ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Доцент кафедры факультетской терапии,
к.м.н. Шумакова В.А.

Гломерулонефриты

группа заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями, преимущественно в клубочках почек, и связанными сними признаками – протеинурией, гематурией, отеками, артериальной гипертензией, снижением функции почек.

Гломерулонефриты

- **Первичные, «идиопатические»**
- **Вторичные, «системные»:**
  - Коллагенозы / васкулиты (СКВ, РА, ГВ)
  - Паранеопластические (солидные опухоли, лимфома)
  - Системные инфекции (ИЭ, HCV, HBV)
  - Лекарственные (антибиотики, НПВП,)

Структура клубочка

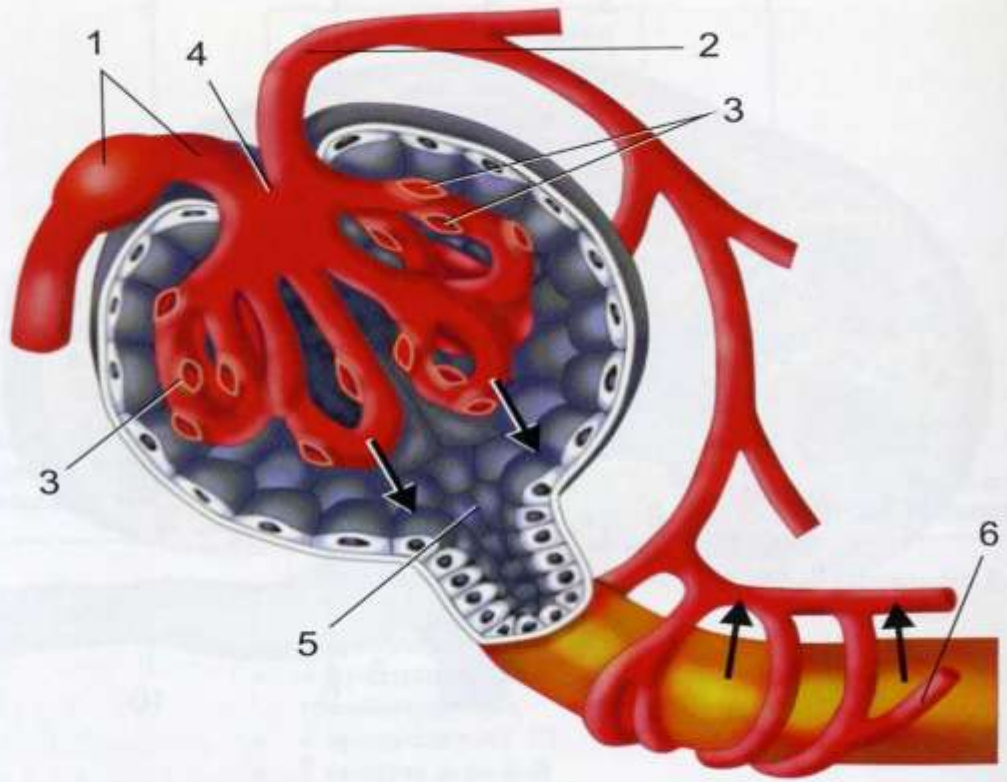
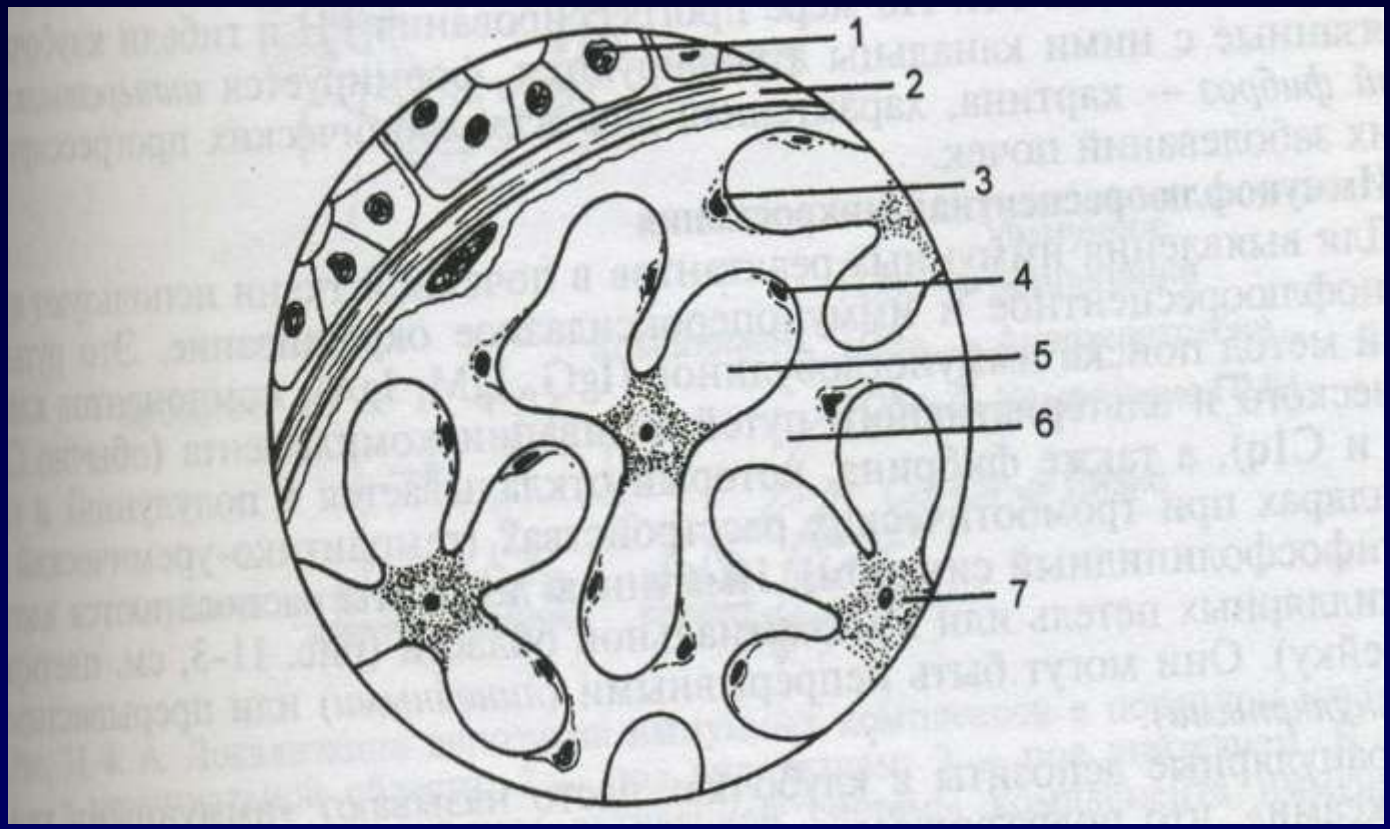


Рис. 3-5. Структура почечного клубочка. 1 — приносящая артериола, 2 — выносящая артериола, 3 — петли капилляров, 4 — рукоятка клубочка, 5 — мочевой полюс клубочка, 6 — проксимальный каналец.

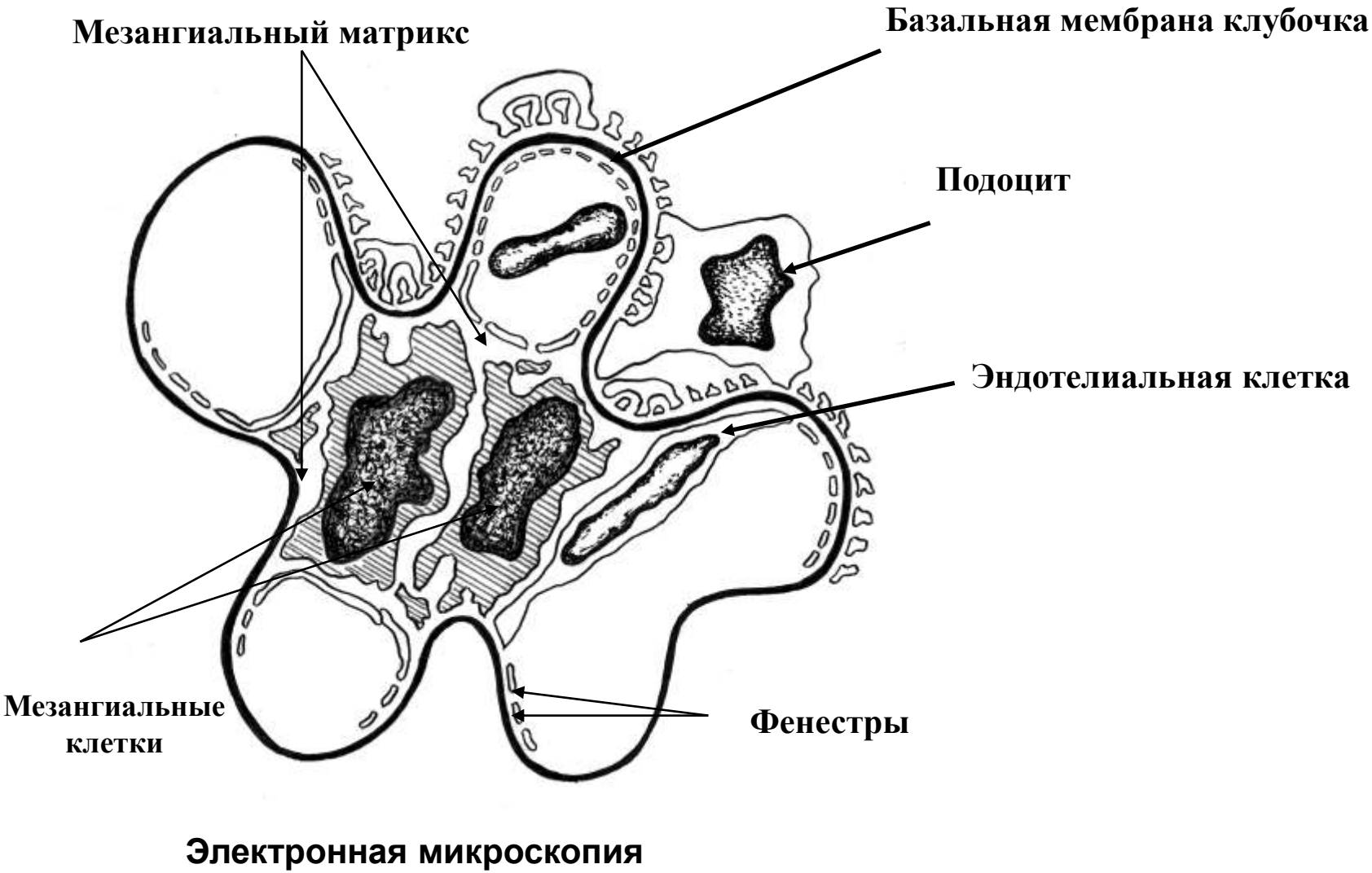
Вид почечного клубочка при световой микроскопии (схема)



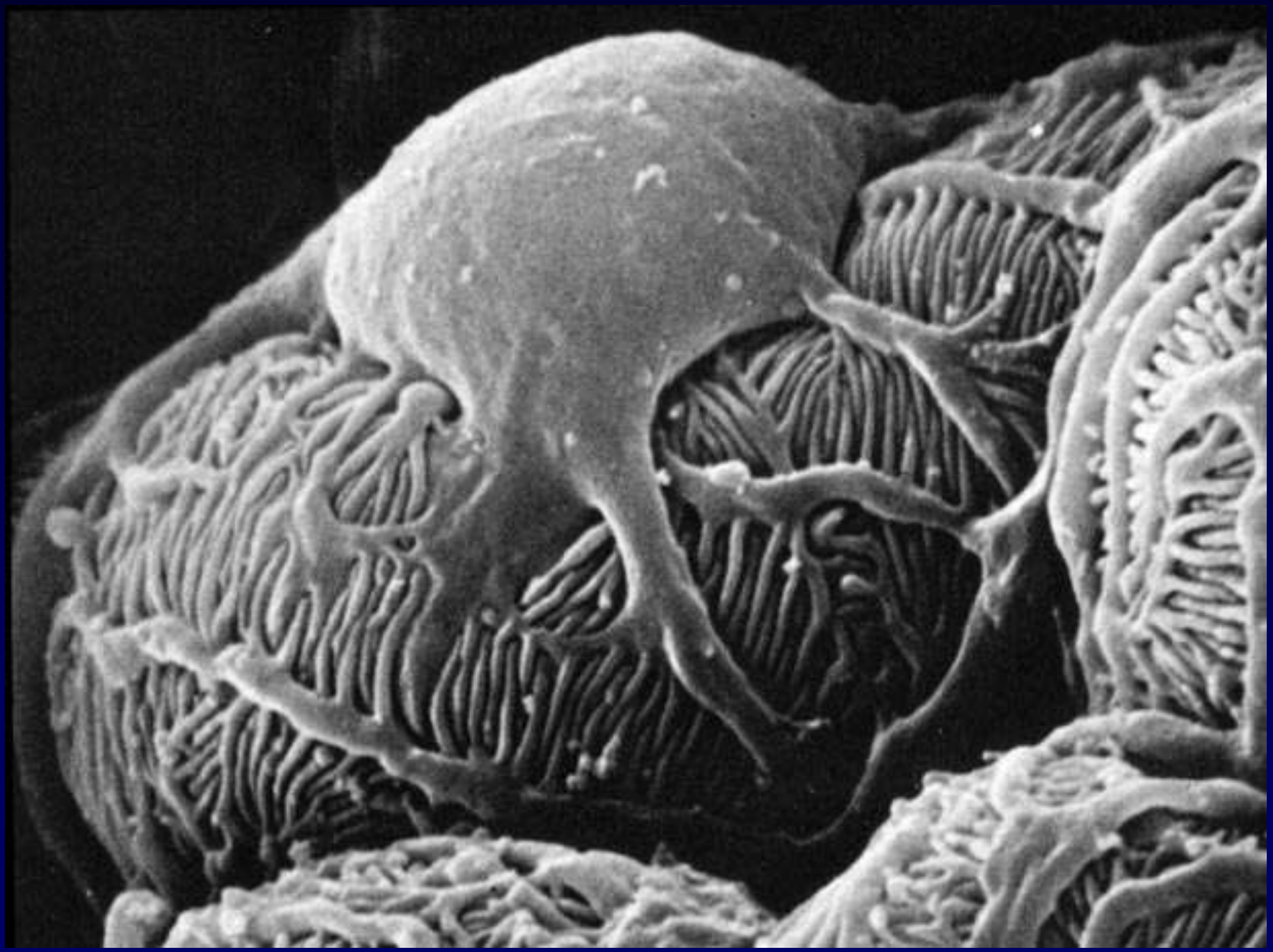
1- клетки канальцев, 2 - капсула Боумена,
3 – эпителиальные клетки, 4 – эндотелиальные клетки,
5 - просвет капилляра, 6 – мочевое пространство,
7- мезангиальные клетки.

Гистопатология

(ультраструктура гломерулярной дольки)



Электронная микроскопия



Строение клубочкового фильтра

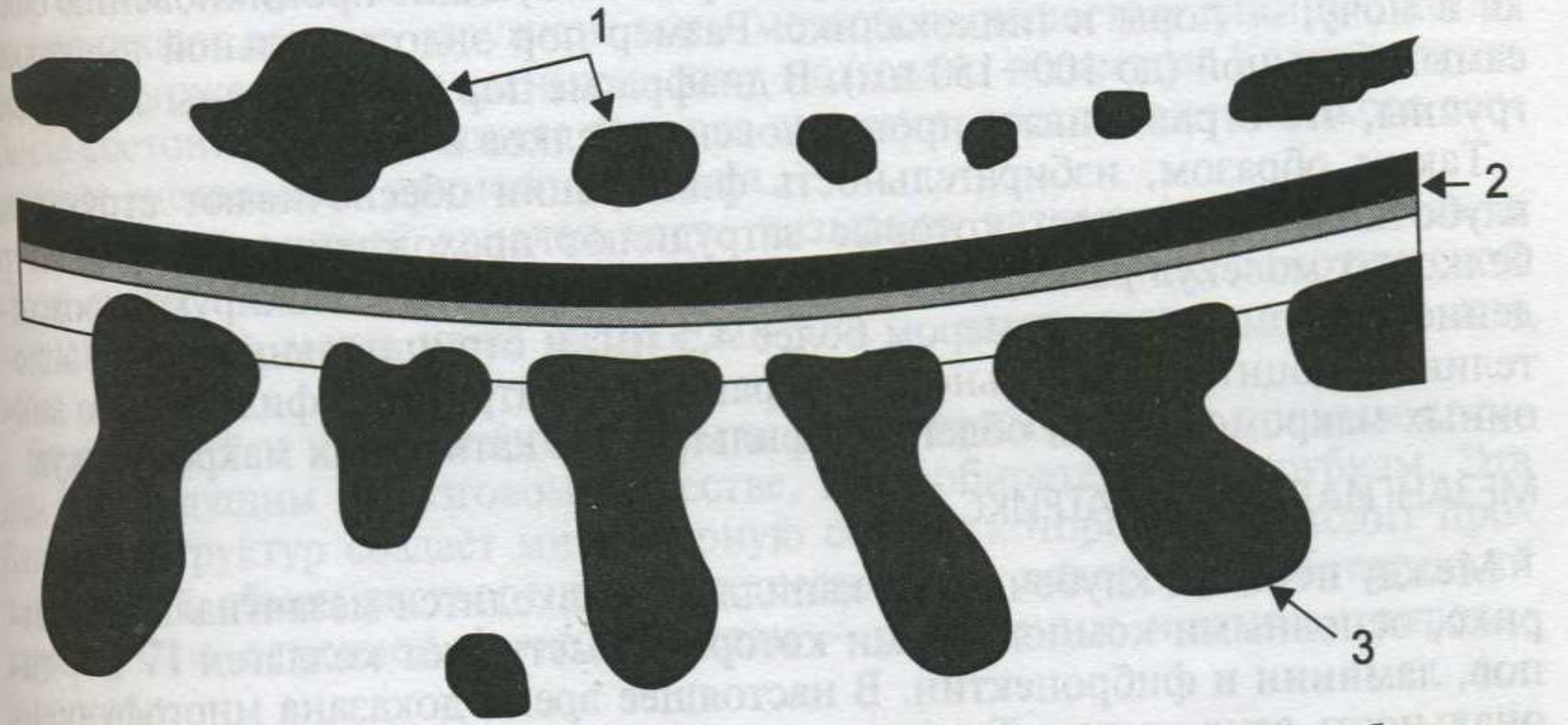


Рис. 3-6. Схема гломерулярного барьера фильтрации. 1 — эндотелий, 2 — базальная мембрана капилляра, 3 — ножки подоцитов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ (Е.М.Тареев, 1972)

- Острый
- Быстропрогрессирующий (подострый)
- Хронический:
  - Латентный
  - Гематурический
  - Гипертонический
  - Нефротический
  - Смешанный
- Терминальный

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Пролиферативные ГН

- Мезангиопролифера-тивный ГН
- Диффузный пролиферативный ГН
- Экстракапиллярный ГН

Непролиферативные ГН

- Мембранозная нефропатия
- Болезнь минимальных изменений
- ФСГС (фокально-сегментарный гломерулосклероз)

Мембранопролиферативный ГН

Патогенез ГН

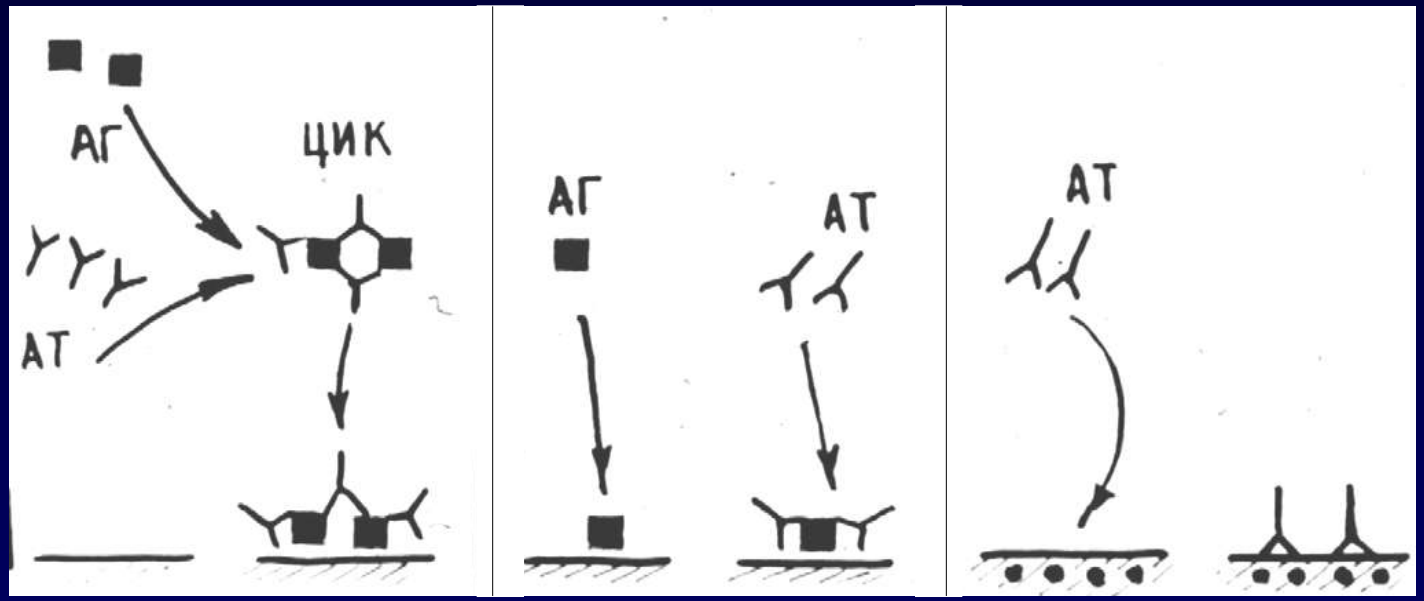
1. Повреждение клубочкового аппарата АТ и ЦИК: активация комплемента, хемотаксис лейкоцитов, которые выделяют цитокины и факторы роста, клеточная пролиферация и продукция мезангиального матрикса, склерозирование клубочков.
2. Активация коагуляционного каскада
3. Гломерулярная гипертензия
4. Нефротоксическое действие протеинурии
5. Феномен «антигенной мимикрии»

ИММУННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛУБОЧКОВ

антительный механизм

Кровоток

Клубочек



Отложение ЦИК

Локальное образование ИК

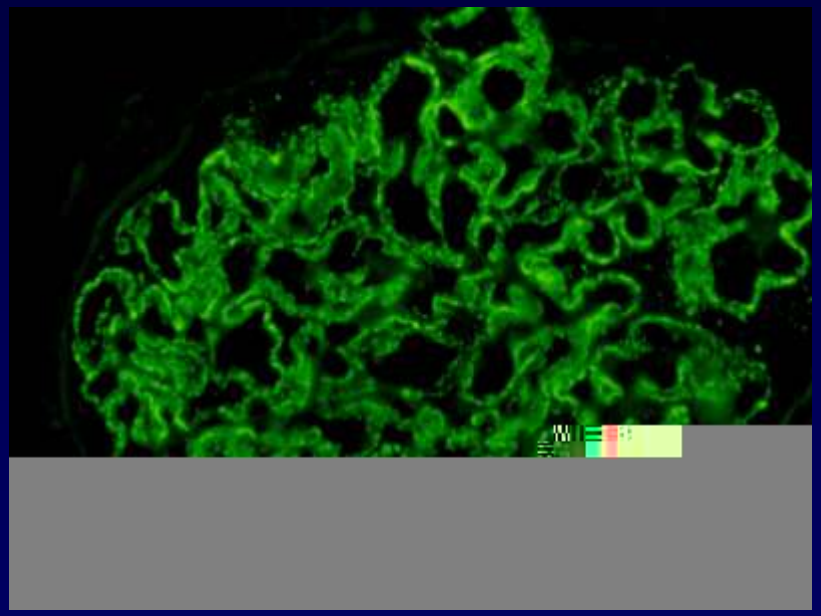
Отложение АТ к БМК

ИФМ (тип свечения)

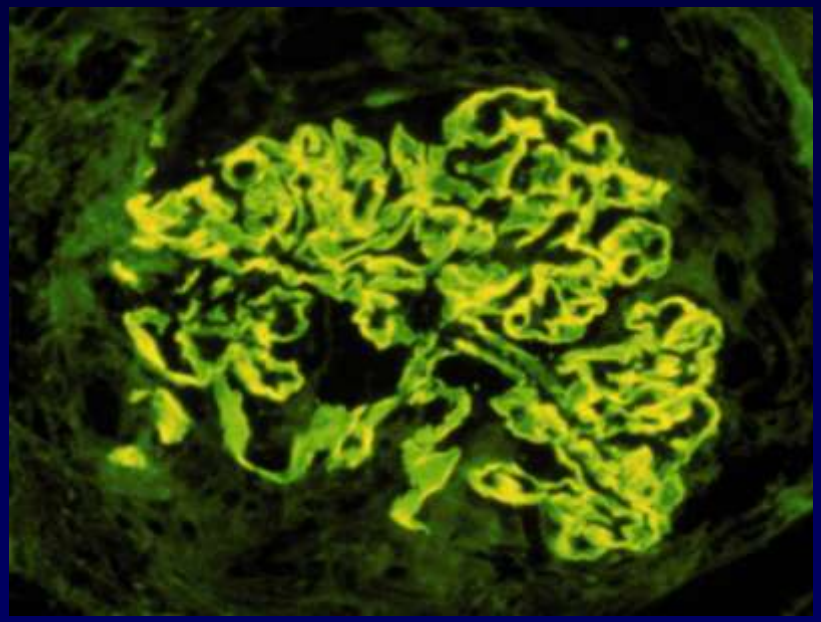
Гранулярный

Линейный

Иммунофлюоресцентная микроскопия



Гранулярное свечение IgG



Линейное свечение IgG

Острый гломерулонефрит (ОГН)

- одна из форм ГН, характеризующаяся внезапным развитием **<u>остронефритического</u>** синдрома:

  - отеки
  - артериальная гипертензия
  - протеинурия
  - гематурия
  - преходящее нарушение функции почек

Этиология ОГН

- Нефритогенные штаммы В-гемолитического стрептококка группы А (М тип 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57,60)
- Вирусы (гепатит В и С, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, эпидемический паротит)
- Малярия, токсоплазмоз

Эпидемиология ОГН

- После перенесенной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей или кожи (риск развития 15%):

  - ангина, фарингит, скарлатина,

  - пиодермия, инфицированные раны кожи.

- Мужчины 20-40 лет; чаще в зимние месяцы; после переохлаждения, при неудовлетворительных условиях труда и быта
- Во взрослой популяции риск развития ОПСГН повышен у лиц старше 60 лет

Клиника ОГН

- Латентный период:
  - после фарингита 1-2 недели
  - после кожной инфекции 3-6 недель
- В течение латентного периода может выявляться микрогематурия

Клиника ОГН (остронефритический синдром)

- Отеки лица, век, лодыжек
- Темная моча - «цвет мясных помоев»
- Уменьшение количества мочи
- Артериальная гипертензия (головная боль)
- Боли в пояснице
- Общее недомогание, слабость, тошнота

Клиника ОГН

Симптомы	Частота, %
Отеки	85
Макрогематурия	30
Боли в пояснице	5
Олигурия (преходящая)	50
Артериальная гипертензия	60-80
Нефротический синдром	5

Клиника ОГН

Причины отеков:

- снижение скорости клубочковой фильтрации

- выраженная задержка натрия

Причина артериальной гипертензии:

- задержка жидкости и увеличение ОЦК

Осложнения ОГН

- Почечная эклампсия, отек головного мозга
- Отек диска зрительного нерва
- Острая левожелудочковая сердечная недостаточность
- ОПН

Клиника ОГН

- На каждый случай ОГН с клиническими проявлениями приходится 19 субклинических случаев.
- Субклинические формы выявляются в 4-10 раз чаще, чем формы с клинической симптоматикой и проявляются мочевым синдромом.

Лабораторная диагностика ОГН

- **Общий анализ мочи**:
  протеинурия, гематурия, цилиндрурия
- Определение суточной протеинурии
- **Общий анализ крови:** повышение СОЭ, лейкоцитоз, анемия
- **Биохимический анализ крови**: повышение уровня креатинина, мочевины, калия, натрия (в 25% случаев)
- **Анализ крови на белковые фракции**:
  гипегаммаглобулинемия
- **Повышение титра антистрептококковых антител**:

  АСЛ-О, антигиалуронидаза, антистрептокиназа

Гематурия

Для оценки степени гематурии необходимы количественные методы (анализ мочи по Нечипоренко)

- **Микрогематурия** – при наличии 5 эритроцитов в поле зрения или более 1000 эритроцитов в 1 мл мочи
- **Макрогематурия** определяется при изменении цвета мочи (более 100 эритроцитов в поле зрения)
- Вид **«мясных помоев»** моча приобретает при наличии в ней большого количества эритроцитов, лейкоцитов, слизи.

Лабораторная диагностика ОГН

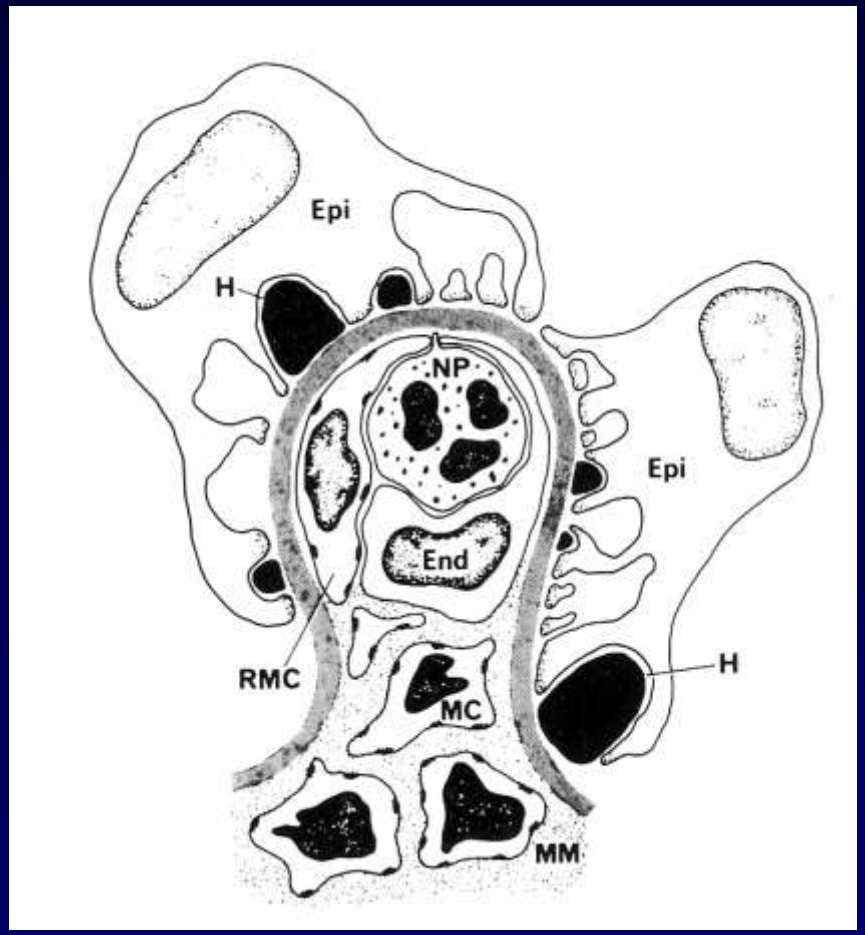
- Впервые возникшая триада:

  эритроцитурия, протеинурия в сочетании с отеками или артериальной гипертензией через 1- 4 недели после стрептококковой инфекции – **характерный диагностический критерий ОГН**

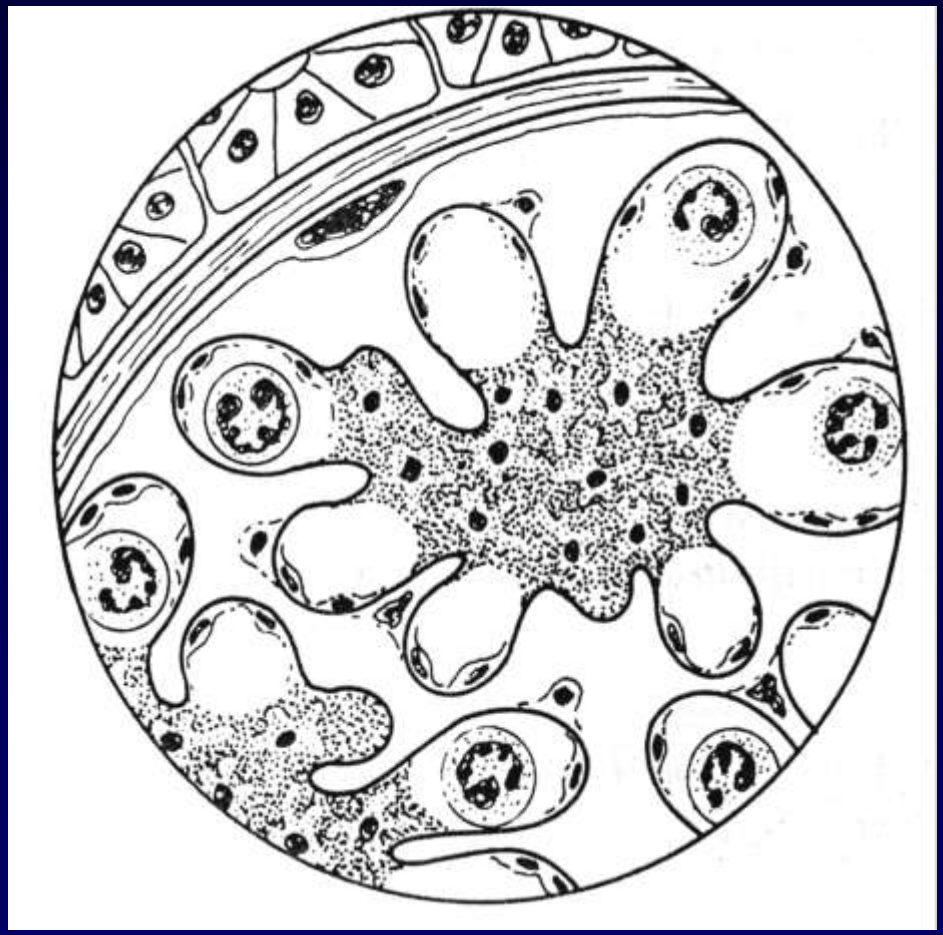
Инструментальная диагностика ОГН

- **УЗИ почек**: м.б. увеличение размеров
- **ЭКГ**: признаки перегрузки левых отделов сердца
- **ЭХОКГ**: признаки сердечной недостаточности, легочной гипертензии
- **Биопсия почки** с последующим патоморфологическим исследованием нефробиоптата

ОСТРЫЙ ДИФФУЗНЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

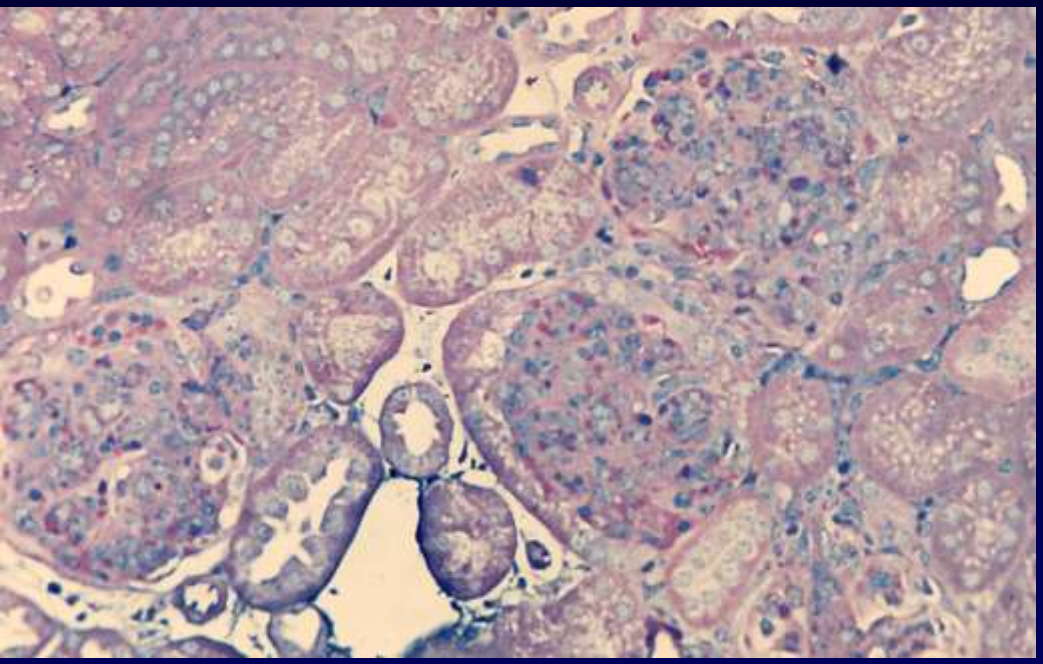


Электронная микроскопия

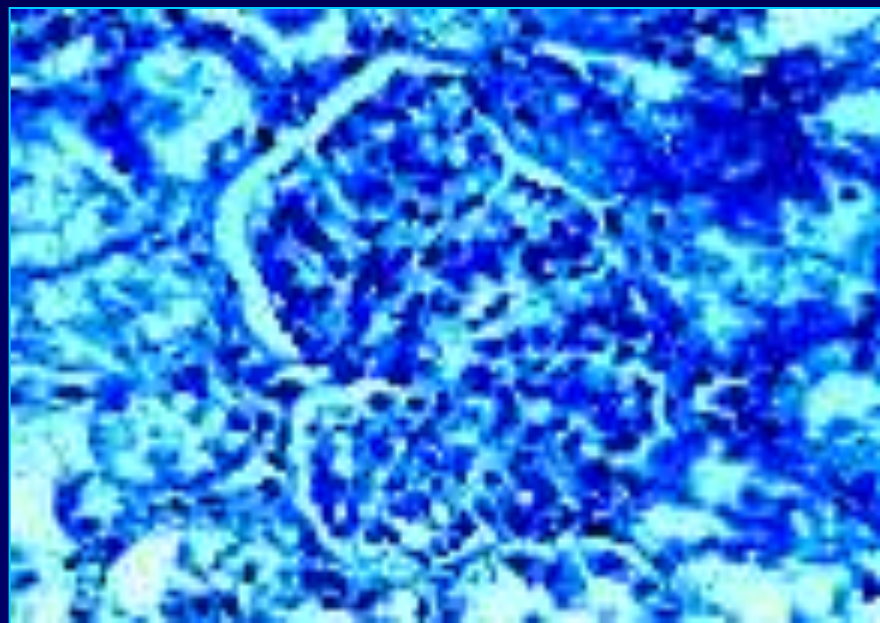


Световая микроскопия (схема)

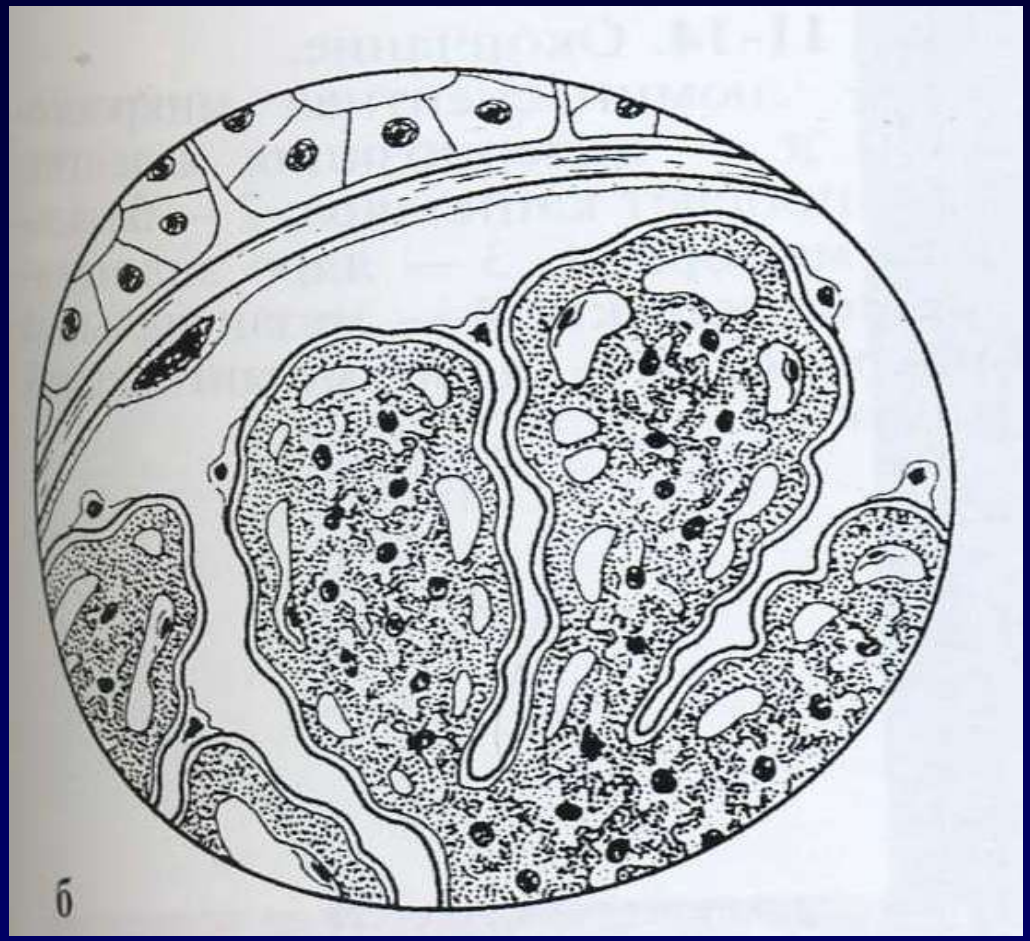
ОСТРЫЙ ДИФФУЗНЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ



Световая микроскопия (микрофотография)



Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит



Нефротический синдром (НС)

клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (свыше 3,5 г/сут/1,73м^2), гипопротеинемию (гипоальбуминемию менее 30 г/л) и отеки.

Частый признак НС – гиперлипидемия.

Нефротический синдром

Этиология:

- острые и хронические гломерулонефиты
- амилоидоз почек
- диабетическая нефропатия
- паранеопластический процесс

Нефротический синдром

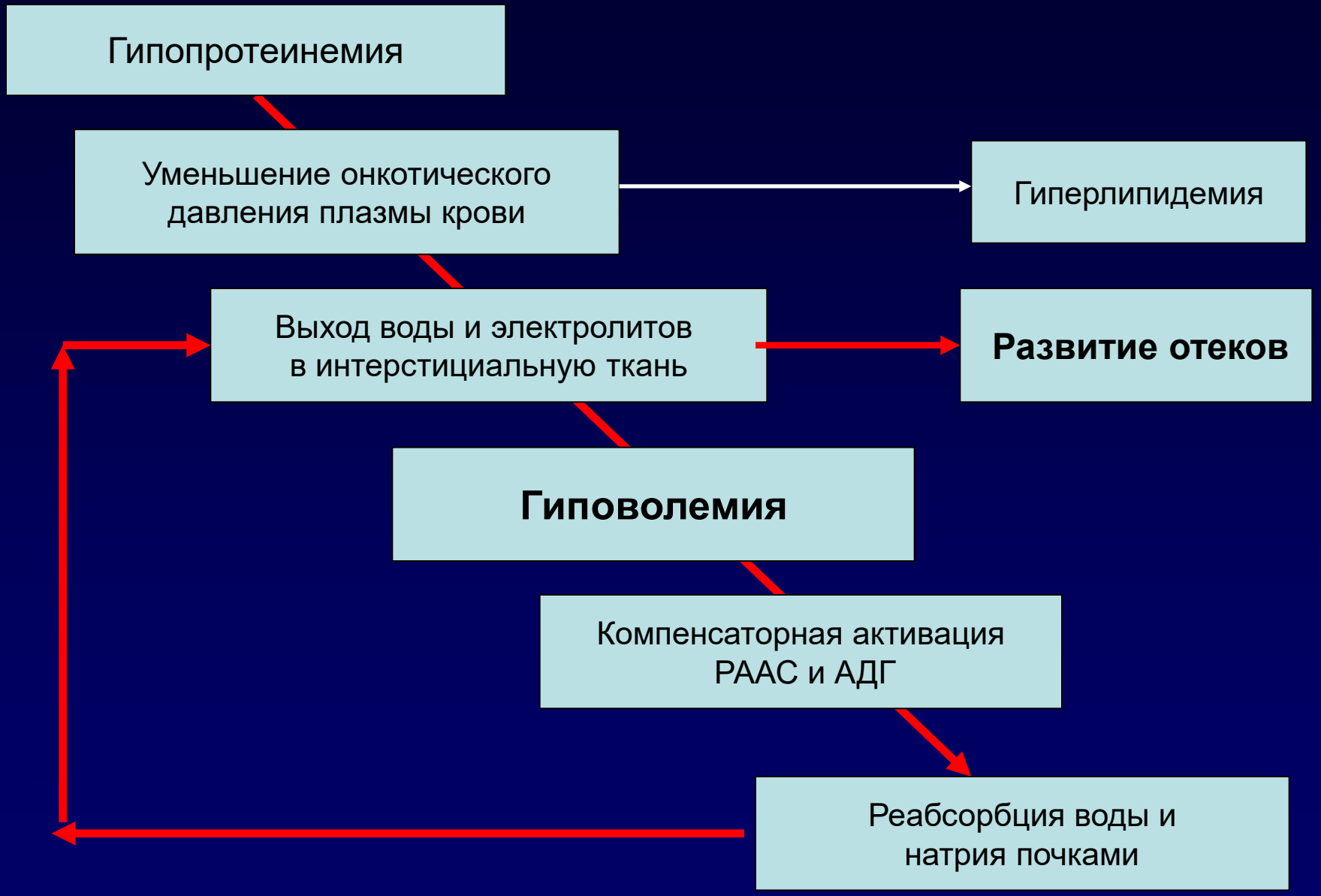
Выраженные отеки с частым развитием асцита, гидроперикарда, гидроторакса.

Отеки почечного происхождения располагаются в местах с наиболее рыхлой структурой подкожной клетчатки (лицо, веки, поясничная область, половые органы), легко перераспределяются в зависимости от положения тела больного, сочетаются с бледностью и дистрофическими изменениями кожных покровов.

Увеличение размеров живота, тупость над его отлогими местами, уровень которой смещается при перемене положения тела больного свидетельствуют об ***асците***.

Ослабление или отсутствие голосового дрожания над нижними отделами одного или обоих легких,, над которыми не проводятся дыхательные шумы, тупость при перкуссии являются признаками ***гидроторакса.***

Нефротический синдром



Нефротический синдром

- **Гипоальбуминемия** - обязательный признак НС.
- **Гипер-α_2-глобулинемия**
- **Гипогаммаглобулинемия**
- **Гиперлипидемия** (↑ ХС, ТГ, ЛПНП)- развивается вследствие снижения онкотического давления и вязкости плазмы, а также в связи с потерей с мочой липорегуляторных веществ

Нефротический синдром

Гиперкоагуляция крови:

- выведения с мочой антитромбина III
- гиперфибриногенемия
- гиперагрегация тромбоцитов

Осложнения нефротического синдрома

- Инфекции (рожистое воспаление, пневмония, пневмококковый перитонит)
- Гиповолемический нефротический криз
- Отек мозга, сетчатки
- Сосудистые осложнения (флеботромбозы, тромбозы артерии почки с развитием инфарктов, ТЭЛА)

Осложнения нефротического синдрома

Нефротический криз: характеризуется лихорадкой, анорексией, тошнотой, рвотой, абдоминальными болями, снижением диуреза, болезненной мигрирующей рожеподобной эритемой на животе и нижних конечностях при наличии анасарки, тяжелой гипоальбуминемии и сосудистого коллапса.

Гиповолемия – главное патофизиологическое звено нефротического криза.

Лечение гломерулонефритов

I. Этиологическое

II. Патогенетическое:

- Подавление иммуновоспалительных реакций
- Элиминация из крови ЦИК путем плазмафереза
- Снижение свертывающей активности крови
- Уменьшение отеков
- Антигипертензивная терапия

Лечение гломерулонефритов

Группы препаратов:

1. Глюкокортикоиды
2. Цитостатики
3. Ингибиторы АПФ
4. Антикоагулянты
5. Антиагреганты
6. Диуретики
7. Гиполипидемические средства (статины)

Лечение ОГН

- Проводится в условиях стационара.
- Режим постельный 2- 4 недели до исчезновения отеков и нормализации АД.
- Диета с ограничением соли до 1-2 г/сут и жидкости (**количество выпитого** = количество выделенного за предыдущие сутки +200-400 мл)

Лечение ОГН

Антибактериальная терапия:

- полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота, эритромицин) в средних терапевтических дозах (1,5 г/сут) 7-10 дней.

Лечение ОГН

Лечение остронефритического синдрома:

- **мочегонные препараты**: фуросемид 80-120 мг/сут
- **гипотензивные препараты**: ингибиторы АПФ, сартаны, блокаторы кальциевых каналов

Лечение ОГН

- **Иммуносупрессивная терапия проводится при нефротическом синдроме, затянувшемся течении ОГН и прогрессировании почечной недостаточности:**

  - глюкокортикостероиды
  - цитостатики

Лечение ОГН

Глюкокортикоиды:

- преднизолон per os 1-1,5мг/кг/сут 4-6 недель с последующим постепенным снижением дозы по 2,5 мг каждые 5-7 дней до полной отмены;
- при высокой активности воспалительного процесса пульс-терапия метилпреднизолоном 500-1000мг\сут в/в капельно в течение 3 дней.

Лечение ОГН

Цитостатики (циклофосфамид):

- высокая активность гломерулонефрита с риском прогрессирования почечной недостаточности;
- наличие противопоказаний к назначению ГКС;
- отсутствие терапевтического эффекта от ГКС

Лечение ОГН

Антикоагулянты:

- Гепарин 15-20 тыс. Ед/сут п/к
- Эноксапарин 0,5-1,0 мг/кг п/к
- Варфарин 2,5-10 мг/сут
- Сулодексид 600 ЕД/сут

Антиагреганты:

- Дипиридамол 225 мг\сут
- Ацетилсалициловая кислота 100-150 мг/сут

Гиполипидемические средства:

Симвастатин 20-40 мг\сут

Аторвастатин 20-40 мг/сут

Лечение ОГН

- Фитотерапия (отвар шиповника, черноплодной рябины)
- Физиотерапевтические процедуры не показаны
- Санаторно-курортное лечение:

  - местные санатории общего типа

Диспансеризация

- Диспансерное наблюдение в течение 2 лет.
- Первые 6 мес. ежемесячный контроль ОАК, ОАМ, уровня креатинина, мочевины, общего белка, уровня АД
- Затем лабораторный контроль каждые 3 месяца.
- Диета с ограничением соли
- Ограничение физических нагрузок

Прогноз ОГН

- Прогноз благоприятный, летальность менее 2%.
- Признаки неблагоприятного прогноза:

  - быстропрогрессирующая почечная недостаточность

  - неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Трансформация в хронический гломерулонефрит происходит в 5-10 % случаев.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН)

синдромокомплекс, включающий :

- остронефритический синдром

- быстропрогрессирующую почечную недостаточность (↑ уровня Cr в 2 раза < 3 мес.)

Патоморфология:

- экстракапиллярный ГН с клеточными или фиброзно-клеточными полулуниями в > 50% клубочков;

- в части случаев полулуния отсутствуют (диффузный пролиферативный или некротизирующий ГН)

Патоморфология БПГН

- Образование дефектов на базальной мембране (БМ) в результате повреждения ее АТ и ЦИК.
- Проникновение через дефекты БМ в полость капсулы Боумена фибрина, макрофагов.
- Пролиферация париетального эпителия.
- Формирование инфильтрата с образованием полулуний вокруг капилляров клубочков.
- Спадение (коллапс) капилляров.
- Фиксация подоцитов к базальной мембране, и капсуле Боумена, **разрыв капсулы** в местах внедрения отростков подоцитов.
- Поступление из интерстициальной ткани фибробластов, повышение синтеза коллагена и фибронектина, формирование фиброза полулуний.

Диагностика БПГН

- ОАК (анемия, лейкоцитоз, ↑ СОЭ)
- ОАМ (протеинурия, гематурия, цилиндрурия)
- определение суточной потери белка с мочой
- б/х анализ крови (↑ уровня креатинина, мочевины, дипротеинемия, гиперкалийемия)

-определение скорости клуб очковой фильтрации (проба Реберга, формула Кокрофта-Гоулта, MDRD, CDK-EPI)

- УЗИ почек: нормальные размеры почек в сочетании с признаками почечной недостаточности
- **Нефробиопсия**: экстракапиллярные полулуния более чем в 50% клубочков
- Исследование глазного дна: сужение артериол, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния.

БПГН – ургентная нефрологическая ситуация, требующая срочных диагностических и лечебных мероприятий

Лечение БПГН

1. Срочное начало иммуносупрессивной терапии для предотвращения необратимой потери почечной функции:

- **Пульс-терапия метилпреднизолоном** 500-1500 мг в/в кап. №3, с переходом на прием препарата per os в дозе 1 мг/кг. При достижении положительного эффекта дозу постепенно снижают до минимальной поддерживающей.

Лечение БПГН

- **Пульс-терапия циклофосфаном** 1000 мг в/в кап., каждые 4 недели. При достижении стойкого улучшения через 12 нед. препарат отменяют или продолжают в поддерживающих дозах.

Лечение БПГН

2. **Плазмаферез** с целью удаления циркулирующих антител (10-14 сеансов за 2 недели).

3. Антигипертензивная терапия:

- ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы кальциевых каналов в сочетании с петлевыми диуретиками (фуросемид, торасемид).

4. **Антикоагулянты, антиагреганты** (гепарин, варфарин, дипиридамол, сулодексид, ацетилсалициловая кислота).

5. При уровне креатинина более 600 мкмоль/л «агрессивная» терапия малоэффективна, необходимо лечение **программным гемодиализом.**

Клинический пример

- Больная Н., 17 лет, поступила в нефрологическое отделение ИвОКБ 31.08. 20..
- **Жалобы**: дискомфорт, тяжесть в поясничной области, отеки лица стоп, голеней, слабость, уменьшение суточного диуреза, головные боли.
- **Анамнез заболевания**: в начале августа во время работы на ферме развился панариций 3 пальца правой кисти. Лечилась самостоятельно (мазь «Левомеколь», местные антисептики) с положительным эффектом. С 25 августа появились выше перечисленные жалобы.

  Обратилась к терапевту по месту жительства, выявлена протеинурия, повышение креатинина до 272 мкмоль/л. С подозрением на острый гломерулонефрит направлена в нефрологическое отделение ИвОКБ.

Клинический пример

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы чистые, бледные. Отеки лица, нижних конечностей, нижних отделов передней брюшной стенки.

АД 150/80 мм рт.ст. Пульс 64 уд. в мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание редкое, малыми порциями.

Клинический пример

- **ОАК**: эритроциты 3,5 Т/л, гемоглобин 114 г/л, тромбоциты 315 г/л, лейкоциты 4,5 г/л, ПЯ 6%, СЯ 62%, Мон 16%, Лимф 16%, СОЭ 50 мм/ч
- **ОАМ**: уд. вес 1018, белок 33 г/л, лейкоциты 16-20 п/з, эритроциты 18-20 п/з, бактерии +.
- **Анализ мочи по Нечипоренко**: лейкоциты 11 000, эритроциты 46250.
- **Б/х анализ крови**: креатинин 230 мкмоль/л, мочевина 15,1 ммоль/л, калий 6,0 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, холестерин 4,84 ммоль/л, общий белок 47 г/л, АСТ 0,31 ммоль/л, АЛТ 0,45 ммоль/л.
- СКФ 132 мл/мин

Клинический пример

- **Анализ крови на иммуноглобулины**: IgG - 210 МЕ/мл, IgA - 185 МЕ/мл, IgM - 400 МЕ/мл
- **Анализ крови на LE-клетки**: LE-клетки не найдены
- **Коагулограмма**: без патологии
- **УЗИ почек**: увеличение почек с диффузным изменением их паренхимы.
- **РРГ**: время секреции и экскреции удлинено
- **Консультация окулиста**: ангиопатия сетчатки
- **Биопсия прямой кишки на амилоидоз**: реакция на амилоид отрицательная.

Клинический пример

Проведено лечение:

- Пульс-терапия циклофосфаном 1000 мг в/в кап, №1.
- Пульс- терапия метилпреднизолоном 500 мг в/в кап №3.
- Метилпреднизолон 48 мг/сут (12 таблеток) per os в течение 4 недель, затем постепенное снижение дозы по 1 таблетке в неделю.

Клинический пример

Проведено лечение:

Фуросемид 40-80 мг/сут

Престариум 8 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут.

Омепразол 20 мг утром

Сорбифер по 100 мг 2 раза в день

Гепарин по 5000 ЕД 4 раза в день п/к

Сулодексид по 250 ЛЕ 2 раза в день per os.

Клинический пример

- **ОАМ от 11.09**: уд. вес 1015, белок 0,8 г/л, лейкоциты 20-30 п/з, эритроциты 100-120 п/з, бактерии +.
- **ОАМ от 17.10**: уд. вес 1016, белок 0,033 г/л, лейкоциты 2-4 п/з, эритроциты 100-120 п/з, бактерии +.
- **ОАК от 11.10**: Эритроциты 3,6 Т/л, гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 304 г/л, лейкоциты 8 г/л, ПЯ 1%, СЯ 78%, Мон 6%, Лимф 15%, СОЭ 28 мм/ч
- **Б/х анализ крови 17.10**: креатинин 100 мкмоль/л, мочевина 8,64 ммоль/л, калий 5,1 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, холестерин 4,65 ммоль/л, общий белок 69 г/л, АСТ 0,28 ммоль/л, АЛТ 0,34 ммоль/л, глюкоза 3,24 ммоль/л.

Клинический пример

За время лечения состояние улучшилось: исчезли отеки, нормализовалось АД, значительно уменьшилась протеинурия.

Рекомендовано: «ДН» терапевта, нефролога в течение 2 лет. Диета с ограничением острой, соленой пищи. Профилактика респираторных инфекций, ограничением занятий спортом. Фитотерапия: отвар шиповника, листа земляники. Контроль анализов мочи (ОАМ + анализ мочи по Нечипоренко), ОАК 1 раз в месяц в течение 6 мес., затем 1 раз в 3 месяца.

БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!