются иммунными воздействиями* (активация комплемента, отложение фибрина, агрегация тромбоцитов, воспаление вследствие воздействия провоспалительных цитокинов или повреждения свободными радикалами).
- *Поражение почек может являться частью системного процесса* (например, системной красной волчанки, системных васкулитов и т.д.)



- **Этиология ГН**

- Причинные факторы большинства форм ГН пока не известны.
- В развитии некоторой части ГН уже установлена роль **инфекции:**
- **бактериальной** (особенно нефритогенных штаммов бета-гемолитического стрептококка группы А, эпидемии острого постстрептококкового ГН и сегодня представляют реальность);
- **вирусной**, в частности вирусов гепатита В и С, ВИЧ-инфекции;
- в развитии другой части ГН предполагаются **неинфекционные причины:**
- лекарственных препаратов (золото, Д-пеницилламин);
- опухоли;
- другие факторы экзогенного и эндогенного происхождения (ревматологические заболевания (СКВ), синдром Гудпасчера

Основные патогенетические механизмы ГН

- Отложение в клубочках иммунных комплексов (либо вследствие пассивного заноса, либо вследствие формирования *in situ*) 75-80 % больных.
- Отложение в клубочках антител к гломерулярной базальной мембране (5% всех ГН)
- Отложение в клубочках иммуноглобулинов атипичной конфигурации (например, при IgA-нефропатии) 10-15 % ГН.

- **Первый иммунный вариант.**
- Чаще всего (около 80% всех случаев) в результате образования и связывания антител с внепочечными и внеклубочковыми антигенами (в том числе стрептококковыми), образуются циркулирующие иммунные комплексы (**ЦИК**), которые впоследствии осаждаются на базальных мембранах клубочковых капилляров либо в мезангии. Циркулирующие комплексы антиген-антитело пассивно заносятся в клубочки, когда гломерула становится своеобразной «ловушкой» для свободного циркулирующего антигена.
- Что является причиной осаждения ЦИК, именно в почках, является предметом продолжающихся исследований.
- Такой вариант развития ГН носит название ***иммунокомплексного***.

-
- **Основные причины иммунокомплексного ГН.**
- Вирусы:
- Эпидемический паротит
- Корь
- Гепатиты В и С
- Эпштейна-Барра
- Группа Коксаки
- Ветряная оспа
- ВИЧ
- Бактерии:
- Нефритогенные штаммы бета-гемолитического стрептококка группы А
- *Streptococcus viridans* (при инфекционном эндокардите)
- *Treponema pallidum*
- Гонококки
- Сальмонеллы
- Паразиты:
- Малярийный плазмодий
- Шистосомоз
- Филяриоз
- Антигены хозяина:
- ДНК (при СКБ)
- Криоглобулины
- Антигены злокачественных опухолей
- Лекарства:
- Пеницилламин
- Препараты золота
-

- **Второй иммунный вариант** встречается реже и называется **аутоиммунным (антительным)**. В этих случаях иммунные комплексы образуются непосредственно на гломерулярной базальной мембране (ГБМ) стенки клубочковых капилляров в результате взаимодействия аутоантител с аутоантигенами, являющимися белковыми частицами самой БМ. Основным компонентом БМ является коллаген IV типа. Анти-ГБМ-антитела - это аутоантитела, связывающиеся главным образом с неколлагеновым доменом альфа-3-цепи коллагена IV типа. Эта антигенная мишень имеется также на базальных мембранах легочных альвеол, поэтому кроме почек поражаются и легкие. Такой механизм характерен для почечно-легочного синдрома Гудпасчера.

- После образования иммунных комплексов или аутоантител к базальной мембране активируется система комплемента, в результате чего образуются факторы, вызывающие хемотаксис нейтрофилов и моноцитов к базальной мембране с последующим их разрушением, а также дегрануляцию базофилов и тучных клеток. Особенно важны эффекторные реакции клеточного иммунитета, в которых участвуют сенсibilизированные лимфоциты и моноциты-макрофаги. В местах отложения иммунных комплексов или в местах их образования происходит активация системы комплемента, вероятно, по альтернативному пути - без участия факторов С2 и С4. Это приводит к образованию мембраноатакующего комплекса: С5-С9 или поли-С9, встраивающихся в базальные мембраны клеток и ГБМ и нарушающих их проницаемость. У нейтрофилов и моноцитов имеются рецепторы к С3, которые могут активировать эти клетки с последующим повреждением окружающих тканей. Компоненты комплемента С5а и С3а, являющиеся анафилотоксинами, способствуют запуску местных процессов воспаления и влияют на микроциркуляцию в сосудистой системе клубочков.

- На передовом рубеже иммунологической защиты организма находятся клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Под влиянием разнообразных патологических стимулов (антигены, ЦИК, продукты тромбоцитов, компоненты комплемента и др.) моноциты активируются и выделяют в кровь широкий спектр биологически активных провоспалительных веществ (цитокины): интерлейкин ИЛ-1 бета, фактор некроза опухоли-альфа, фибронектин и др. Основная часть ИЛ-1 выводится через почки, где его концентрация в 4-8 раз выше, чем в других тканях. Следовательно, независимо от места образования в организме ИЛ-1 может концентрироваться в почечной ткани и вызывать целый комплекс реакций острого воспаления, активную пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию мезангиального матрикса.

- Все эти факторы приводят к высвобождению лизосомальных ферментов, повышению проницаемости и **энзимоперфорации базальной мембраны**, последующей активации системы свертывания и развитию местного внутрисосудистого свертывания крови. В капиллярах клубочков происходит агрегация тромбоцитов с активацией тромбоцитарных и плазменных факторов свертывания, превращения фибриногена в фибрин с последующим запускованием и гибелью клубочков.

-

- **Патоморфология ГН**
- В современной нефрологии ГН рассматриваются в первую очередь **как морфологический диагноз**, который основан на прижизненном исследовании биоптатов почечной ткани.

- В данной лекции разберем более глубоко только две морфологические формы ГН:
-
- **1. Морфологический тип ГН - эндокапиллярный диффузный пролиферативный ГН.**
- **Гистологическая характеристика биоптата.**
Морфологический эквивалент острого постстрептококкового ГН – клубочки увеличены, малокровны, интерстиций отечный, с инфильтрацией полиморфоядерными лейкоцитами, изменений структуры клубочкового капилляра нет.
- **Клиническая частота данной морфологии –** основная часть **острых постстрептококковых ГН** имеет данный морфологический тип ГН.
- **Клинико-лабораторные проявления -** острый нефритический синдром имеет данный морфологический тип ГН.

- **2. Морфологический тип ГН - гломерулонефрит с «полулуниями» (быстропрорессирующий ГН).**
- **Гистологическая характеристика биоптата.**
- Экстракапиллярная пролиферация клеток в пространстве Боумена, ведущая к образованию «полулуний» в 60-100 % клубочков, которые сдавливают его с наружной стороны и что приводит к спадению капиллярных петель; в терминальной фазе ГН почечная ткань замещается фиброзной тканью.
- **Клиническая частота данной морфологии.** Основная часть быстро прогрессирующих нефритов имеет данный морфологический тип ГН.
- **Клинико-лабораторные проявления -** прогрессирующая почечная недостаточность.

- **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА**

- При ГН формируется один из 4-х основных нефрологических синдромов: мочевого синдром (МС), нефритический синдром, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность.
- **Мочевой синдром** - это изменения в анализах мочи в виде протеинурии, уровень которой не превышает 3,5 г/сутки, которая может сопровождаться эритроцитурией и цилиндрурией.
- **Нефритический синдром** характеризуется появлением протеинурии: (в пределах МС), эритроцитурии: и цилиндрурии: различной степени выраженности, а также экстраренальными проявлениями заболевания в виде отеков и (или) артериальной гипертензии:, нередко - нарушением азотвыделительной функции почек.
- **Нефротический синдром** - это клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией более 3,5 г/сутки, гипопроteinемией с гипоальбуминемией менее 25 г/л, гипер-а₂-глобулинемией, гиперлипопротеинемией, липидурией и отеками.

- **Клинические варианты острого гломерулонефрита:**
- **1) Типичный:** с бурным началом, выраженными почечными и внепочечными симптомами;
- **2) Затяжной:** постепенное развитие симптоматики, медленное нарастание отеков, малая выраженность артериальной гипертензии и других симптомов, течение болезни - 6-12 месяцев;
- **3) Развернутый:** с триадой симптомов - отеки, гипертензия, мочевого синдром;
- **4) Моносимптомный:** отечный, гипертонический гематурический,
- **5) Нефротический** (с клинико-лабораторными признаками нефротического синдрома).

- **ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**

- **МОНОСИМПТОМНЫЙ** - наиболее частый (до 85%)
- изолированный мочево́й синдром при отсутствии артериальной гипертензии и отеков
- **нефротического типа** - встречается редко (8-10%)
- выраженная протеинурия, олигурия, отеки, иногда нерезкое повышение АД
- **развернутая (отечно-гипертоническая) форма** - встречается в настоящее время редко (5%)
выраженная протеинурия, отеки, артериальная гипертензия. При данном варианте возможны осложнения).

-

- **МОЧЕВОЙ СИНДРОМ** (синдром острого воспаления клубочков)
- Боли в поясничной области с обеих сторон,
- Повышение температуры тела;
- Олигурия,
- Красноватый цвет мочи или цвет "мясных помоев" в результате гематурии, которая является обязательным и постоянным признаком острого гломерулонефрита;
- Протеинурия (количество белка в моче обычно колеблется от 1 до 10 г/л, но не редко достигает 20 г/л);
- Цилиндрурия (гиалиновые, зернистые, эритроцитарные), эпителиальных клеток;
- Снижение клубочковой фильтрации;
- Лейкоцитурия (как правило незначительная).
-

- **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**
- Одышка, приступы удушья, кровохарканье (редко), (проявления левожелудочковой недостаточности).
- Повышение показателей АД до 180/120 мм рт.ст.
- Наклонность к брадикардии.
- Изменение глазного дна.

- **ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ**

- «Бледные» отеки преимущественно в области лица, век, появляются утром, в тяжелых случаях возможны анасарка, гидроторакс, гидроперикард, асцит.
- Прибавка массы тела за короткое время может достигать 15-20 кг и более, но через 2-3 недели отеки быстро исчезают;

- **Церебральный синдром**
характеризуется головной болью
тошнотой, рвотой, туманом перед
глазами, снижением зрения,
повышенной мышечной и психической
возбудимостью, двигательным
беспокойством, понижением слуха,
бессонницей.

- **НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА В НАЧАЛЕ РАЗВИТИЯ ОГН**
- **(ЛЮБОЙ ВАРИАНТ).**
- Уменьшение количества выделяемой мочи
- Пастозность лица (в частности, век)
- Увеличение веса тела
- Тяжесть в области поясницы
- Иногда дизурические явления
- Иногда незначительное повышение АД
- Изменение цвета мочи: цвета крепкого чая, кофе, крайне редко – цвета «мясных помоев»;
- Изменения цвета могут отсутствовать
- Небольшой субфебрилитет
- Ухудшение общего самочувствия
- Все эти симптомы держатся недолго, их выраженность значительно варьирует
-

- **ОСЛОЖНЕНИЯ РАЗВЕРНУТОЙ ФОРМЫ ОГН**

- 1. Острая сердечная недостаточность (не более 3%): левожелудочковая, тотальная
- 2. Острая почечная недостаточность (у 1%)
- 3. Эклампсия (судорожный синдром)
- 4. Кровоизлияние в головной мозг
- 5. Острые нарушения зрения (преходящая слепота)
-

- **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

- **Острый постстрептококковый ГН** является самоограничивающимся заболеванием, которое во многих случаях разрешается самопроизвольно и без применения специального медикаментозного лечения, только под влиянием бессолевой диеты и постельного режима.
- Лечение острого ГН с мочевым синдромом, особенно при четко документированном впервые выявленном МС после респираторной вирусной инфекции, ангины, переохлаждения и т.д. следует начинать через 2 месяца после дебюта заболевания, учитывая время возможного развития спонтанной клинико-лабораторной ремиссии. Лечение проводят больным ОГН при условии уровня протеинурии, превышающего 0,5 г/сутки без гематурического компонента (ГК); в случае сопутствующего ГК - при уровне протеинурии <0,5 г/сутки.

- **Базисная терапия** предусматривает назначение щадящего режима, диеты с резким ограничением поваренной соли в пище (не более 1,5-2 г/сутки или бессолевой - стол 7а, 7). Длительное ограничение потребления белков при остром гломерулонефрите недостаточно обосновано, так как задержки азотистых шлаков, как правило, не наблюдается. Из белковых продуктов лучше употреблять творог, а также яичный белок. Жиры разрешаются в количестве 50-80 г/сут. для обеспечения суточной калорийности добавляют углеводы. Жидкости можно потреблять до 600-1000 мл/сут.
- ***Антибактериальная терапия*** показана при явной связи гломерулонефрита с имеющейся инфекцией, например, при бактериальном эндокардите, хроническом тонзиллите. При хроническом тонзиллите через 2-3 месяца после стихания острых явлений гломерулонефрита показана тонзилэктомия. При некоторых состояниях, например, при сопутствующем гепатите С может потребоваться и специфическая противовирусная терапия.

- **Симптоматическая терапия** заключается в применении антигипертензивных препаратов (препараты выбора - ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и мочегонных средств (2,4%эуфиллин из расчета 1мл на 10 кг массы тела в сочетании с фуросемидом внутривенно; фуросемид или торасемид перорально).

- **Патогенетическая терапия.** При некоторых типах ОГН, особенно проявляющихся нефротическим синдромом, ухудшением функции почек или затянувшимся течением острого гломерулонефрита, целесообразно пероральное применение стероидных гормонов. В таких случаях лечение преднизолоном в дозе 1. мг/кг/сутки назначают в первые 2-4 недели от начала заболевания. Эту дозу продолжают давать в течение 2-3 нед, затем ее постепенно уменьшают. Курс лечения в среднем длится 5-6 недель. Если за это время не достигается достаточный лечебный эффект, можно продолжить лечение поддерживающими дозами преднизолона (по 10-15 мг/сут) до 3-4 месяцев под врачебным контролем. Кортикостероидная терапия влияет как на отечный, так и на мочевои синдром. Она может способствовать выздоровлению и предупреждению перехода острого гломерулонефрита в хронический процесс. Умеренная артериальная гипертензия не является противопоказанием к применению кортикостероидных препаратов. При тенденции к повышению АД и нарастании отеков лечение кортикостероидными гормонами следует сочетать с гипотензивными и диуретическими средствами. Цитостатики назначают редко, либо при неэффективности стероидов, либо при наличии противопоказаний к их назначению.
- Следует помнить, что стероиды всегда с самого начала назначаются при вторичном гломерулонефрите, когда причиной ОГН выступают системные заболевания (СКВ) или системные васкулиты (например, болезнь Шенляйн- Геноха). В таких случаях значительно чаще применяются и комбинация стероидов и цитостатиков

- При наличии артериальной гипертензии и особенно при возникновении эклампсии показана комплексная гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами (верапамил, гидралазин, нитропруссид натрия, диазоксид) или симпатолитиками в сочетании с салуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) и транквилизаторами (диазепам и др.).

-

- **ПРОГНОЗ острого постстрептококкового ГН.**
- При своевременной диагностике и лечении в большинстве типичных случаев в течение 2-3 месяцев наступает полное выздоровление. Смертельный исход в остром периоде заболевания бывает очень редко. Перенесшие заболевание могут возвратиться к трудовой деятельности даже при наличии умеренного мочевого синдрома или остаточной альбуминурии. Всякий острый гломерулонефрит, не закончившийся бесследно в течение года, нужно считать перешедшим в латентную форму хронического ГН, что у детей отмечается в примерно 10% случаев, у взрослых - чаще (в 30% случаев).
- Лица, перенесшие острый гломерулонефрит, подлежат диспансерному наблюдению, так как клиническое выздоровление нередко может быть кажущимся.
-

- **ПРОФИЛАКТИКА**

- Профилактика в основном сводится к предупреждению и раннему интенсивному лечению острых инфекционных болезней, устранению очаговой инфекции, особенно в миндалинах. Профилактическое значение имеет и предупреждение переохлаждения тела. Лицам, страдающим аллергическими заболеваниями (крапивница, бронхиальная астма, сенная лихорадка), противопоказаны профилактические вакцинации.

- **Лечение и прогноз быстро прогрессирующего ГН**

- Ввиду чрезвычайно высокой активности процесса, быстрой отрицательной динамики заболевания и неблагоприятного прогноза при быстро прогрессирующем гломерулонефрите активную терапию следует начинать незамедлительно или как можно раньше, до наступления выраженной олигурии (анурии).

- Лечение начинают с **пульс-терапии** метилпреднизолоном (метипред) в высоких дозах - по 20-30 мг/кг внутривенно в течение 3 дней с последующим переходом на прием преднизолона внутрь (1 мг/кг/сутки). Курсы пульстерапии повторяют каждые 3-4 недели, в тяжелых случаях - каждые 2 недели (при этом прием преднизолона внутрь продолжают). По достижении клинического эффекта дозу преднизолона постепенно (в течение 12 недель) уменьшают до минимальной поддерживающей, которую при наличии системного заболевания (СКБ) принимают годами.

- При антительном или иммунокомплексном БПГН (в том числе при смешанной криоглобулинемии) эффективен **плазмаферез** (2-3 раза в неделю), который обычно сочетают со стероидной пульс-терапией.
- В отсутствие эффекта к этой комбинации присоединяют пульс-терапию циклофосфамидом (15 мг/ кг внутривенно капельно через день или 3 дня подряд). Однако при сочетании плазмафереза с циклофосфамидом увеличивается риск развития инфекционных (септических) осложнений.

- После стабилизации функции почек может быть применен другой (ежемесячный) режим пульс-терапии и плазмафереза или 4-компонентная схема (глюкокортикоиды + цитостатики + антикоагулянты + антиагреганты) в обычных терапевтических дозах.
- В терапии БПГН важное место занимает **гипотензивная** (ингибиторы АПФ в сочетании с диуретиками или без них, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов в сочетании с диуретиками или без них), диуретическая (фуросемид, этакриновая кислота) и антибактериальная терапия (при присоединении инфекции). При рефрактерной злокачественной артериальной гипертензии назначается комбинация ингибиторов АПФ, диуретиков и бета-адреноблокаторов. При рефрактерности нефротического синдрома и гипертензии к диуретикам и антигипертензивным препаратам проводят изолированную ультрафильтрацию и гемодиализ.

- При стойкой азотемии и гиперкалиемии выполняют **гемодиализ или перитонеальный диализ.**
- В случае развития необратимой терминальной уремии, что наблюдается у половины больных с БПГН, может быть проведена **трансплантация почки.**
-

- **ПРОГНОЗ**

- Прогноз быстро прогрессирующего гломерулонефрита при наличии «полулуний» в 75% клубочков и более неблагоприятный даже при своевременно начатом активном лечении. У большинства больных через несколько месяцев от начала заболевания наступает летальный исход от хронической почечной недостаточности. У нелеченных взрослых больных болезнь прогрессирует до терминальной стадии в течение 1-2 лет.
- При постинфекционных гломерулонефритах и гломерулонефритах при СКВ, гранулематозе Вегенера, узелковом полиартериите лечение улучшает функции почек. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите, ассоциированном с, постстрептококковым гломерулонефритом, возможны благоприятный исход в ремиссию с восстановлением функции почек и даже выздоровлением (крайне редко).