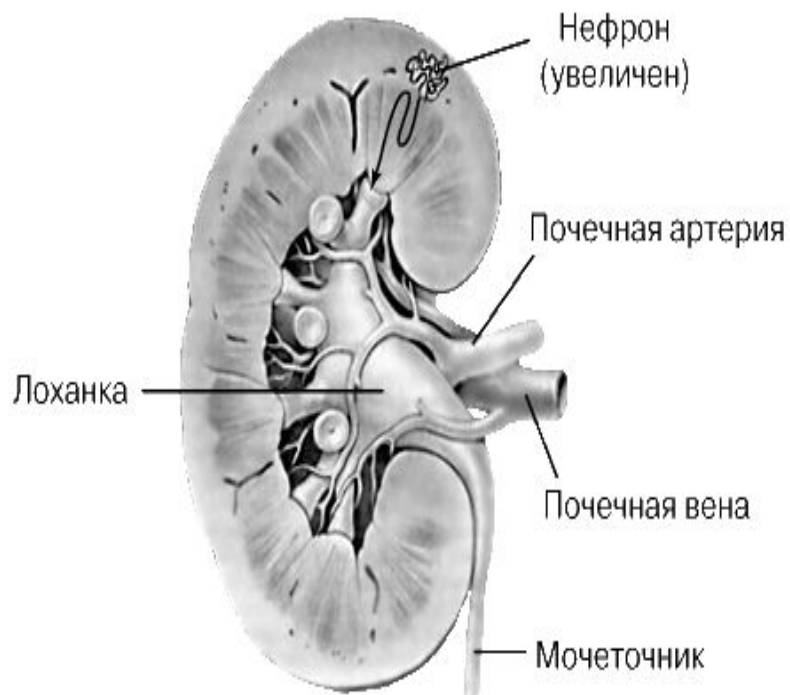


# Гломерулонефриты у детей и подростков



## *3 проблемы современной нефрологии*

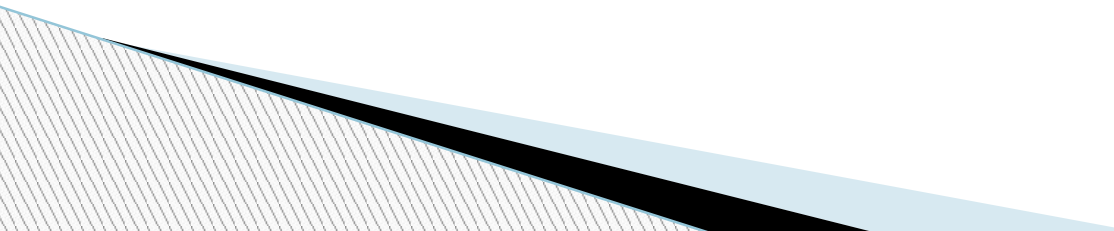
- ▣ Рост числа больных с хроническими болезнями почек
- ▣ Результаты лечения ряда хронических заболеваний почек не удовлетворяют
- ▣ Растет потребность в заместительной терапии,  
в т.ч. –  
в трансплантации почек

# Гломерулонефриты у детей

*Гломерулонефриты,  
или иммунные гломерулопатии, – это  
гетерогенная группа заболеваний,  
для которых характерно  
наличие иммунологических и клинико-  
морфологических признаков воспаления,  
связанного прежде всего с поражением  
клубочков*

# *Гломерулонефриты у детей*

Для выделения нозологической формы ГН необходимо определить:

1. Синдром и **динамику** клинических симптомов
  2. Характеристику иммунопатологических изменений
  3. Морфологическую форму гломерулопатии
- 

# *Гломерулонефриты у детей*

## *▣ Первичные*

По характеру течения

- ▣ Острый ГН
- ▣ Хронический ГН
- ▣ Быстро прогрессирующий ГН

## *▣ Вторичные*

при ряде системных заболеваний

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

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

# Острый постинфекционный ГН

- ▣ Острое диффузное иммуновоспалительное поражение почек, возникающее после бактериального, вирусного или паразитарного заболевания, спустя латентный период (2-3 недели)
- ▣ У детей проявляется нефритическим синдромом
  - ▣ Имеет циклическое течение
  - ▣ Мальчики болеют несколько чаще девочек
  - ▣ Типичный возраст 5 – 12 лет

# Острый постинфекционный ГН – этиология

- Стрептококки гр.А, штамм 12 (60-80%), 1,3,4,49
- Nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) – нефритогенный антиген стрептококка группы А. Обсуждается его участие и потенциал специфических штаммов в возникновении постстрептококкового гломерулонефрита

J.Nephrology, 2007,N 3,May-June,Vol.20

- Сейчас у взрослых пациентов стрептококк при ОГН выявляется не более, чем в 20%; у детей – значительно чаще



# Острый постинфекционный ГН – этиология

- Инфекции и заболевания, предшествовавшие ОГН:
- 1. *Воспаление в носоглотке, на коже;*
- 2. *Бактериальный эндокардит*
- 3. *Пневмония*
- 4. *Менингит*
- 5. *Гепатит В*
- 6. *Вирус Эпштейн-Барра*
- 7. *Цитомегаловирус*
- 8. *Вирус Коксаки*
- *И другие возбудители*

*Данные НИИ нефрологии СПбГМУ  
им. акад. И.П.Павлова*

# Острый постстрептококковый ГН

- ▣ *Предрасполагающие факторы:*
- ▣ Антигенный набор HLA DR4, DR5
- ▣ Отягощенная наследственность по инфекционно-аллергическим заболеваниям
- ▣ Высокая восприимчивость к стрептококковым инфекциям
- ▣ Наличие хронических очагов инфекции в носоглотке, зубах, стрептодермия; носительство гемолитического стрептококка в зеве и/или на коже

# ***Острый постстрептококковый ГН-патогенез***

- АГ стрептококка + АТ + С3а, С5а → осаждение на базальной мембране клубочков
- Мембраноатакующий комплекс (С5в-С9) →  
↑ активация тромбоцитов (↑ секреции серотонина, тромбоксана В) → ↑ агрегации, нарушение микроциркуляции
- ↑ активация макрофагов и мезангиальных клеток →
- → пролиферация мезангия
- Повреждение эндотелиальных клеток; активация фибринолитической системы → воспаление;
- ▣ ***Спазм сосудов и ишемия почки.***

# **Острый постстрептококковый ГН- морфология**

**Эндокапиллярный диффузный пролиферативный  
гломерулит; проходит несколько стадий:**

экссудативная,  
экссудативно-пролиферативная  
пролиферативная  
остаточных явлений

*Электронная микроскопия: «горбы» на эпителиальной стороне  
базальной мембраны*

*Иммуно-флюоресцентная микроскопия: отложения IgG, C3 вдоль  
стенок капилляров клубочков*

*(4 варианта: «звёздное небо», мезангиальные отложения,  
гирляндный тип – самый тяжелый!; иммунонегативный (нет  
отложений) – самый благоприятный, выздоровление до 100%*

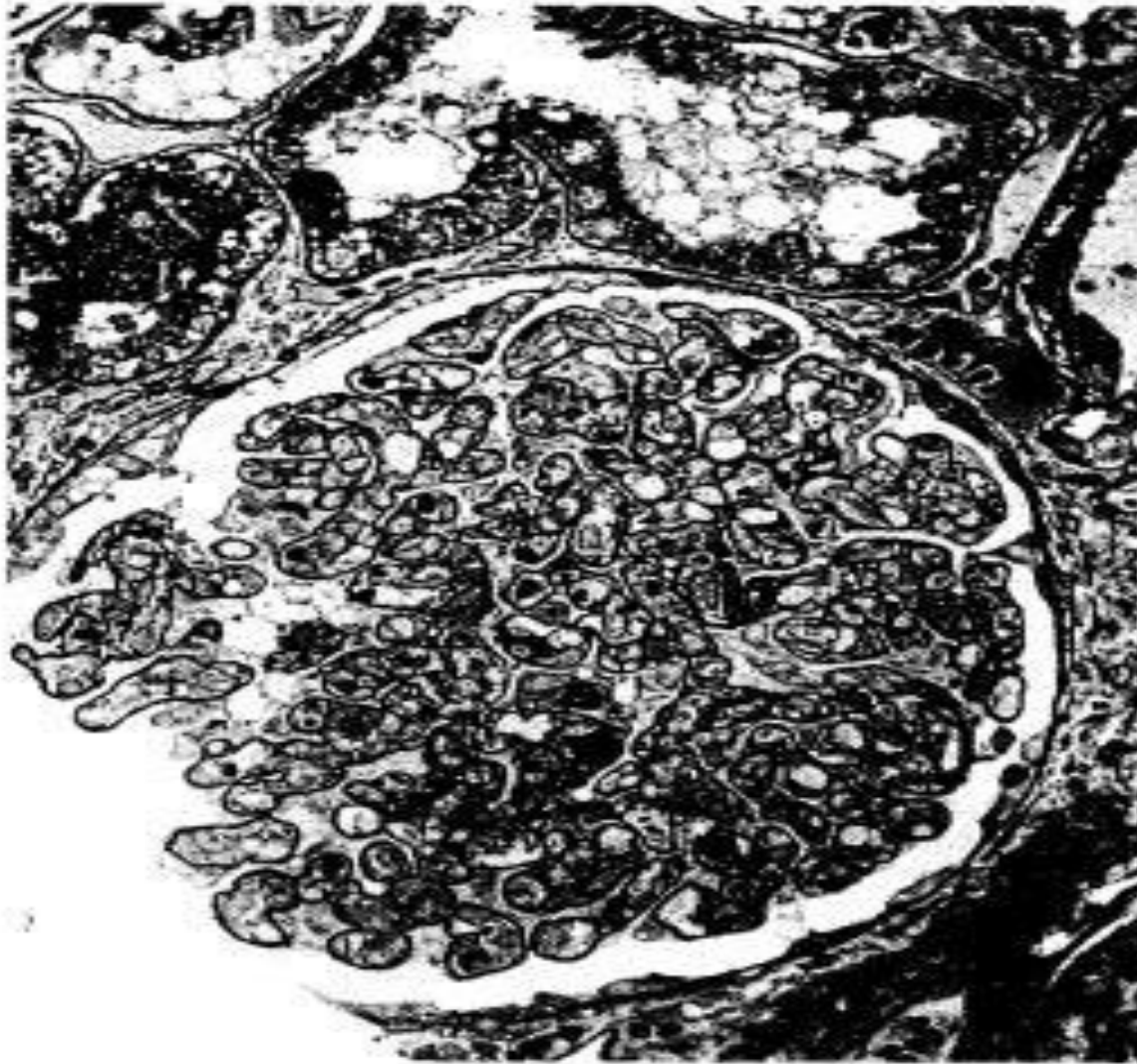


Рис. 9.1. Острый постстрептококковый гломерулонефрит. Пrolиферация эндотелия и мезангиальных клеток, набухание эндотелия (пролиферативная фаза). Импрегнация серебром полутонких срезов.  $\times 400$ .

# Острый постстрептококковый ГН-клиника - нефритический синдром

- ▣ **Отеки**- ↓ СКФ, + ↑ реабсорбции Na = ↑ОЦК, задержка жидкости и Na в тканях + ↑АДГ
- ▣ **Гематурия** ← проницаемость стенки клубочка; дестабилизация мембраны *Er*
- ▣ **Гипертензия** ← эндотелиальная дисфункция активация РААС

## **Острый постстрептококковый ГН-клиника**

### **▣ Циклическое течение и нефритический синдром**

Через 2-3 недели после инфекции – отеки; м.б. олигурия (на 3-5 дней)

**артериальная гипертензия** – кратковременная, умеренная, часто на доклиническом этапе; *это основное отличие ОГН у детей от взрослых!*

В моче: высокая уд. плотность; протеинурия (до 1-1,5 г/24ч.); **гематурия** (от 10-15 до 100, м.б. эритроцитарные цилиндры)

СКФ на высоте отеков ↓

# ***Острый постстрептококковый ГН- критерии диагностики***

- ▣ Предшествующая стрептококковая инфекция
- ▣ Латентный период 2-3 недели
- ▣ Острое начало, нефритический синдром
- ▣ Кратковременность нарушения функции почек
- ▣ В крови ЦИК, ***гипокомplementемия потребления (C3↓↓)***
- ▣ ***Морфология: эндокапиллярный пролиферативный гломерулит, «горбы» на эпителиальной стороне мембраны***



# ***Острый постстрептококковый ГН-критерии активности***

- ▣ ↑↑ АСЛ-О, АСК
- ▣ ↓↓ фракций С3 и С5; ↑ ЦИК
- ▣ В крови лейкоцитоз, нейтрофилез, ↑СОЭ, СРБ
- ▣ Активация системы гемостаза (гиперагрегация *tr* )
- ▣ Стойкая лимфоцитурия
- ▣ Ферментурия (трансамидиназа)
  
- ▣ ***Возможные осложнения:*** ОПП, анурия – редко  
*эклампсия* – у подростков – АГ, головная боль, рвота, брадикардия, потеря сознания, судороги, кома;  
*О.сердечная недостаточность и отек легких - редко*

# Лечение ОГН (базисная терапия)

- ▣ **Основная цель – уменьшить ишемию почек.**
- ▣ Режим постельный на 3-4 недели
- ▣ Диета: соль, жидкость, белок, калорийность
- ▣ Этиотропно: антибиотики гр. пенициллина (макролиды) на 10 дней с учетом СКФ
- ▣ Улучшение микроциркуляции: курантил (2-3 мг/кг/сут. в 3 приема), трентал (5 мг/кг х3 р)
- ▣ При стойкой АГ – ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина -2 (каазар, лозап)
- ▣ Диуретики обычно не назначают!
- ▣ Витамины: С, В2, В6, Е. **Не назначать В1, А, Д!**

# ОГН – прогноз и диспансерное наблюдение

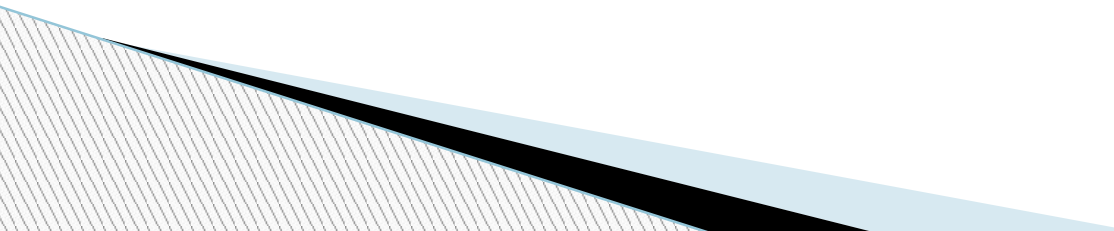
- В 85-90% - выздоровление.
- Факторы прогрессирования – интерстициальные изменения
  - ↓ уд. плотности мочи, лейкоцитурия,
  - ↓ осмотического концентрирования
  - ↑ экскреции фибронектина;

*УЗИ- гипертрофированные почечные пирамидки*  
*резистентность к базисной терапии*
- Диспансерное наблюдение: 5 лет нефролог + педиатр, санация очагов хронической инфекции, анализ мочи 1 раз в месяц и при любом заболевании.  
Через 5 лет – комплексное обследование с оценкой функции почек

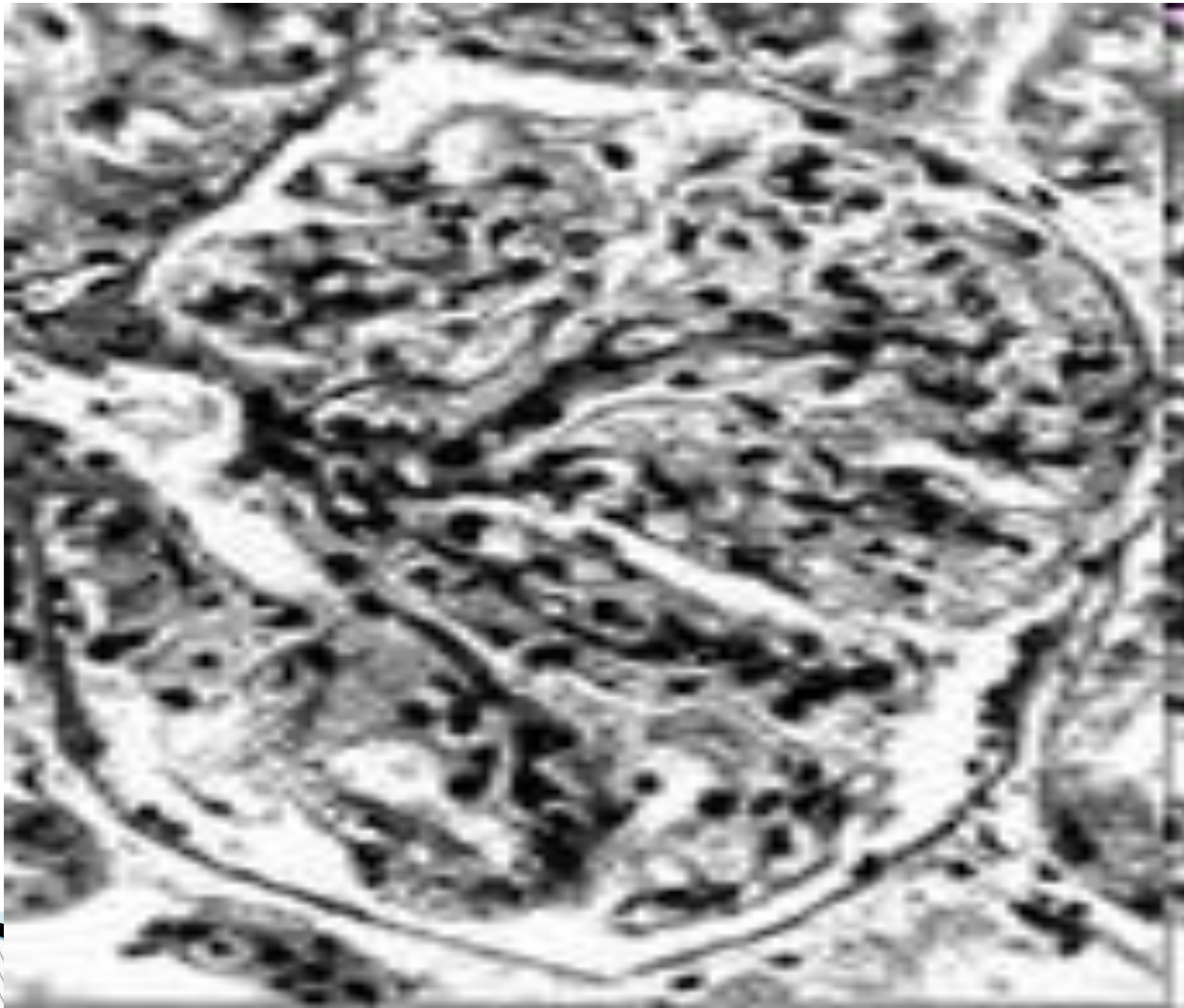
# *Хронический гломерулонефрит*

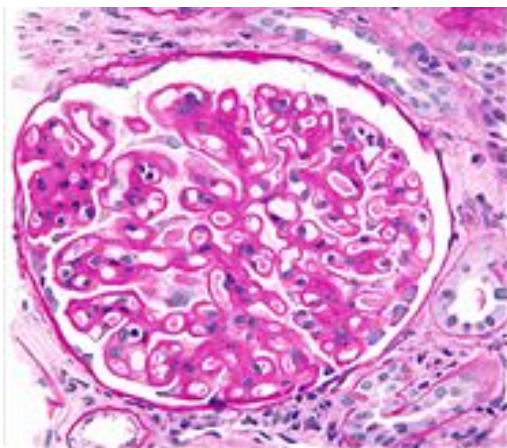
- ХГН – первичное вовлечение в иммунопатологическое воспаление клубочков с последующим поражением канальцев, интерстиция, с развитием в дальнейшем тубулоинтерстициального склероза и ХПН
- Этиология – персистирование вирусной инфекции (гепатит В и С, Коксаки, ЦМВ, хроническое длительное отравление свинцом, кадмием)
- Патогенез – аутоиммунные реакции, длительное персистирование антигенов, дефицит Т - супрессоров, недостаточность С3 и С5, снижение интерферона
- **У 10-15% детей ХГН как продолжение ОГН.**

## *Хронический гломерулонефрит- морфология у детей*

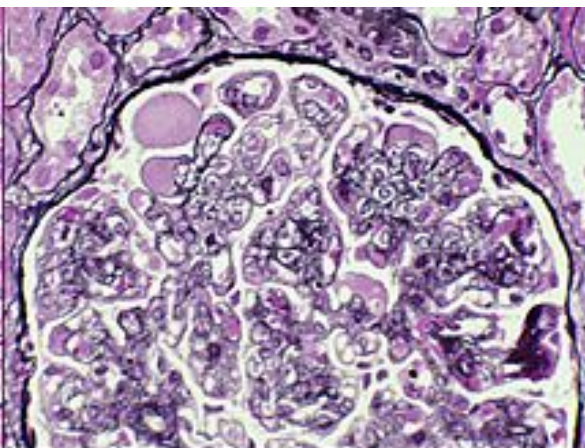
- У детей первых 5-6 лет преобладает ГН с минимальными изменениями
  - 60-70% ХГН – мезангиопролиферативный (течение относительно доброкачественное, младшие школьники)
  - Мембранозный ГН – значительно реже, чем у взрослых
  - Мезангиокапиллярный ГН очень редок
  - ГН с полулуниями чаще у подростков (фокально-сегментарный гломерулосклероз -ФСГС)
- 

# Мезангиопролиферативный гломерулит- наиболее частая форма у младших школьников

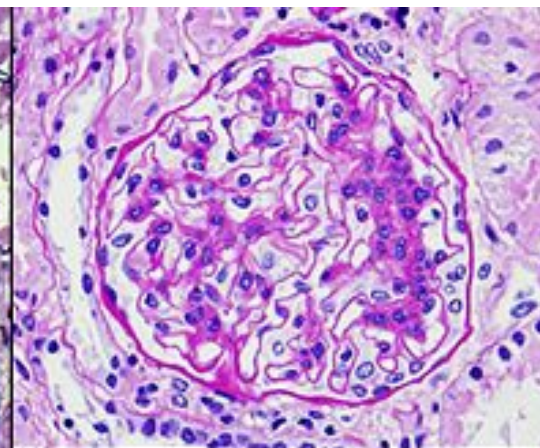




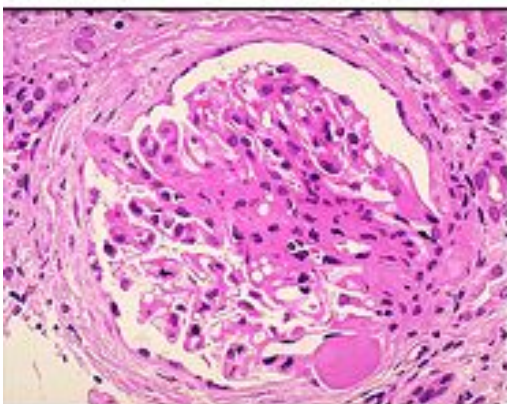
Мембранозная  
нефропатия



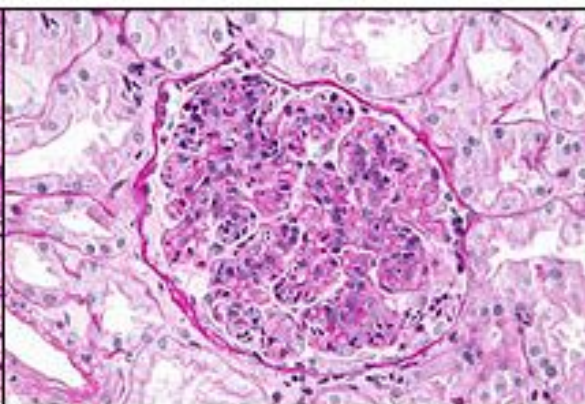
Мембранопролиферативный  
гломерулонефрит



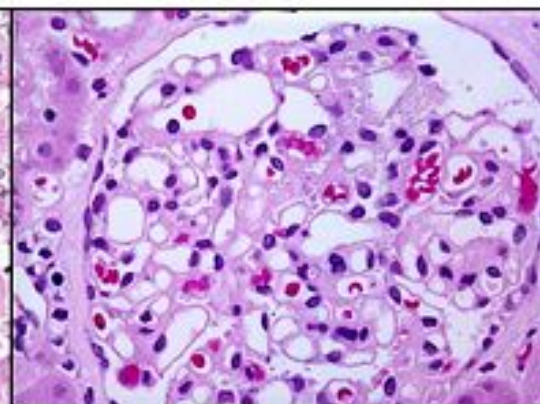
Мезангиопролиферативная  
не-IgA гломерулопатия



Фокально-сегментарный  
гломерулосклероз

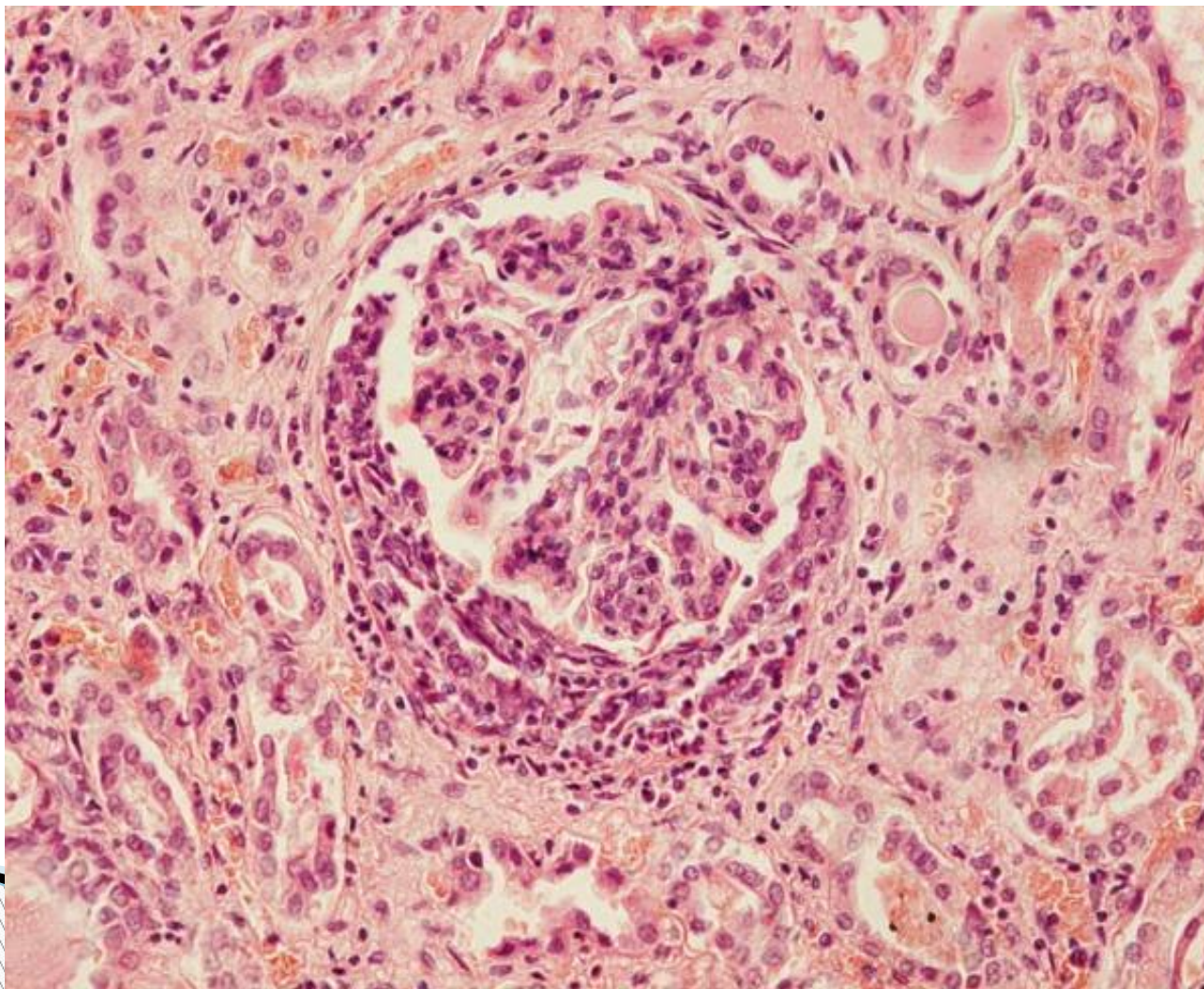


Острый пролиферативный  
гломерулонефрит



Болезнь минимальных  
изменений

# Быстропрогрессирующий ГН с полулуниями – типично для подростков





# Мембранозный гломерулонефрит- редкая форма у детей



# Хронический гломерулонефрит

## клиническая классификация

### ▣ **Форма (синдром):**

1. нефритическая (гематурическая)
2. нефротическая
3. смешанная

### ▣ **Период**

1. Обострение
2. Частичная ремиссия
3. Полная клинико-лабораторная ремиссия

### ▣ **Функция почек**

1. Без нарушения;
2. С нарушением;
3. ХПН

## Клиника ХГН

- **Форма нефритическая или гематурическая** — морфологически мезангиально -пролиферативный или пролиферативно-мембранозный ГН.
- В клинике — умеренная гематурия и протеинурия, небольшие отеки. АГ не у всех больных, поздно. Прогрессирование медленное

# Клиника ХГН

- ▣ **Форма нефротическая** – морфологически минимальный ГН, мембранозный, мембранозно - пролиферативный ГН. В клинике – нефротический синдром. АД не повышается. Течение волнообразное

# Клиника ХГН

- ▣ **Форма смешанная** –пролиферативно-мембранозный и пролиферативно-фибропластический ГН. В клинике – упорные длительные **отёки**, **АГ** с изменениями глазного дна, тахикардией; в моче **гематурия, протеинурия**; в крови – анемия, гипопротейнемия с диспротеинемией, признаки активного воспаления. Функция почек: СКФ ↓, признаки вовлечения тубулоинтерстициальной ткани.  
Быстрое прогрессирование до ХПН

# Быстро прогрессирующий нефритический синдром (синдром быстро прогрессирующего гломерулонефрита)

Характеризуется

- ❑ Относительно быстрым началом (в течение 1-2 недель)
- ❑ Протеинурией (возможно нефротического уровня), гематурией (микро-, макро-), цилиндрурией
- ❑ Прогрессирующим падением скорости клубочковой фильтрации, возможно, с олигурией и формированием в течение 1-2 месяцев терминальной ХПН, артериальной гипертензией (часто тяжелой)
- ❑ Морфологически – экстракапиллярным гломерулонефритом с формированием полулуний в 50-100% почечных клубочков
- ❑ Прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом.
- ❑ Без лечения – гибель больных наступает в течение 6-20 недель.

# Болезнь Берже, IgA-нефропатия

Код по МКБ-10 N02 – рецидивирующая и  
устойчивая гематурия

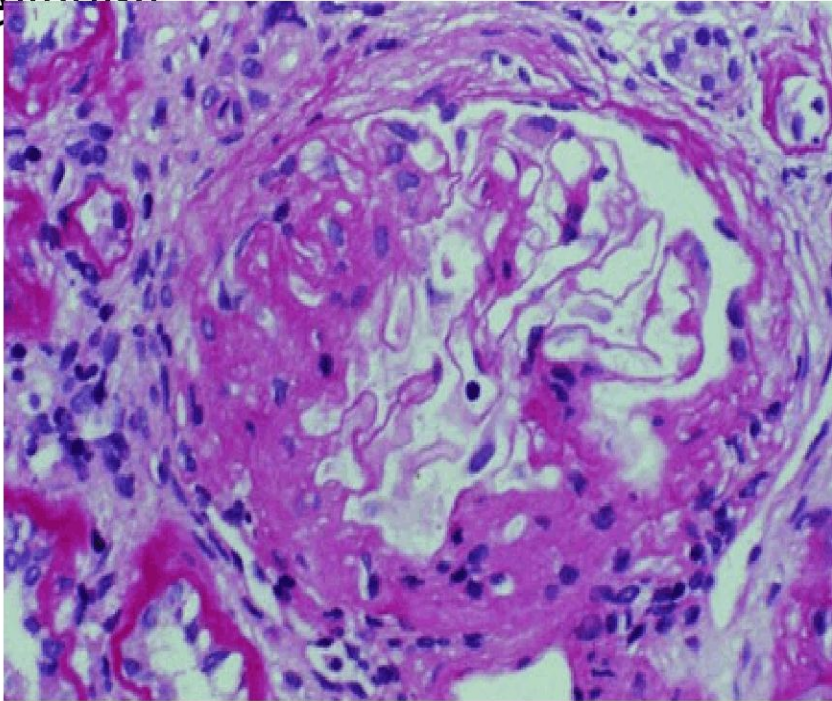
**Болезнь Берже, или IgA-нефропатия – заболевание клубочкового аппарата почки с мезангиальными отложениями IgA,  
основным проявлением которого является рецидивирующая гематурия**

- ▣ **Распространенность:** наиболее частая ф. Первичного ГН
- ▣ 44,4% детей с гематурической ф.ГН
- ▣ 12,1% детей и 12,6% взрослых, подвергнутых биопсии
- ▣ Начало чаще между 20 и 30 годами жизни, в Европе - в основном мужчины – 79,2% (данные НИИ нефрологии СПбГМУ); в Азии ♂=♀
- ▣ До 18 лет мальчики : девочки = 1,1 : 1
- ▣ **Морфология:** фокальный мезангиопролиферативный (очаговый или сегментарный) ГН

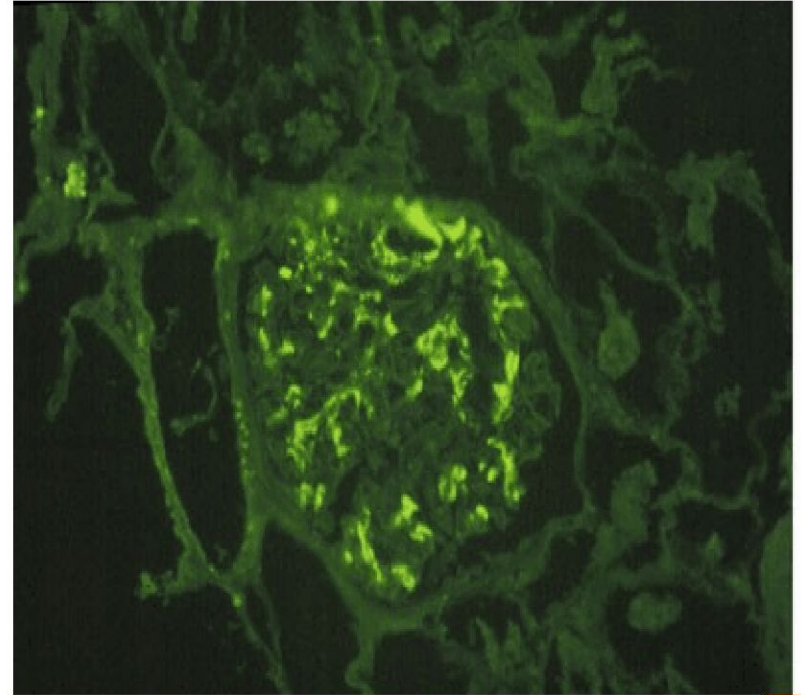


Болезнь Берже – (IgA - нефропатия, идеопатическая возвратная макрогематурия, очаговый пролиферативный гломерулонефрит) - заболевание клубочкового аппарата почки с мезангиальными отложениями IgA, основным проявлением которого является рецидивирующая гематурия.

Этот вид гломерулонефрита является самым распространенным в мире: заболеваемость оценивается как 5 случаев на 100 000 населения.



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation



# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия***

- ▣ **Причины**
- ▣ **Этиология** · Вирусы гепатита В, герпесвирусы · Бактерии — *E. coli*, грибы, палочка Коха · Пищевые белки (глютен, лактоальбумин) · Опухоли лимфоидной ткани — лимфогранулематоз, лимфома.
- ▣ **Генетические особенности** ■ Выявлена ассоциация между IgA - нефритом и наличием Ag HLA - DR4, а также HLA - BW35 · Возможны семейные случаи · Выявлена связь прогрессирования IgA - нефропатии с полиморфизмом гена АПФ.

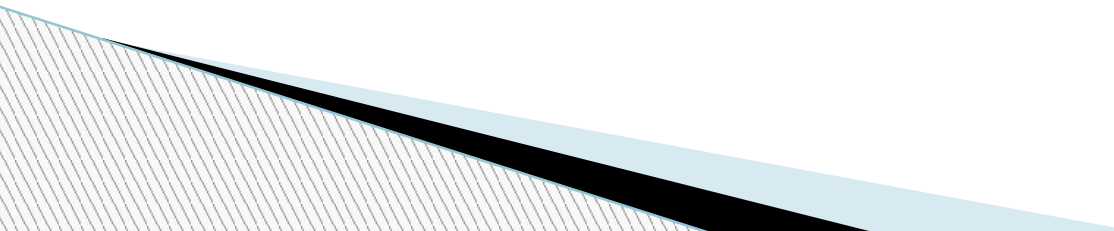
# Болезнь Берже, или IgA-нефропатия - патогенез

- IgA вырабатывается в основном слизистыми; только 1/3 – лимфоцитами.
- Мономер IgA – из 2 тяжелых цепей ( $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ ) и 2 легких ( $\kappa$  и  $\lambda$ )
- Усиливается синтез **только легких цепей**
- Отложение ИК с IgA преимущественно в мезангии почек
- Предпосылки для отложения IgA-ИК: в мезангии аномальный коллаген 3-го типа (в норме его нет); значительное ↓ или исчезновение анионных участков на lamina rara externa гломерулярной БМ
- У 22% больных с IgA-ГН – депозиты IgA в сосудах кожи без гистологических изменений в коже
- Роль дефектов синтеза компонентов комплемента (болезнь Берже = **гипокомплементемия синтеза**)

# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия***

- ▣ **Выделяют 2 изотипа IgA – IgA1 и IgA2**
- ▣ **IgA2** резистентен к бактериальным протеазам; кроме того плазматические клетки, продуцирующие эту молекулу, ассоциированы с иммунной системой слизистых оболочек.
- ▣ **IgA1 – секреторный и сывороточный.**
- ▣ В норме **секреторный IgA1** преобладает в слюне, бронхиальном секрете, секрете мочевыводящих путей, слезной жидкости, молозиве, грудном молоке.
- ▣ На долю **сывороточного IgA1 = 13%** от общего количестве циркулирующего **IgA**.

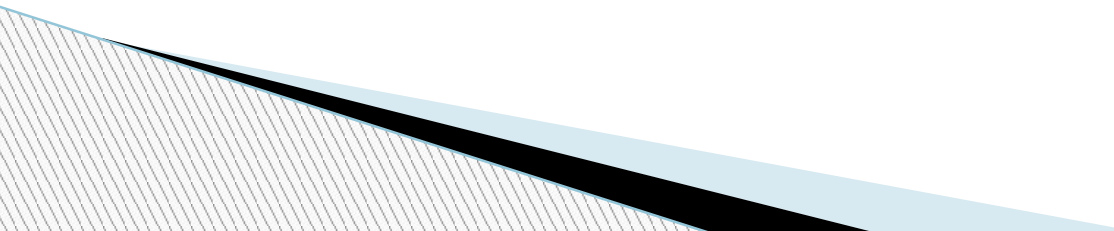
# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия***

- 3 этапа развития почечного повреждения:
    1. Депозиция IgA в мезангиуме
    2. Развитие повреждения мезангиума из-за взаимодействия IgA1-содержащих комплексов со специфическими рецепторами и/или за счет привлечения компонентов комплемента
    3. Накопление иммунных комплексов в мезангиальном пространстве гломерул и прогрессирование почечного повреждения
- 

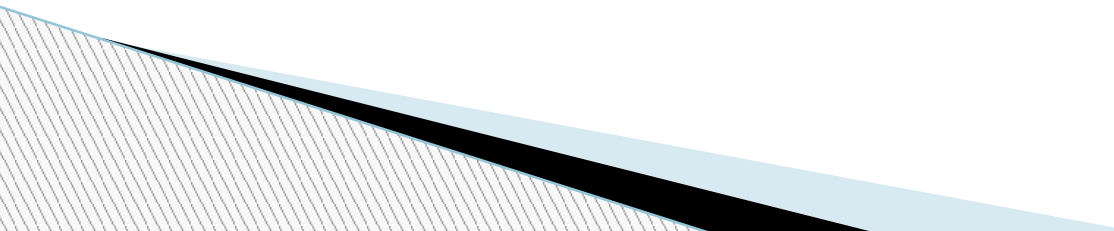
# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия клинические варианты***

- ▣ 1. Рецидивирующая макрогематурия
- ▣ 2. Единственный эпизод макрогематурией с последующей персистенцией микрогематурии
- ▣ 3. Бессимптомная микрогематурия + протеинурия (<2,5 г/сут.)
- ▣ 4. Возможно развитие НС – плохой прогностический признак

# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия критерии прогрессирования***

1. Склеротические изменения клубочков
  2. ---»---»---» в сочетании пролиферации мезангия со склерозом 20% гломерул
  3. Гломерулярные полулуния
  4. Артериальная гипертензия
  5. Протеинурия
  6. Мужской пол
  7. Взрослый возраст к моменту начала болезни
- 

# ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия*** ***диагностика***

1. Клинически – дифференциальный диагноз с МКБ, геморрагическими циститами, онкопатологией мочевого пузыря
  2. Иммунофлюоресцентное изучение биоптата
  3. При отсутствии биопсии почки – биопсия кожи
  4. Определение IgA в сыворотке крови (не достоверно) и в слюне
  5. Снижение комплементарной активности сыворотки крови
- 



## Болезнь Берже, или IgA-нефропатия лечение – строго индивидуально

- • Иногда эффективны антибиотикотерапия или изменение диеты
- • Больным с изолированной гематурией назначают ингибиторы АПФ или блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, дилтиадамол
- • При протеинурии более 1 г/сут., нарушении функций почек, артериальной гипертензии, отёках или морфологических признаках активности дополнительно назначают ГК: преднизолон в дозе 60 мг/сут. через день в течение 3 мес. с постепенным снижением дозы
- • При протеинурии более 3 г/сут. или нефротическом синдроме — ГК, цитостатики, в т.ч. пульс - терапия циклоспорином. Лечение ХПН.

# *Практический подход к терапии IgA-нефропатии до получения результатов исследований*

*J.Floege, F. Eitner, 2009*

<b><i>Клинический вариант</i></b>	<b><i>Предлагаемая терапия</i></b>
Бессимптомная изолированная микрогематурия (МГ)	Не требует лечения. Ежегодное наблюдение
Протеинурия < 0,5 г/сут без МГ СКФ - норма	Не требует лечения. Ежегодное наблюдение
Протеинурия > 1,0 г/сут; без МГ СКФ- норма или > 30 мл/мин	Решить вопрос о иммуносупрессии (кортикостероиды)
Нефротический синдром	Вопрос: нет ли сочетания с болезнью минимальных изменений
СКФ < 30 мл/мин	Оптимизация поддерживающей терапии
Быстропрогрессирующая почечная дисфункция с >50% полулуний и/или некрозом клубочков	Обсуждение терапии как АНЦА – ассоциированных васкулитов

## ***Болезнь Берже, или IgA-нефропатия течение, прогноз***

- Течение рецидивирующее
- Исход в ХПН – через 10-15 лет
- Возможна спонтанная ремиссия.
- У детей прогноз лучше, чем у взрослых

# Вторичный гломерулонефрит



## ***Поражение почек при СКВ – 20-80% случаев***

- ▣ Люпус-нефрит и гематологический синдром при СКВ – ведущие в определении тяжести, инвалидизации и прогноза.
- ▣ Среди основных причин смертности при СКВ лидируют почечная недостаточность и/или сепсис

# Системная красная волчанка

- Симптомокомплекс, при котором поражаются многие системы и органы, характеризуется наличием в циркуляции антител, направленных против одного или нескольких компонентов клеточных ядер организма
- Антинуклеарные антитела (АНА) являются наиболее известными среди них (редко встречаются АНА-негативные случаи с достоверно установленной СКВ). *(Однако АНА напрямую не вовлечены в патогенез заболевания)*
- Различные проявления заболевания, по-видимому, обусловлены наличием разных типов антинуклеарных антител и генетических маркеров *(СКВ – это группа заболеваний?)*

# Этиология неизвестна

- В запуске патологического процесса при СКВ приписывается роль инфекционным агентам (туберкулезная палочка, ретровирус, E. coli...)
- Существует генетическая предрасположенность к заболеванию (у однойцовых близнецов имеется 50-70% вероятности заболеть СКВ при наличии заболевания у другого близнеца).
- СКВ ассоциируется с антигенами тканевой гистосовместимости (*HLA-DR3, HLA B8 и комплемент A4 являются факторами риска для развития СКВ у женщин белой расы*).
- СКВ ассоциируется с врожденным и приобретенным дефицитом комплемента.

# Критерии американской ассоциации ревматологов (ARA)

Критерии ARA 1982 (обновлены в 1997 г.)	Пояснения
1. Фоточувствительность	Фоточувствительная сыпь кожи
2. Бабочка	Плоская или выступающая над кожей эритема
3. Дискоидная сыпь	Приподнята над поверхностью кожи
5. Артриты	Неэрозивные, периферические суставы (2+)
6. Серозиты	Плевральные и/или перикардальные
7. Поражение почек	Протеинурия и/или клеточные цилиндры
8. Неврологические нарушения	Судороги или психозы при отсутствии других причин
9. Гематологич. нарушения	Гемолиз, цитопения
10. «Иммунные нарушения» (пересмотрены в 1997)	Anti- <i>ds</i> DNA, anti-Sm, антитела к фосфолипидам (ACAs, LA, или ложно+ RW)

ACA – антитела к кардиолипину; *ds* DNA – двуспиральная ДНК; LA – волчаночный антикоагулянт.



## Частота и клиническая значимость антител при СКВ

<i>Антитело</i>	<i>Частота (%)</i>	<i>Клиническая значимость</i>
АНА	99	Высокая чувствительность, низкая специфичность для СКВ; исключить другие причины положительного титра АНА; 7% здоровых могут иметь положительный тест на АНА
Anti-dsDNA	40	Специфичность 95% для СКВ; титры часто коррелируют с активностью заболевания; ассоциируется с гломерулонефритом
Anti-Sm	30	Высоко достоверна для СКВ; ассоциируется с anti-RNP антителами
Anti-RNP	32	Ассоциируется с смешанными заболеваниями соединительной ткани (напр., СКВ, миозиты, склеродермия), anti-Sm антителами
Anti-Ro (SS-A)	35	Ассоциируется с синдромом Шегрена (сухой комплекс), SCLE, фоточувствительностью, неонатальной волчанкой
Anti-La (SS-B)	15	Обычно ассоциируется с anti-Ro (SS-A) антителами; Ассоциируется с синдромом Шегрена (сухой комплекс), SCLE, фоточувствительностью, неонатальной волчанкой
Antihistone	70	Ассоциируется с волчанкой, вызванной лекарствами
APL-антитела (aCL, LA)	30 (50)	Ассоциируется с артериальными и венозными тромбозами, повторными спонтанными выкидышами

*ANA - антиядерные АТ; SCLE – подострая кожная волчанка; APL – антифосфолипидные АТ; aCL – АТ к кардиолипину; LA – волчаночный антикоагулянт*

# Волчаночный нефрит

<b>Кл асс</b>	<b>Морфология клубочков</b>	<b>Клинические проявления</b>
I	Минимальный мезангиальный	Протеинурия отсутствует или следовая
II	Мезангиальный пролиферативный	Протеинурия < 1 г/сут, цилиндрурия, СКФ в норме
III	Фокальный	Протеинурия 1-3 г/сут, цилиндрурия, эритроцитурия, снижение СКФ
IV	Диффузный	АГ, протеинурия > 3 г/сут, НС, при наличии полулуний – БПГН, СКФ снижена
V	Мембранозный	Протеинурия > 3 г/сут, НС, снижение СКФ
VI	Далеко зашедшая стадия	АГ, прогрессирующая ХПН

*ISN & RPS Working group on the classification of LN, JASN 2003 15:241-250*

# Системная склеродермия

## поражение почек

- Поражаются сосуды; утолщение БМ клубочка;
  - Гломерулосклероз; ↓ почечного кровотока.
  - Ангиографически: констрикция внутривидольковых артерий (тот же процесс, что в пальцах рук – «системный синдром Рейно».
- 
- Клинически: стойкая АГ + быстрая ХПН – основная причина гибели больных системной склеродермией.

# Наследственный нефрит

**Генетически детерминированные  
неиммунные гломерулопатии, протекающие  
с гематурией, прогрессирующим снижением  
почечных функций**

Частота НН (По России) 17 на 100 000  
детского населения

# Наследственный нефрит

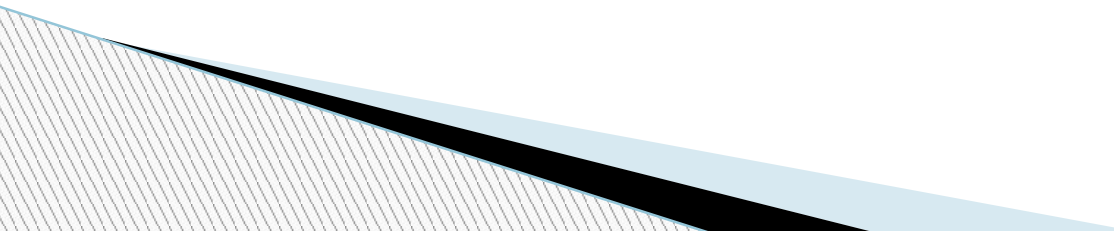
- ▣ *Генетическая основа – мутация в гене  $\alpha$ -5-цепи коллагена IV типа*  
*Коллаген IV типа универсален для базальных мембран*
  - \* *почки*
  - \* *кохлеарного аппарата*
  - \* *капсулы хрусталика, сетчатки и роговицы глаза*  
*(доказано моноклональными антителами против этой фракции коллагена)*
- До 20% - спонтанные мутации*
- Пути передачи: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный доминантный сцепленный с X-хромосомой*

# Наследственный нефрит

- ▣ *3 клинических варианта:*
  - ▣ Синдром Альпорта
  - ▣ НН без тугоухости
- ▣ Семейная доброкачественная гематурия

# ***СИНДРОМ АЛЬПОРТА***

**Синдром Альпорта наследственное (обычно сцепленное с X-хромосомой) заболевание, характеризующееся патологией гломерул и часто ассоциирующееся с нарушениями слуха и поражениями глаз**



# ***СИНДРОМ АЛЬПОРТА***

Первое описание семьи, в которой наблюдались случаи гематурии в нескольких поколениях принадлежит L. Guthrie (1902). A. Hurst, продолжая наблюдение за этой семьей, проследил развитие у некоторых ее членов уремии (1923). В 1927 г. A. Alport отметил, что у нескольких родственников той же семьи имеется тугоухость, а уремия развивается раньше у мужчин, чем у женщин.

*Игнатова М.С., 2000*



# ***СИНДРОМ АЛЬПОРТА***

**Синдром Альпорта причина терминальной почечной недостаточности у 2,5% детей и 0,3% взрослых**

**Частота синдрома Альпорта:**

**В США 1:5000 – 1:10 000**

**В России 17:100 000 детской популяции**

# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

В основе генетический дефект приводящий к патологии коллагена IV типа, входящего в состав базальных мембран капилляров клубочка.

В состав коллагена IV типа входит шесть альфа цепей (альфа-1 – альфа-6) и каждая молекула коллагена состоит из трех цепей.

Шесть генов коллагена типа IV расположены попарно на трех хромосомах.

Гены COL4A1 COL4A2 расположены на 13-й хромосоме

Гены COL4A3 и COL4A4 на 2-й хромосоме

Гены COL4A5 и COL4A6 на длинном плече X-хромосомы (локус Xq 21.3)

Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой - ассоциирован с мутацией COL4A5 локуса

Синдром Альпорта с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования - ассоциирован с мутациями COL4A3 и COL4A4 локусов, расположенных на 2-й хромосоме

# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

**(морфология)**

***При световой микроскопии изменения не специфичны***

У маленьких детей (< 5 лет) биоптаты могут выглядеть нормальными или близкими к норме (возможно выявление недоразвитых клубочков, расположенных поверхностно и (или) пенистых клеток в интерстиции.

В более старшем возрасте - мезангиальная пролиферация, утолщение и расслоение базальных мембран, сегментарный и глобальный склероз клубочков, тубулярная атрофия, интестициальный фиброз, локальные утолщения базальных мембран канальцев, наличие пенистых клеток в интерстиции.

По мере прогрессирования формируется картина фокально-сегментарного или глобального гломерулосклероза с наличием гиалиноза, особенно при нефротическом уровне протеинурии

# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

**(морфология)**

***Иммунофлюоресцентное исследование, как правило, негативно***

**Изредка выявляются отложения С3 и IgM – различной локализации**

**У незначительной части больных обнаруживают антитела к базальным мембранам капилляров клубочка**

**Использование антисывороток к субъединицам коллагена IV типа выявляет сохранность альфа-1 цепи и отсутствие альфа-5 и альфа-3 цепей в ГБМ больных мужчин с X-хромосома сцепленным нефритом.**

**У пациентов с аутосомно-рецессивными формами болезни Альпорта обычно отсутствуют альфа-3 цепи в ГБМ, но сохраняется иммунореактивность альфа-5 цепей в капсуле Боумена, собирательных трубках и коже.**

# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

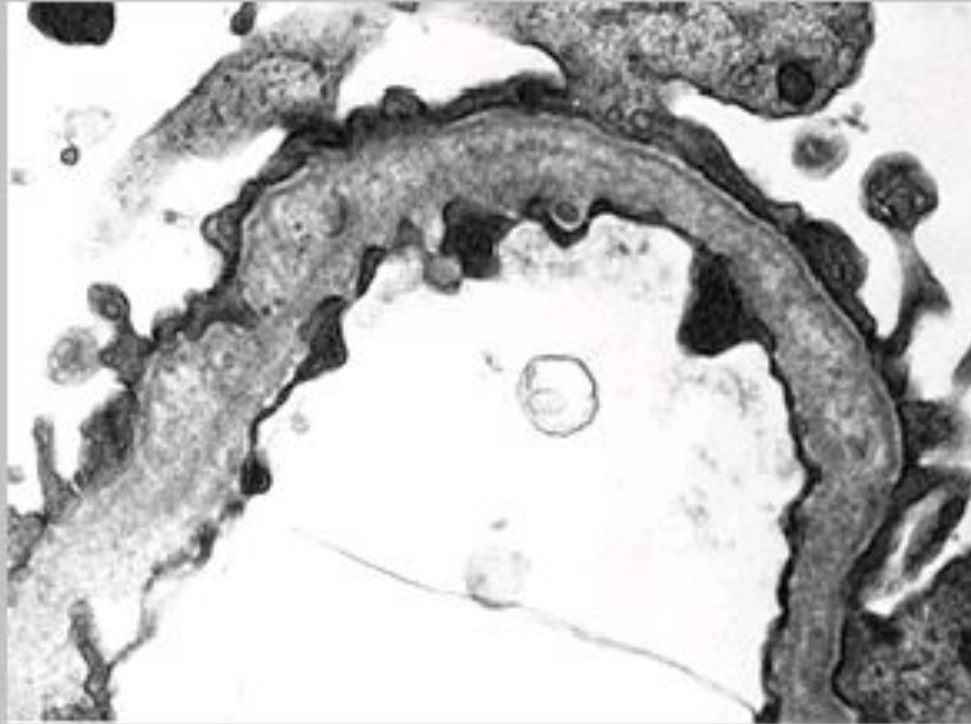
**(морфология)**

## ***Электронная микроскопия***

**В начальных стадиях заболевания может выявляться только утончение ГБМ, практически не отличимое от изменений при болезни тонких мембран.**

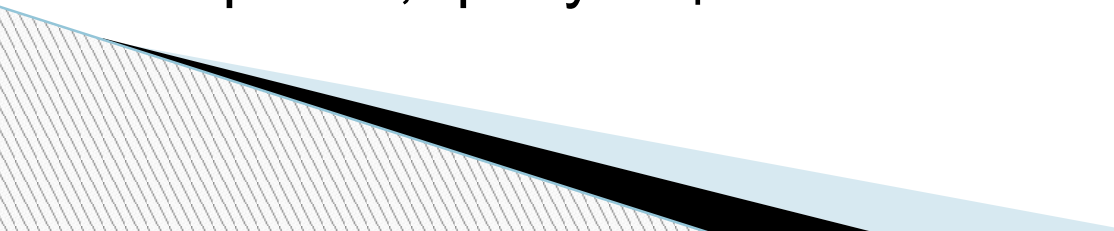
**В более поздних стадиях характерными считаются утолщения, утончения, слоистость, расщепление ГБМ. Однако и эти изменения недостаточно специфичны и могут встречаться у людей с отсутствием семейной истории нефрита. В таких случаях можно предполагать наличие носительства дефектного гена у родителей или появление новой мутации.**

**Эндотелий ГК обычно интактен. Может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов в области повреждений ГБМ. Мезангий, обычно не изменен на ранних стадиях, но по мере прогрессирования заболевания может выявляться его расширение и интерпозиция в стенки капилляров, а также пролиферация мезангиальных клеток.**



**Ультраструктурные изменения ГБМ при синдроме Альпорта. БМ утолщена, слоиста, с неровными контурами (ув. X 9000)**

# Синдром Альпорта - клиника

- Первые симптомы – в первые 3 года жизни, случайно при исследовании анализа мочи
  - Гематурия стойкая, разной степени, в 100% случаев; усиливается при ОРВИ, физических нагрузках, стрессах
  - Протеинурия в начале непостоянная, прогрессирует со временем
  - Снижение слуха в начальной стадии – только по аудиограмме (начиная с высоких частот)
  - В пубертатном периоде – интоксикация , мышечная слабость, артериальная **гипотония**, ↓ парциальных функций почек
  - В 20% изменения органа зрения (аномалии хрусталика, катаракты, грануляции в области желтого тела)
- 

# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

**(клиника - 2)**

Возможно развитие нефротического синдрома

Гипертензия, как правило, выявляется в поздних стадиях заболевания

У мужчин почечная недостаточность обычно прогрессирует медленно и достигает терминальной в возрасте 16-35 лет

Описаны случаи очень медленного прогрессирования с достижением ТПН в возрасте 45-65 лет

Заболевание проявляется только у части женщин, но и у них возможно развитие ТПН



# **СИНДРОМ АЛЬПОРТА**

*(клиника-3)*

*Частота выявления нейросенсорной глухоты составляет 30-50%*

Нарушения слуха всегда сопровождаются патологией почек

Тяжесть нарушений слуха переменчива (от изменений только на аудиограмме до полной глухоты)

Явных нарушений вестибулярного аппарата обычно нет

*Патология органа зрения выявляется в 15-30%*

Наиболее характерное нарушение –

передний лентиконус (выпячивание центральной части хрусталика в переднюю капсулу); кератоконус; пигментный ретинит, миопия, катаракта, амавроз и др.

# Диагностика наследственного нефрита (синдрома Альпорта)

Необходимо наличие **трех из следующих пяти признаков:**

- гематурия или летальный исход от ХПН в семье
- гематурия и (или) протеинурия в семье
- специфические изменения БМ гломерулярных капилляров при электронной микроскопии
- снижение слуха по данным аудиографии
- врожденная патология зрения

*Kashtan C et al., 1993*

## Диагностика наследственного нефрита (синдрома Альпорта)

Генетический скрининг [синдрома Альпорта] затруднен из-за наличия большого числа мутаций и отсутствия “горячих точек” (hot spot – участков генома наиболее подверженных изменениям)

*Appel GB et al, 2004*

---

В последние годы предпринимаются попытки диагностики синдрома Альпорта с помощью биопсии кожи

# Лечение синдрома Альпорта

- ❑ **Не разработано**
- ❑ Ренопротекция (малобелковая диета, ингибиторы АПФ, коррекция артериальной гипертензии)
- ❑ Заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки\*)
- \*После трансплантации в 3-4% случаев развивается гломерулонефрит с антителами к базальной мембране, что в 76% случаев ведет к потере трансплантата (возможно потому, что в здоровой почке имеется альфа-3 цепь коллагена типа IV, которая отсутствует при большинстве вариантов синдрома Альпорта. Поэтому организм начинает воспринимать альфа-3 цепь как чужеродный антиген,*
- ❑ Циклоспорин А (высока вероятность нефротоксических осложнений)
- ❑ Статины

## Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ) (“доброкачественная семейная гематурия”)

- БТБМ рассматривается как состояние, характеризующееся утончением ГБМ при электронной микроскопии, клинически проявляющееся изолированной гематурией, часто наблюдающейся у членов одной семьи, при **отсутствии экстраренальных проявлений.**

# Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ)

*(“доброкачественная семейная  
гематурия”)*

- Тем не менее при длительном наблюдении у 30-35% пациентов с БТБМ может выявляться артериальная гипертензия

# Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ)

## *(“доброкачественная семейная гематурия”)*

- Генетические исследования свидетельствуют о том, что БТБМ - генетически гетерогенное заболевание, которое чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу, который редко наблюдается при синдроме Альпорта.
- По крайней мере в части случаев БТБМ может быть связана с мутациями COLA3/COLA4 генов, что позволяет включить ее в группу заболеваний коллагена типа IV
- Некоторые пациенты с БТБМ могут быть гетерозиготами аутосомно-рецессивных вариантов синдрома Альпорта

# Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ)

*(“доброкачественная семейная  
гематурия”)*

- БТБМ, по видимому, не является очень редким заболеванием, поскольку ее признаки при электронномикроскопическом исследовании биоптата могут выявляться **в 0,8-11% случаев у пациентов с изолированной гематурией.**



# Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ)

*(“доброкачественная семейная  
гематурия”)*

- Частота выявления БТБМ, по видимому, увеличивается с возрастом и это заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

# Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ)

- Абсолютно четкой грани между синдромом Альпорта и БТБМ тонких мембран в настоящее время провести нельзя!

*И.К.*



# *Подросток 17 лет*

## Жалобы при поступлении

Эпизодические головокружения, чаще в вечернее время, без четкой связи с физической нагрузкой.

Эпизодические подъемы АД до 150 мм рт.ст., субъективно переносимые удовлетворительные

# Анамнез заболевания

- ❑ С возраста 1 г отмечается микрогематурия (1-6 в п/зр)
- ❑ С 14 лет нарастание гематурии до 40-50 в п/зр.
- ❑ Гематурия регистрировалась у матери пациента, а также его родных сестры и брата.
- ❑ Родной брат пациента (1984 г.р.) ранее обследовался на 1-м нефрологическом отделении СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2002-м году. Проводилась нефробиопсия и выставлялся диагноз «болезнь тонких мембран с мезангиальной пролиферацией»

## Показатели клинического анализа крови

Показатели	09.01.04	04.02.04
Hb, г/л	150	152
Er, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6	4,6
Tr, $\times 10^9/\text{л}$	322	248
Leu, $\times 10^9/\text{л}$	6,2	8,0
СОЭ, мм/ч	2	6

## Показатели функционального состояние почек при поступлении

Показатели	12.01.04
Cr, ммоль/л	0,09
Ur, ммоль/л	4,8
K, ммоль/л	4,9
Na, ммоль/л	142,0
Ca, ммоль/л	2,55
СКФ, мл/мин	106,02
СПБ, г/л	Следы
СД, л/сут	1,90

# Данные биопсии почки (15.01.04)

## ❖ **Световая микроскопия:**

- ❖ В срезах мозговой и корковый слой с числом клубочков до 22. Клубочки средних размеров с тонкими развернутыми петлями. В отдельных клубочках наблюдается незначительная очаговая пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильные отложения только в мезангии. Дистрофия эпителия канальцев незначительная, зернистая. В просветах канальцев встречаются свежие эритроциты. Строма тонкая, наблюдается только периваскулярный склероз. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

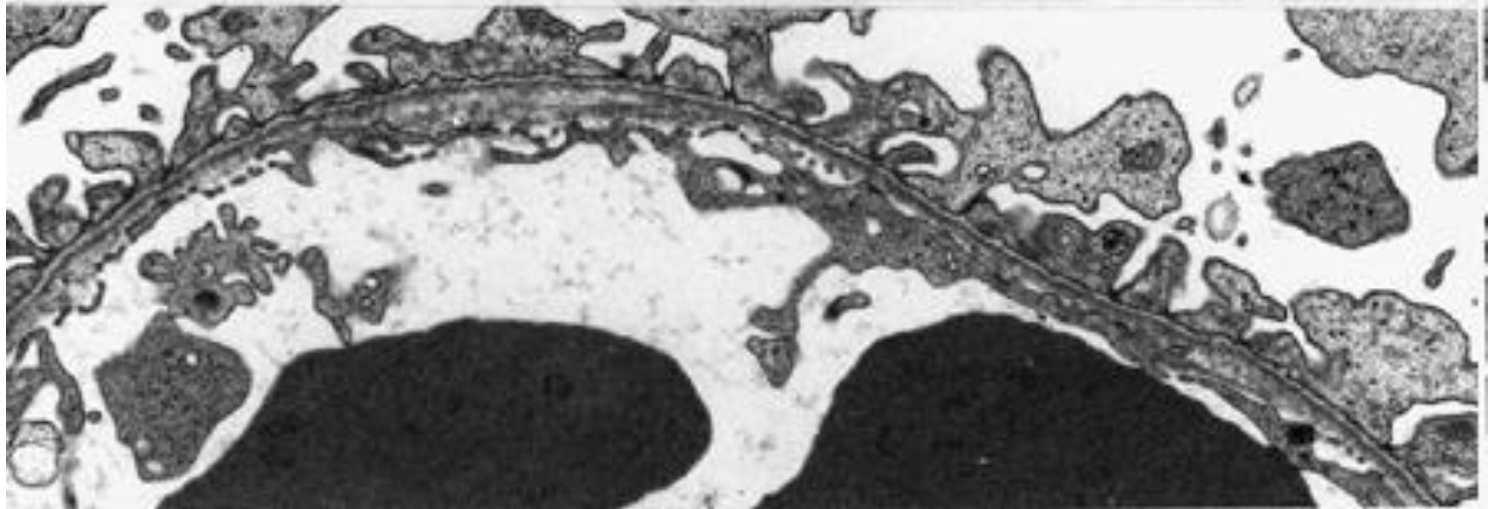
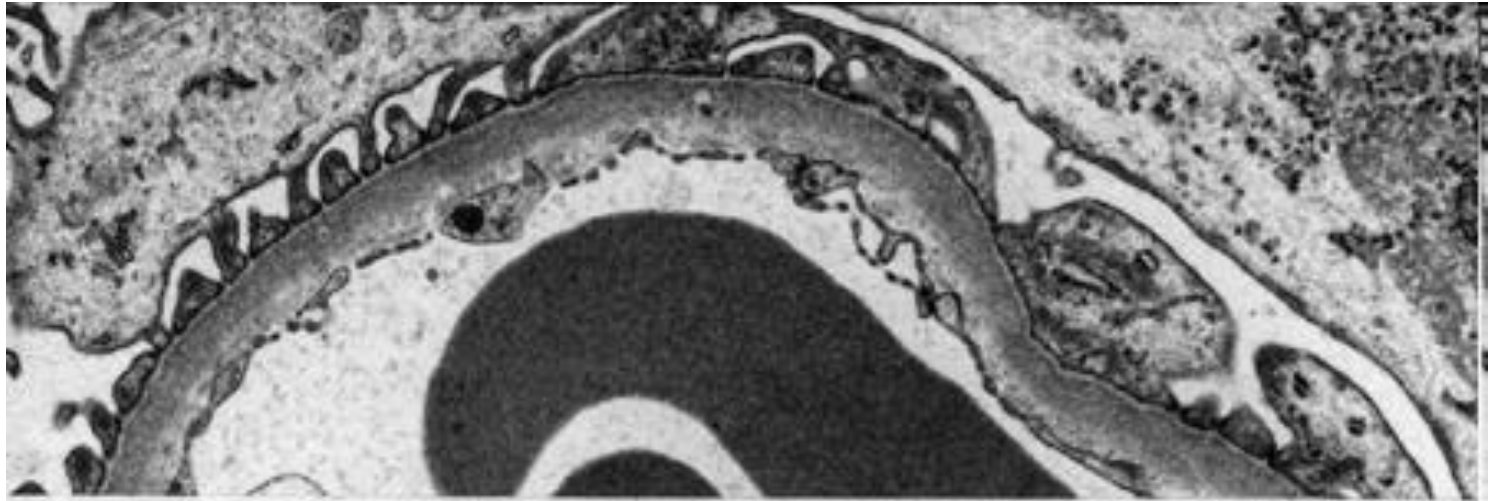
- ▣ **Заключение:** Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

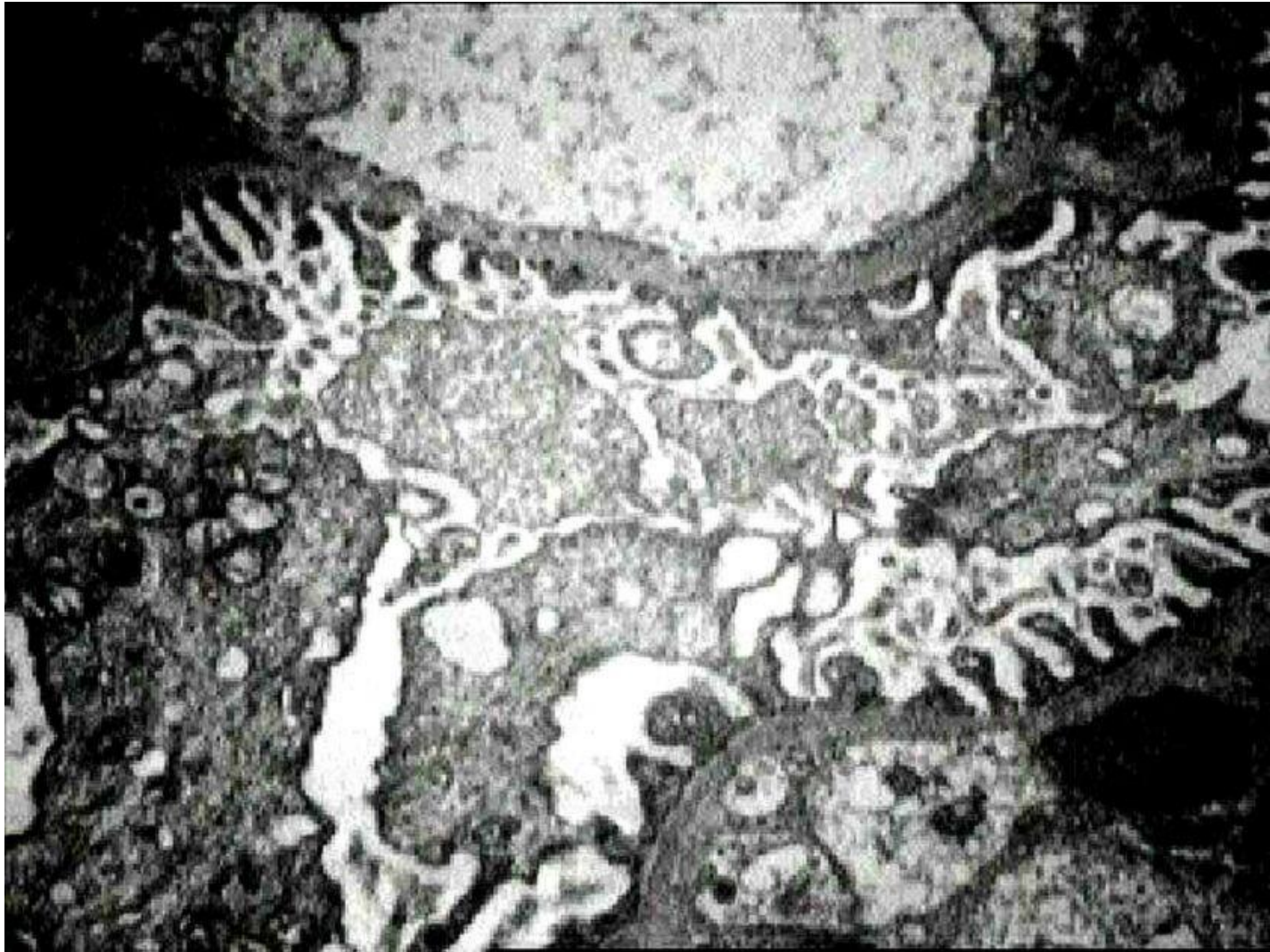
## Данные биопсии почки (15.01.04) (продолжение)

▣ *Имунофлюоресцентное исследование биоптата почки*

- ◆ **Заключение:** В клубочках и тубулоинтерстициальной системе почки отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента не обнаружено.
- ◆ **ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.



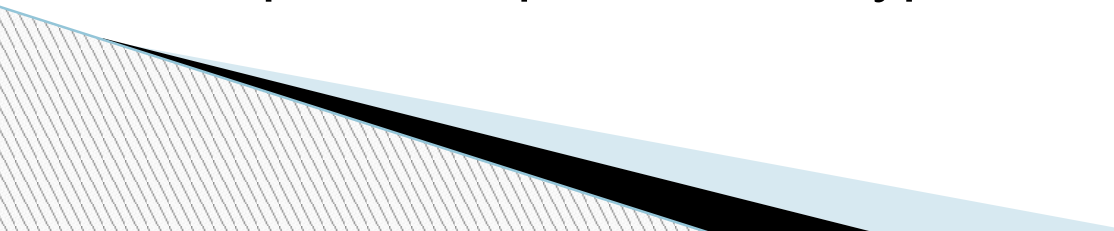




# Диагноз:

Болезнь тонкой базальной мембраны с мезангиальной пролиферацией. Сохранная функция почек.

# Диагностика наследственного нефрита

- Не менее 2 больных нефропатией в семье
  - Гематурия как ведущий симптом нефропатии у пробанда
  - Наличие тугоухости хотя бы у одного из членов семьи
  - Развитие ХПН у одного родственника и более
  
  - В биоптате: расщепление гломерулярной базальной мембраны с изменением её толщины и неравномерности контуров
- 

# Дифференциальная диагностика наследственного нефрита

- Гематурическая форма гломерулонефрита
- Болезнь Берже
- Дисметаболическая нефропатия

# Наследственный нефрит лечение и Д-наблюдение

- Генетическое обследование
- Полноценное питание
- АТФ, кокарбоксилаза, пиридоксин, В15, карнитина хлорид. (Курсы 2 – 3 раза в год)
- Фитотерапия (крапива двудомная, сок черноплодной рябины, листья земляники, тысячелистник)
  
- При ХПН – гемодиализ и трансплантация почки





# Нефротический синдром

Липоидный нефроз, или  
гломерулонефрит с  
минимальными изменениями

Нефротический синдром (НС) -  
симптомокомплекс, для которого  
характерны:

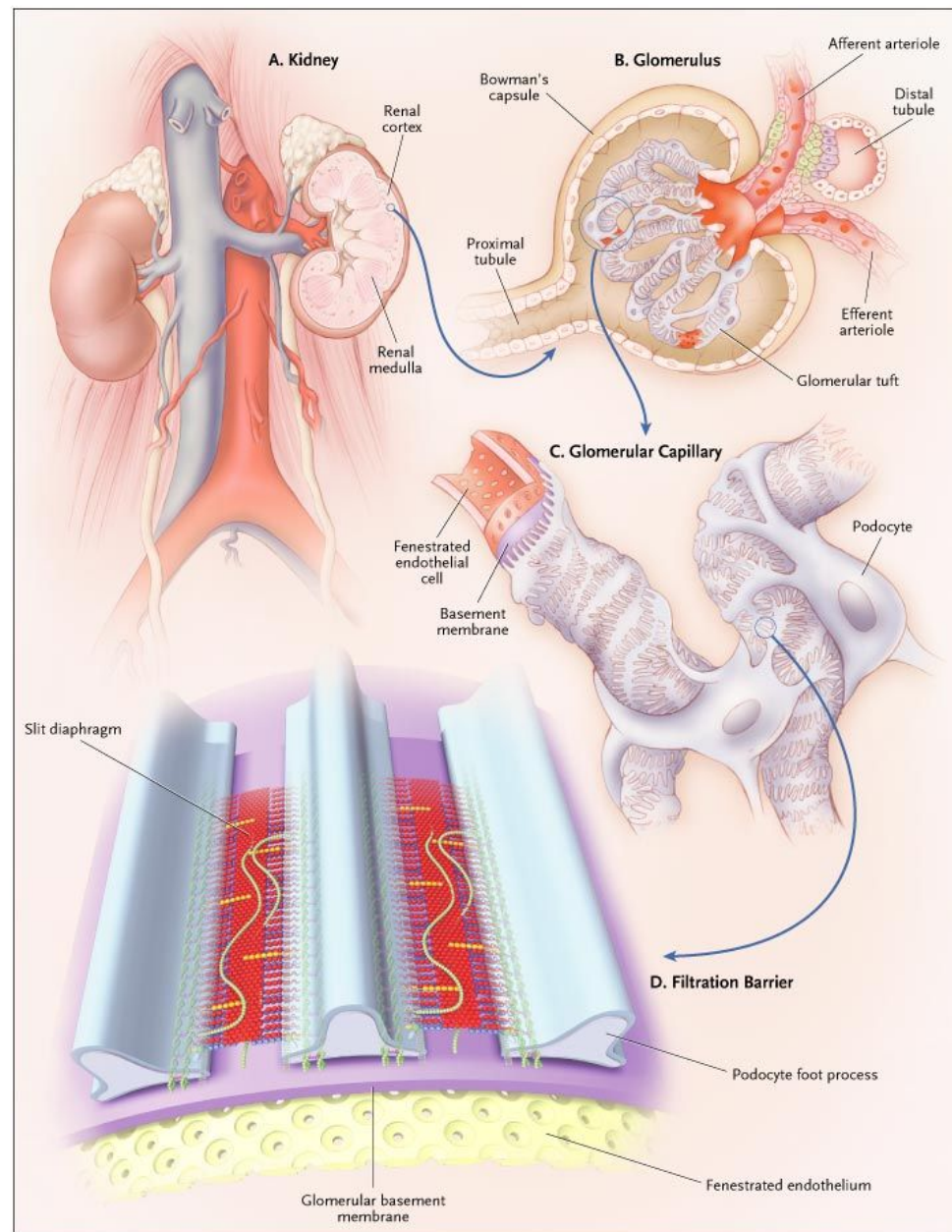
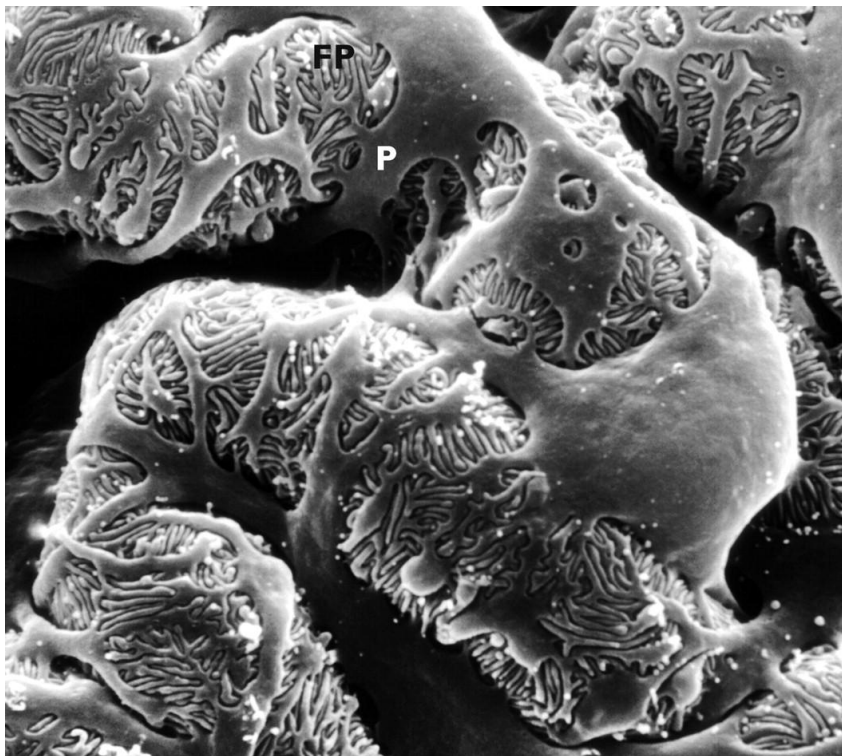
- протеинурия у детей не менее 50 мг/кг/24ч
- гипоальбуминемия менее 25 г/л
- гиперхолестеринемия
- отечный синдром



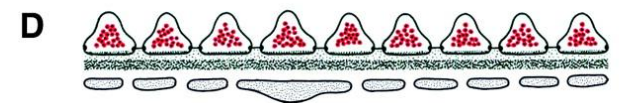
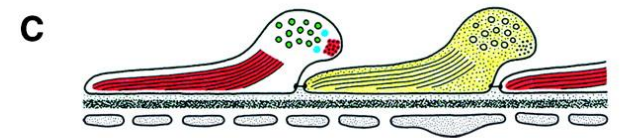
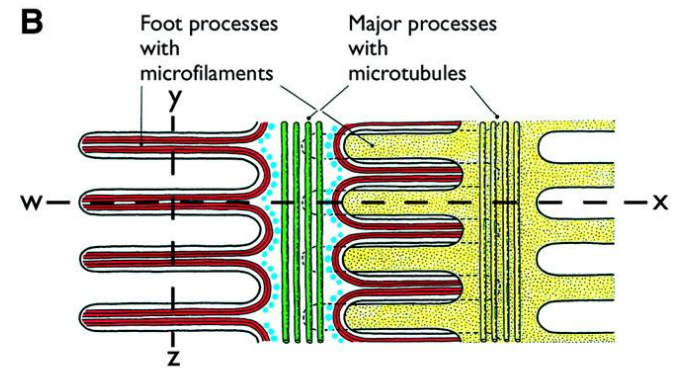
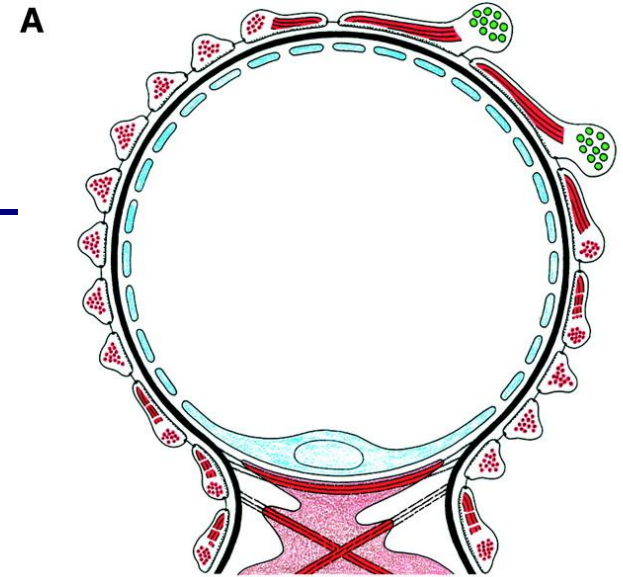
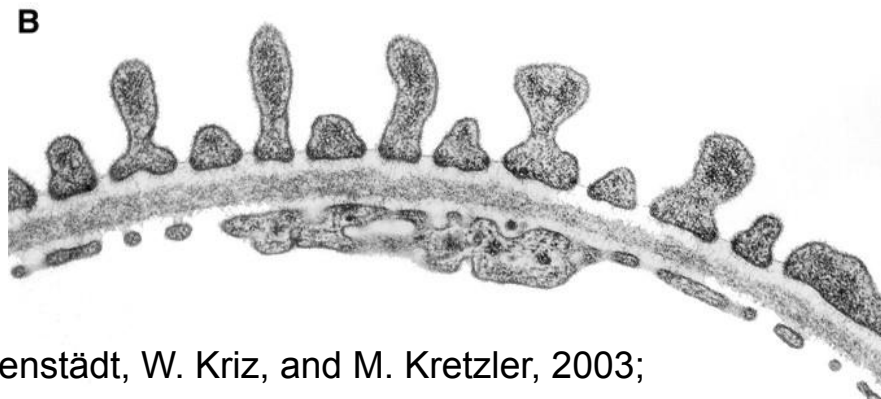


В основе НС лежит протеинурия,  
зависящая от нарушений белков,  
подоцитов и подоцитарной  
диафрагмы

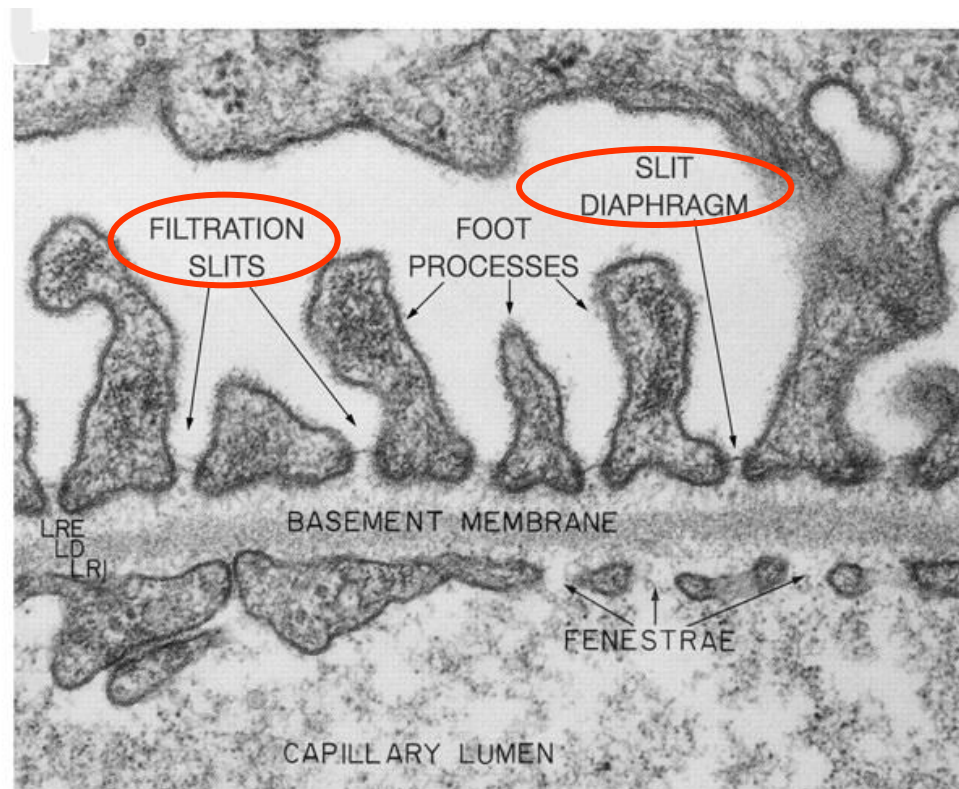
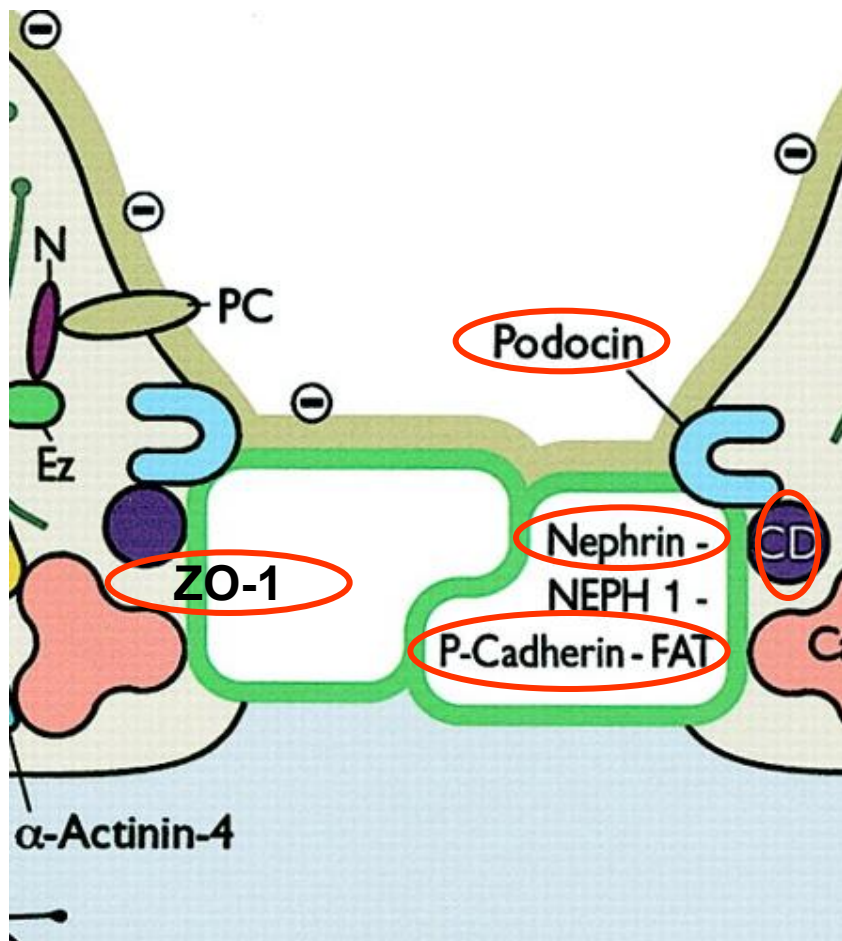
# Строение подоцита



# Строение подоцита



# Белки щелевой мембраны



# Белки подоцитов и щелевой мембраны

- Нефрин
- Подоцин
- ZO1-мембранный белок
- CD2AP (CD2-ассоциированный протеин)
  - Синаптоподин
  - Деснин
- FAT-трансмембранный адгезивный белок

# Функции подоцитов

---

- Синтез белков гломерулярной базальной мембраны
- Регулирование растяжимости клубочкового капилляра
- Ограничение попадания в мочевое пространство отрицательно заряженных белков

В основе НС лежит протеинурия, зависящая от нарушений белков, подоцитов и подоцитарной диафрагмы

- *Симптомокомплекс:*
- *протеинурия + гипопротейнемия +*
- *+ гипоальбуминемия (диспротеинемия) +*
- *+гиперлипидемия +липидурия + отеки*
  
- *НС врожденный и приобретенный*
- *НС первичный и вторичный*
- *НС чистый и смешанный (+ гематурия + АГ)*
- *НС полный и неполный*

# Нефротический синдром

- ***Протеинурия – первична***

- У взрослых – 3,5 г/сутки

- У детей:

1г/(м<sup>2</sup> x сут.)

более 50 мг/(кг x 24 ч)

более 40 мг/(м<sup>2</sup> x час)



# Нефротический синдром

- Гипоальбуминемия при НС 30 – 25 г/л
- Нарушения липидного обмена – 3 типа:
- *Усиление образования одного или нескольких классов липопротеидов*
- *Нарушение катаболизма липопротеидов*
- *Изменение активности ферментов*  
(липопротеинлипаза, печеночная триглицеридлипаза)

# Нефротический синдром

- Отеки в зависимости от внутрисосудистого объема жидкости: гиперводемические,  
*гиповодемические*  
нормоводемические
- При НС с минимальными (подоцитарными) изменениями – классический гиповодемический вариант

# Врожденный и инфантильный НС

- 1. Первичный:
  - Врожденный НС финского типа с микрокистозом
  - Врожденный НС, французский тип с диффузным мезангиальным склерозом
  - Врожденный НС с минимальными мезангио-пролиферативными изменениями, ФСГС
  - **Инфантильный** НС с минимальными мезангио-пролиферативными изменениями, ФСГС (начало в 2-3 месяца)
- 2. Вторичный НС – при генетических аномалиях и инфекциях

## Врожденный НС финского типа Finnish Type N.S., finnish Type NS, неонатальный нефроз

- Часто – в Финляндии (1 : 8200 рождений) и в северо-западном регионе России
- Аутосомно-рецессивное заболевание с предполагаемой локализацией гена на 19-й хромосоме
- Морфология: микрокистоз проксимальных канальцев в кортикомедуллярной зоне + признаки незрелости клубочков
- Клиника: полный НС с первых дней жизни + гематурия; выраженные отеки с рождения
- Вес плаценты – до 25-50% от м.т. новорожденного
- После трансплантации почки - нефроз

## НС с минимальными изменениями – липоидный нефроз у детей

- *НС с минимальными измен.*
  - *Липоидный нефроз*
  - *Идиопатический нефроз*
  - *Чистый нефроз*
  - *Гломерулонефрит с НС*
  - *Нефротическая ф. ГН*
  - *Гормоночувствительный НС*
  - *Генуинный НС*
  - *Гломерулярная болезнь с минимальными изменениями*
  - *НС с атопией,*
  - *Атопический НС*
  - *Истинный НС*
- Minimal change NS
  - Minimal-lesion nephrosis
  - Minimal change lesion
  - Lipoid nephrosis
  - Nephros lipoidique epithelial cell disease
  - Foot process disease
  - Foot processes type
  - Nil disease minimal lesion glomerulonephritis

## ***НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей***

- Возраст – 1,5 – 7 лет
- Мальчики : девочки = 2 : 1
- Семейный аллергологический анамнез и аллергические проявления у детей – в 50–70%
- Гиперпродукция IgE; в патогенезе – 1 тип аллергической реакции реактинового типа + дисфункция Т-системы иммунитета с гиперпродукцией интерлейкина-2
- ***Аномалия строения и функции подоцитов***

# Нефротический синдром - определение

- **НС**, преобладающий в структуре НС у детей 1-14 лет,:
- Начало заболевания с 1 до 7 лет в 80%, с 7 до 14 лет – 20-14%
- Чаще у мальчиков (2 : 1)
- Симптомокомплекс чистого НС:
  - Протеинурия 1 г/м<sup>2</sup>/сут., или 40мг/м<sup>2</sup>/ч. Гипоальбуминемия=/ $<25$ г/л.
  - Диспротеинемия; гиперлипидемия II а или б типов, отеки.
- Отсутствие гематурии, АГ, нарушения функции почек
- Гормоночувствительность (нормализация анализов мочи в среднем на 9-11-й день назначения глюкокортикостероидов).
- Минимальные изменения при световой и электронной микроскопии.
- ***Диагностика при гормоночувствительности – без биопсии!***

## **НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей**

### ■ **Клиника:**

*отеки при удовлетворительном состоянии (рыхлые мягкие, асимметричные, подвижные) вплоть до анасарки*

■ *АД обычно нормальное*

■ *В моче: белок от 4-6 до 20 г/24 ч.*

*отн. плотность высокая 1 026-1 030*

*микрогематурия в 6-10% случаев*

*лейкоцитурия в 4-9% (лимфоцитурия)*

■ *В крови: СОЭ 50-70 мм; общий белок ↓,  
гипоальбуминемия до 20 г/л (норма 35-50 г/л)*

*гиперлипидемия – через 5-7 дней от начала отеков*

■ *Гиперфибриногенемия → риск тромбозов*



НС с минимальными изменениями –  
липоидный нефроз у детей

- ***Диагноз в 90-95% - по клинике +  
отношение к глюкокортикоидам:***
  - Гормоночувствительный
  - Гормонорезистентный
  - Гормонозависимый
- 
- Биопсия – только в неясных случаях, при рефрактерности к терапии

## Нефротический синдром – варианты течения

- **Гормоночувствительный НС без рецидивов:**  
*нормализация мочи в течение 4 – 8 недель  
глюкокортикостероидной терапии; наступление  
полной клинико-лабораторной ремиссии = 20-30%*
- **Рецидивирующий НС** – менее 2 рецидивов за 6 мес.  
*или менее 3 рецидивов в год и*
- **Часто рецидивирующий НС** – 2 и более рецидива за  
*6 мес или 3 рецидива и более в течение 1 года после  
отмены либо на стероидной терапии = 70-80%*

## ***НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей***

### ***Течение и исходы:***

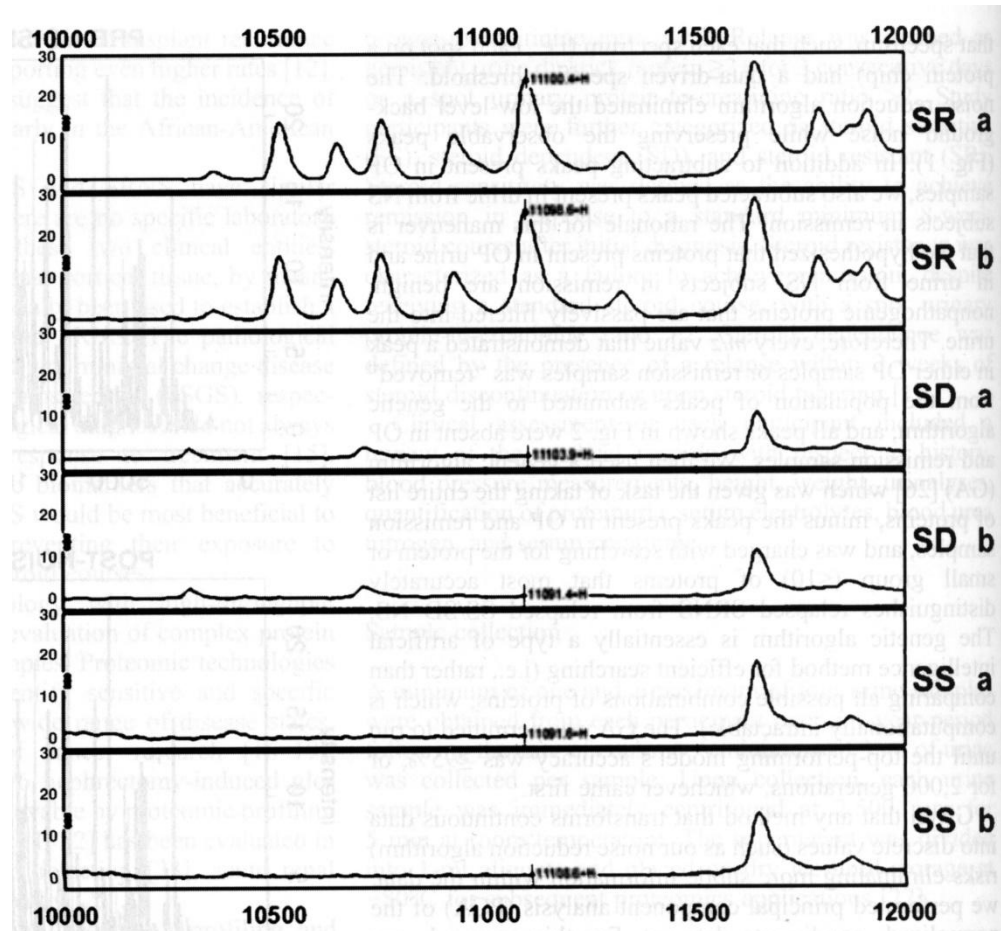
- Острое → стойкая клинико-лабораторная ремиссия – 20-30% (отсутствие протеинурии или  $< 4\text{мг/м}^2/\text{час}$  + альбумин сыворотки до 35 г/л и выше)
- Рецидивирующее → менее 2 рецидивов в 6 мес.
- Часто рецидивирующее → 2 и более рецидива в 6 мес. или 3 рецидива в год

***Н.В.! Возможна трансформация в ФСГС или в мембранозную нефропатию***

## Нефротический синдром – *стероидорезистентность*

- *Отсутствие эффекта от преднизолона в максимальной дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 4-8 нед.*
- *При гормонорезистентности у детей в дебюте НС с сохранной функцией почек показана биопсия для уточнения морфологического диагноза и решения вопроса о назначении цитостатической терапии.*
- *Временная стероидная резистентность при рецидивах НС часто обусловлена наложением вирусной, бактериальной микотической инфекции. Показано обследование для выявления инфекции и иммунодефицитного состояния.*

# Различия белкового спектра мочи у детей с нефротическим синдромом, в зависимости от ответа на стероидную терапию



*M.Khurana, A.Z.Traum et al., 2006*

## ***НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей - лечение***

- ***Режим:*** не ограничивать движения (риск тромбозов!)
- ***Диета:*** гипоаллергенная, по возрасту;
- Белок по возрастной норме + с учетом протеинурии
- Бессолевая диета – на высоте отеков (2-3 дня)
- Жидкость – по диурезу предыдущего дня  
+ 200-300 мл – на высоте отеков
- В фазе полиурии – продукты богатые К + препараты калия
- ***Преднизолон*** 2 мг/кг (60мг/1 м<sup>2</sup>) в сутки на 3-4 недели в полной дозе, затем – снижение по индивидуальной схеме (до 6 месяцев)

## Нефротический синдром – *стероидная зависимость*

- *Рецидив НС при снижении дозы или полной отмене преднизолона*
- *Возникновение рецидивов во время снижения дозы преднизолона или через 2 недели после его отмены*

## ***НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей***

- ***Побочные эффекты преднизолона  
(стероидотоксичность)***
  - *Синдром Иценко-Кушинга*
- *Гипокальциемия, остеопороз, остеонекрроз*
  - *Стероидный диабет*
  - *Стероидный панкреатит*
    - *Гастрит С*
  - *Кардиопатия и гипокалиемия*
  - *Артериальная гипертензия*
  - *Психические расстройства*
    - *Катаракта*
    - *Гипотиреозидизм*
- *Недостаточность коры надпочечников*
  - *Синдром отмены глюкокортикоидов*




## Нефротический синдром – *показания к цитостатической терапии*

- *Гормонорезистентность в дебюте заболевания*
- *Часто рецидивирующее течение*
- *Развитие стероидной зависимости*
- *Риск и развитие стероидной токсичности*  
(Стероидный диабет, остеопороз, задержка роста, катаракта, язва желудка и 12-перстной кишки, психоэмоциональные нарушения)
- Тяжелые рецидивы с гиповолемией и тромбозами

## ***НС с минимальными изменениями – липидный нефроз у детей - осложнения***

- ***Нефротический криз*** – анасарка, альбумин плазмы < 10 г/л, гиповолемический шок
- 1. абдоминальный нефротический криз (тошнота, рвота, боли в животе, ↑ температуры на фоне анасарки)
- 2. мигрирующие рожеподобные эритемы (кининовые кризы)
- 3. гиповолемический шок (альбумины ниже 10-8 г/л, дефицит ОЦК более 25-30%)



НС с минимальными изменениями –  
липоидный нефроз у детей - осложнения

- Почечная эклампсия  
(ангиоспастическая энцефалопатия) –  
АГ, брадикардия, головная боль
- Тромботические осложнения

## **Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – диагноз – на данных морфологических исследований**

- *Форма гломерулопатии, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале болезни интактны.*
- *Трудно отличим от болезни минимальных изменений. Полагают, что это разной тяжести варианты или разные стадии одного и того же заболевания, объединяемые термином*
- **«идиопатический нефротический синдром»**
- *Группа «подоцитопатий»*

# ФСГС

- *ФСГС – самая частая причина НС у взрослых (20-25%)*
- ***И стероидрезистентного НС у детей (более 50%).***
- *Первичная (идиопатическая) форма –*  
*- причины не известны*

*Вторичный ФСГС : 1. Генетически обусловленный*

*2. Ассоциированный с вирусами*

*3. Индуцированный лекарствами*

*4. Адаптивные структурно-функциональные изменения*

*\* при уменьшении массы почечной ткани*

*\* при изначально нормальном числе нефронов (АГ, СД, ожирение)*

*5. Злокачественные новообразования*

*6. Неспецифические ФСГС-подобные изменения (сморщивание почек при гломерулопатиях)*

## **ФСГС у детей - лечение**

- 1. После нефробиопсии при стероидрезистентности*
- 2. Детям раннего возраста с субнефротической протеинурией и при наличии сибсов с НС → молекулярно-генетическое обследование (очень вероятна неэффективность иммуносупрессивной терапии (синдромы Шимке, Пирсона, Шарко-Мари-Тут и др.)*
- 3. В качестве первой линии – ингибиторы кальцинейрина (КНИ) – циклоспорин (Цс) 3-6 мг/кг/сут в 2 приема под контролем концентрации в крови Цс, креатинина, калия и АД.*
- 4. Цс + преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг через день*
- 5. При отсутствии ремиссии на фоне Цс в течение 3-6 мес → 3-6 пульсов метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг*
- 6. При рефрактерности к Цс – микофенолат мофетила*
- 7. При субнефротической ПУ и при рефрактерности к иммуносупрессорам – длительное применение иАПФ или БРА*

НС с минимальными изменениями – цитостатическая терапия

■ ***Алкилирующие препараты: (детям не рекомендуются)***

Хлорбутин 0,15-0,3 мг/кг/сут или 0,1-0,2 мг/кг/сут 8-12 недель

Циклофосфан 2 – 2,5 мг/кг/сут 8-12 недель

Эндоксан 2,5-3,0 мг/кг/сут 8 недель

***Ингибиторы синтеза нуклеотидов:***

Мизорибин 3-5 мг/кг/сут. 6-12 мес.

Микофенолата мофетил (ММФ) 0,5-1,0 г/сут; 600-1000 мг/м<sup>2</sup>/сут  
6 – 12 мес.

***Ингибиторы кальцинейрина:***

<sup>2</sup>Циклоспорин А («сандиммун-неорал») 5-6 мг/кг/сут или 2,5-3 мг/кг/сут, или 100-150 мг/м<sup>2</sup>/ 6-12 мес.

***Благодарю за внимание***

