

Дифференциальная диагностика и лечение гломерулонефритов

к.м.н. Постникова Г.А.

Кафедра госпитальной терапии КГМА

2008

Ричард Брайт 1827-1843 г.

Брайт описал хроническую болезнь почек, приводящую к их сморщиванию – гломерулонефрит; амилоидоз почек, поражение почек у больных системной красной волчанкой

В 1914 г Folhard u Fahr опубликовали монографию «Брайтова болезнь почек» (Die Brightische Nierenkrankheit (Klinik, Pathologie und Atlas))



Этиология гломерулонефритов

- **Инфекции:** стрептококк, малярия, тbc, сифилис; вирусы гепатиты В и С, ВИЧ, цитомегаловирус и др.
 - **Лекарственные средства:** вакцины; препараты золота, Д-пеницилламин, каптоприл;
 - **переохлаждение («влажный холод»),**
 - **злокачественные новообразования,**
 - **непереносимость пищи, химикатов**
- ***Вторичные ГН** - в рамках системных заболеваний (СКВ, васкулиты)

Иммунокомплексный механизм развития ГН:

Образование ЦИК



попадание их в мезангий клубочка



**формирование нерастворимых иммунных
депозитов**



**активация комплемента → повреждение БМ,
хемотаксис нейтрофилов и моноцитов →
синтез цитокинов и факторов роста**



повреждение клубочка

Аутоиммунный механизм развития ГН:

Повреждение Базальной Мембраны

↓
образование аутоантител к БМ

↓
связывание аутоантител с компонентами БМ →
→ активация комплемента → повреждение БМ →
→ усиление синтеза аутоантител и цитокинов
→ **повреждение клубочка**

Особенности аутоиммунного ГН:

Клинические: **быстро прогрессирующий ГН,**

Лабораторные: в крови - антитела к БМ клубочка

Морфологические: линейное свечение АТ вдоль БМ

Клиническая классификация гломерулонефритов (Тареев Е.М.)

- **Острый**:
 - с остронефритическим синдромом
 - с изолированным мочевым синдромом
 - с нефротическим синдромом
- **Подострый** (быстро прогрессирующий ГН)
- **Хронический**:
 - латентный вариант
 - гематурический
 - гипертонический
 - нефротический
 - смешанный

Морфологическая классификация ГН (В.В.

Серов, В.А.Варшавский, 1987)

- 1) Диффузный генерализованный
эндокапиллярный ГН - **острый ГН**

- 2) Экстракапиллярный ГН с полулуниями – **БПГН**

- 3) Морфологические варианты **хронического ГН**:
 - ГН с минимальными измен. (липоидный нефроз)
 - Мембранозная нефропатия
 - Мезангиопролиферативный ГН
 - Мезангиокапиллярный (мембранопротиферативный)
 - Фокально-сегментарный гломерулосклероз
 - Фибропластический ГН

Д-з: Хронический гломерулонефрит, мезангио-капиллярный вариант, смешанная форма, активная фаза. ХПН 0.

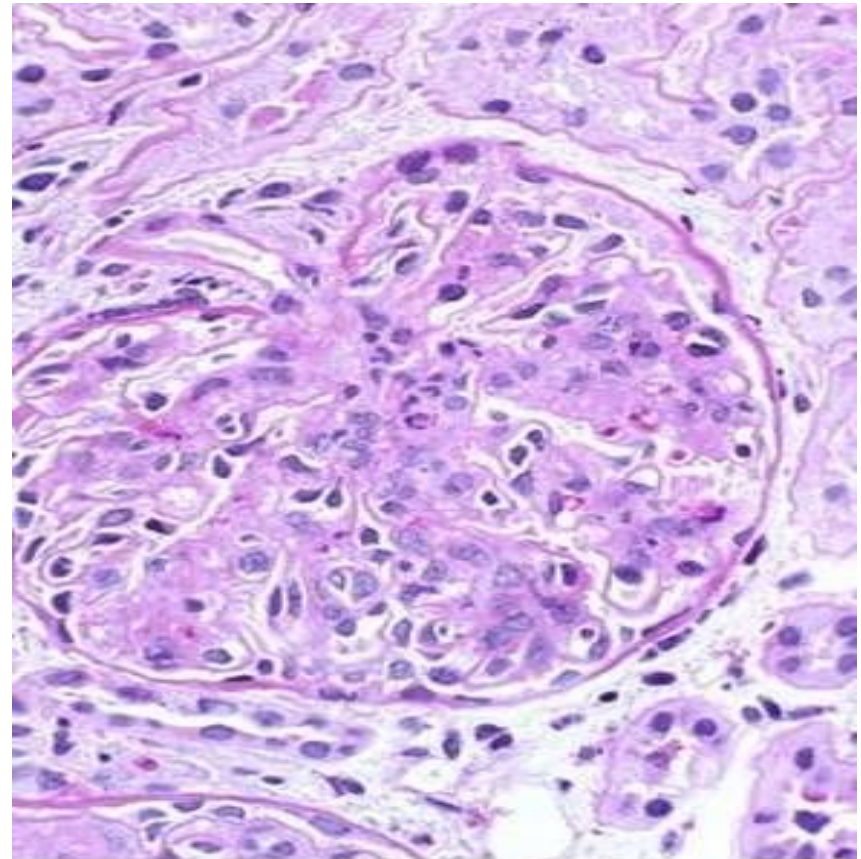
Острый постстрептококковый ГН

Этиология: β -гем. стрептококк гр. А (типы 12, 4, 1, 49)

Клиника - через 1-3 недели после ангины, скарлатины, пиодермии.

Чаще болеют дети, взрослые до 40 лет; мужчины.

**Диффузный
эндокапиллярный ГН:
Все клубочки увеличены,
капиллярные петли
набухшие**



Клинические варианты острого ГН:

- 1) с остроснефритическим синдромом
- 2) с изолированным мочевым синдромом
- 3) с нефротическим синдромом (редко)

Лабораторные изменения при остром ГН:

↑ антистрептолизина-О, ↑ СОЭ; ↓ гематокрита

в тяжёлых случаях:

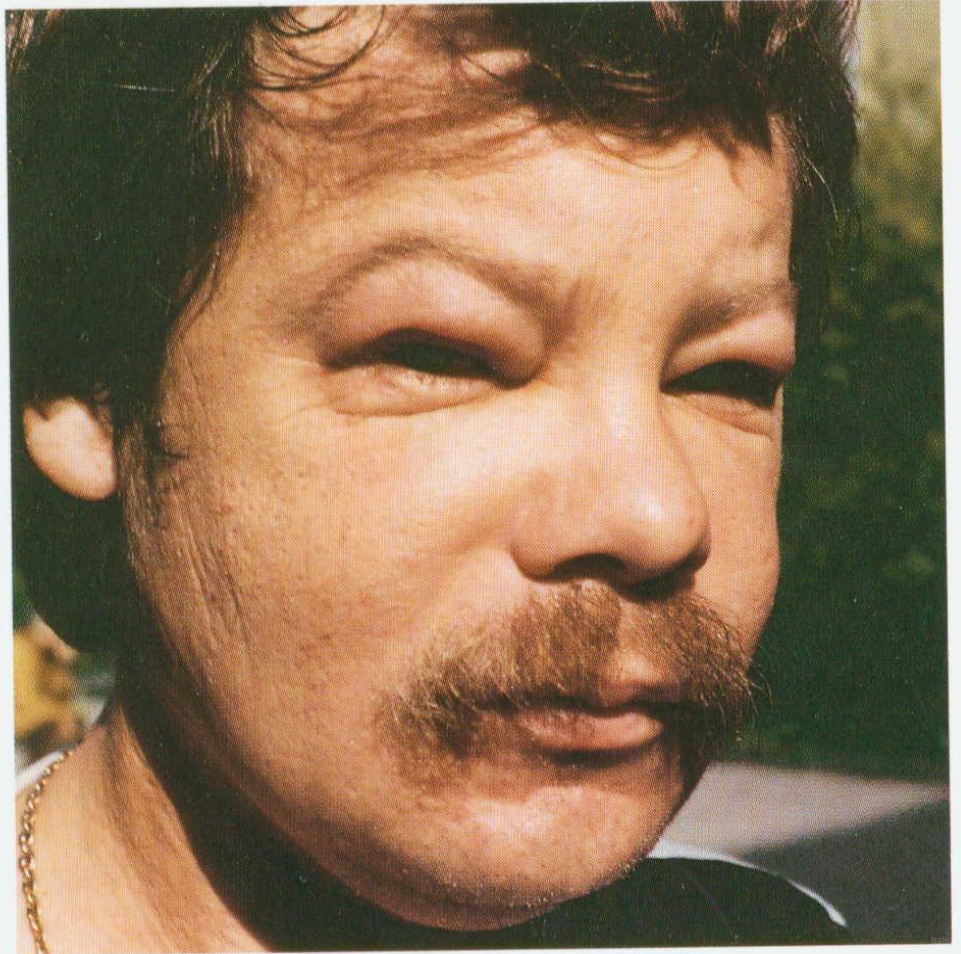
↑ креатинина, мочевины и калия

Критерии остронефритического синдрома:

- Отеки,
- артериальная гипертензия,
- гематурия,
- ↓ диуреза,
- ↓ клубочковой фильтрации,
- ↑ азотемии (в тяжелых случаях)

Клиника острого ГН с остроснефритическим синдромом

Жалобы:
на отёки,
одышку,
головную боль,
тошноту, рвоту,
слабость



facies nephritica

Осложнения остронефритического синдрома:

- **Отёк лёгких,**
- **эклампсия (судорожный с-м на фоне отёка мозга),**
- **острая почечная недостаточность,**
- **нарушения зрения (отёк, отслойка сетчатки)**

↓ **Клубочковой фильтрации приводит к задержке натрия и воды; к появлению АГ, отёков, гиперволемии**

Гиперволемия и АГ - причина расширения полостей сердца и застойной сердечной недостаточности (одышки, приступов сердечной астмы, отёка лёгких)

Временные рамки острого ГН - 3 месяца;

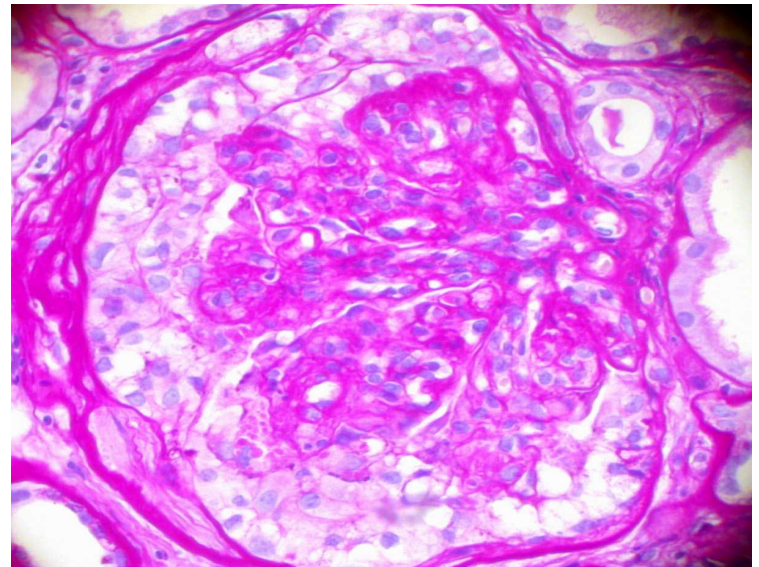
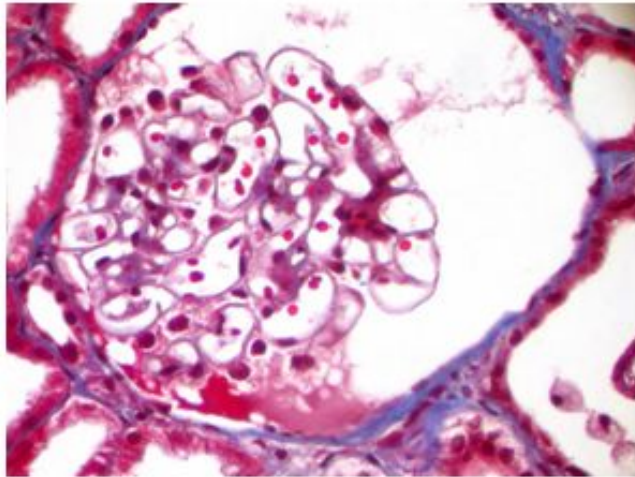
Затянувшееся течение - до года

Острый ГН хронизируется в 10-20 % случаев

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГН

Этиология: с-м Гудпасчера, СКВ, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит; ВИЧ

Морфология – **экстракапиллярный ГН с полулуниями более чем в 50% клубочков**, которые затем погибают.



Основной признак БПГН –
быстрое развитие и прогрессирование ХПН
терминальная ХПН развивается через 6-18 мес

Диагностические критерии БПГН:

Клинические:

злокачественная АГ;
нефротический или мочевого синдром

Лабораторные:

прирост креатинина в сыворотке крови ≥ 200 мкмоль/л
в месяц (или в 2 раза за каждые 3 месяца);

Иммунологические:

антитела к базальной мембране клубочков; к цитоплазме
лейкоцитов (ANCA), к ДНК; ↓ компонента

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- **Латентная** – самая частая форма ХГН.
Жалоб нет, мочевой с-м часто выявляется случайно.
Протеинурия незначительная (до 1 г/сут) или умеренная (1-3 г/сут), микрогематурия.
До ХПН - 10-25 лет.
- **Гипертоническая** форма ХГН.
Мочевой с-м выявляется одновременно с АГ (протеинурия < 1 г/сут, гематурия)
До ХПН - 20-30 лет.
- **Гематурическая** форма ХГН.
Мочевой с-м с постоянной гематурией, эпизодами макрогематурии на фоне инфекций. Протеинурия незначительная.
До ХПН - 30-40 лет.

- **Нефротическая** форма: до ХПН - 8-15 лет.

Критерии нефротического синдрома:

- массивная протеинурия ($>3-3,5$ г/сут),
- гипопропротеинемия (<65 г/л),
- гипоальбуминемия (<30 г/л),
- гиперхолестеринемия ($>5,2$ ммоль/л),
- отёки

**Обязательные и достаточные признаки НС:
массивная протеинурия и гипопропротеинемия.**

- **Смешанная форма ХГН: нефротический с-м и АГ**

Характерна гематурия, \uparrow азотемии на высоте активности нефрита при нормальных размерах почек.

До терминальной ХПН - 2-10 лет.

• тяжёлый нефротический с-м:
альбумин сыворотки крови < 20 г/л

Осложнения тяжёлого НС:

- нефротический криз (гиповолемический шок),
- тромбозы периферических вен и артерий, почечных вен, ТЭЛА.
- Инфекции (вирусные, бактериальные)

Реже – ОПН, ДВС-синдром

Морфология хронических ГН

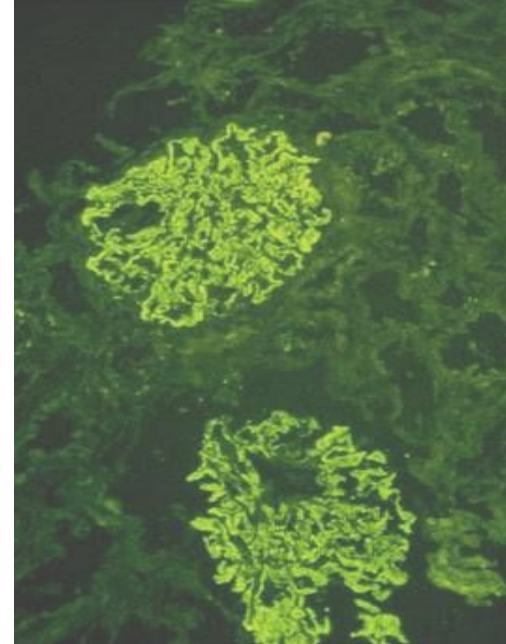
*Информативно только комплексное светооптическое, иммунолюминесцентное и электронно-микроскопическое исследование почечного биоптата.

МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГН

Иммуногистохимия: в мезангии свечение Ig G, M или A .

Клинические формы: гематурическая, латентная, гипертоническая;
Редко – нефротическая (в 5%).

Болезнь Берже (Ig A-нефропатия) – гематурия на фоне носоглоточной инфекции; преобладание Ig A в мезангии клубочков



МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Этиология: инфекции (сифилис, гепатит В, малярия),
лек. препараты; онкологические заболевания

Электронная микроскопия: Базальная Мембрана утолщена.
На БМ – иммунные депозиты в виде «шипиков».

Клинические формы:

латентная,
нефротическая.

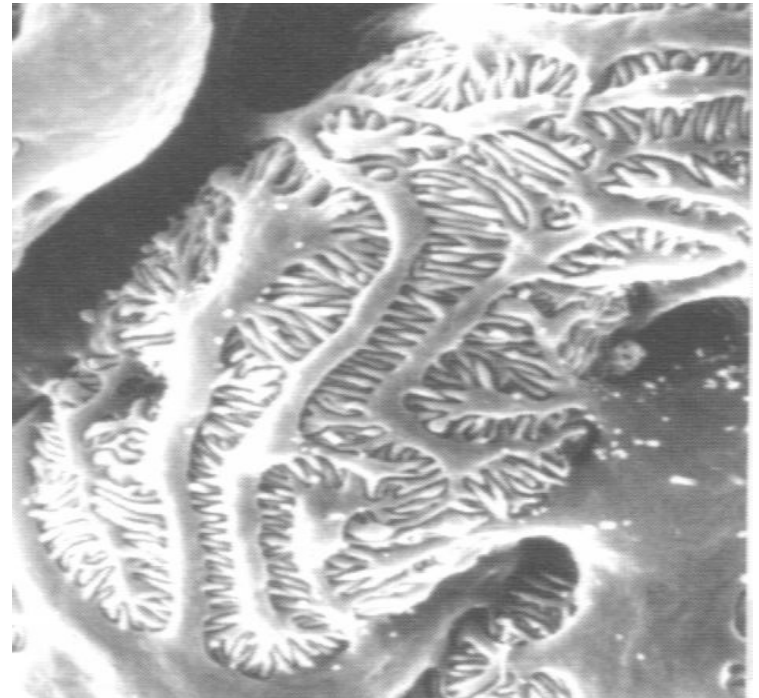


ГН С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ)

Электронная микроскопия:

слияние малых отростков подоцитов, «прилипание» их к БМ.

Смена их электрического заряда на положительный, следствием чего является массивная альбуминурия.



«Щелевая мембрана» между отростками подоцитов в норме

**Клиника: нефротический с-м
без АГ и гематурии**

Особенность: высокая чувствительность к терапии КС

До ХПН - около 20 лет. У детей возможно выздоровление.

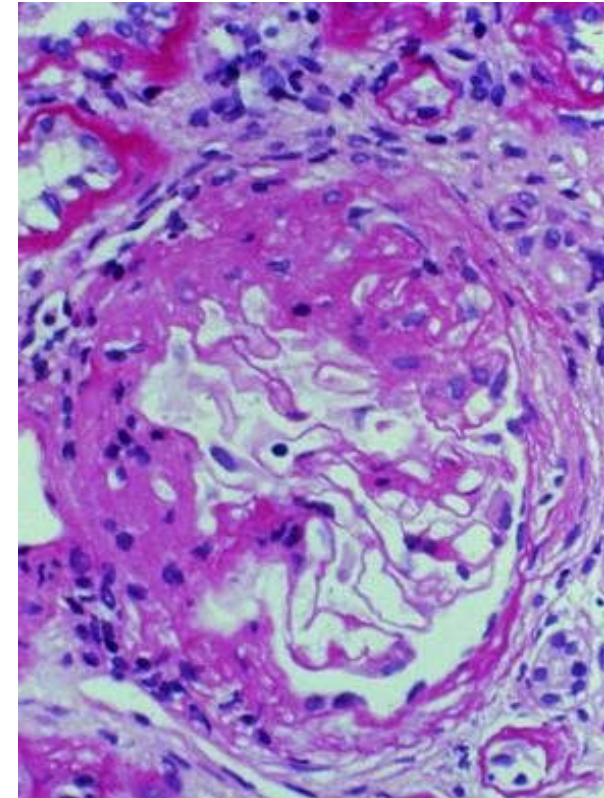
ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ СКЛЕРОЗ (ФСГС)

Этиология: ВИЧ, героин, идиопатический ФСГС.

Клиника: латентный,
гипертонический, нефротический
варианты.

**Нефротический с-м сочетается с
гематурией и АГ.**

**Характерна резистентность к
патогенетической терапии.**



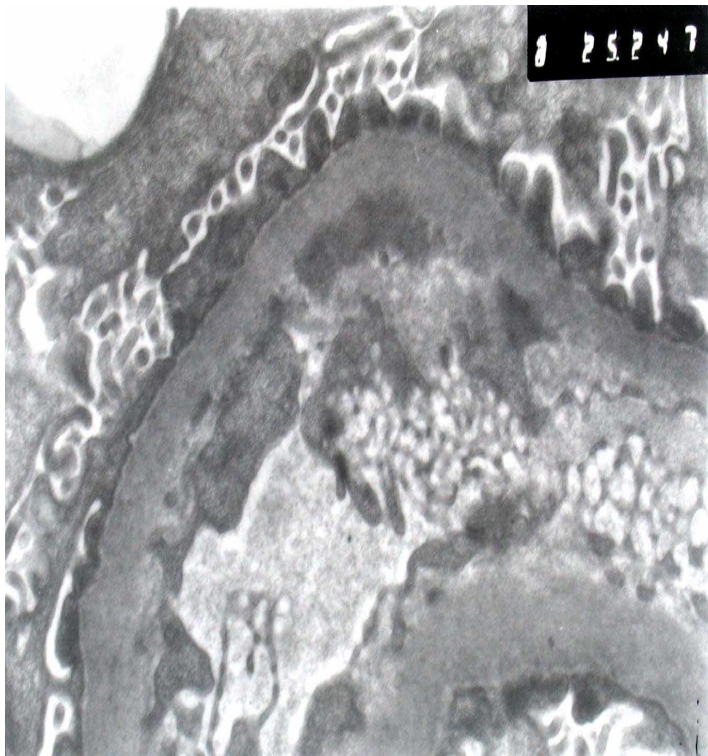
Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

Терминальная ХПН - через 2-6 лет

МЕЗАНГИОКАПИЛЛЯРНЫЙ (МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ) ГН

Этиология: вирусы гепатита В и С, малярия, tbc, СКВ, саркоидоз, онкопатология, бак. эндокардит.

Микроскопия: пролиферация мезангия создаёт дольчатость клубочков - «лобулярный нефрит» и двухконтурность базальной мембраны («трамвайные пути»).



Клиника: Смешанный вариант.

Реже – нефротический, латентный, гематурический.

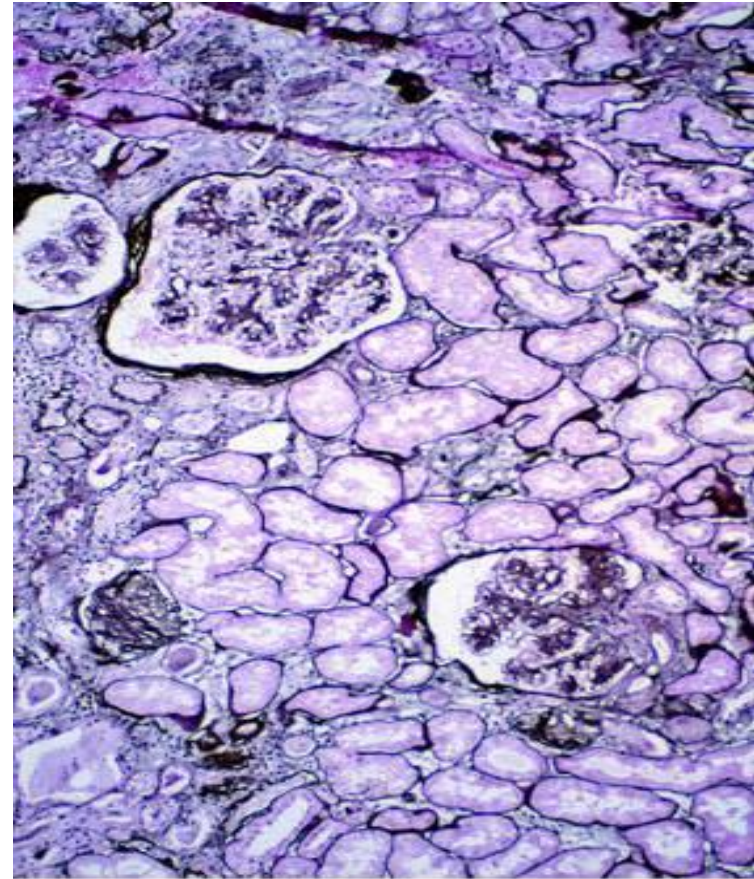
Характерно ↓комплемента, анемия.

Прогноз: при нефротическом синдроме терминальная ХПН развивается в течение 2 – 7 лет.

ФИБРОПЛАСТИЧЕСКИЙ ГН

Это исход
любой из предыдущих
морфологических форм.

Склероз клубочков.
Склероз интерстиция.
Периваскулярный склероз.



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

Клиника: Артериальная гипертензия, мочевого синдром.

Прогноз: прогрессирование ХПН.

Базисная терапия не показана.

**Нефротический с-м у взрослых:
Мембранозный, мезангиокапиллярный ГН, ФСГС
и ГН с минимальными изменениями**

**Прогноз лучше при ГНМИ:
Быстрое развитие ремиссии на монотерапии КС.**

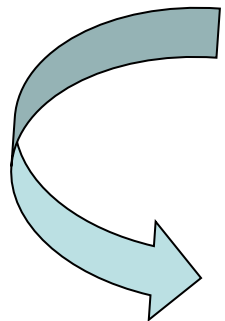
**Хуже прогноз
при мезангиокапиллярном ГН и ФСГС:
резистентны к базисной терапии,
быстрее развивается ХПН**

**Клинические признаки плохого прогноза
при нефротическом синдроме:**

гематурия, ↑ АД, ↑ азотемии в дебюте болезни

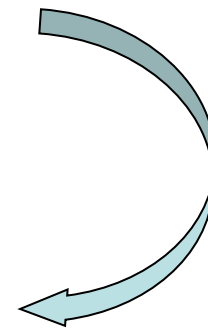
Механизмы прогрессирования гломерулонефритов

Иммунные механизмы



Иммунные комплексы
Лимфоциты, моноциты
Цитокины: ТФР- β 1, ТрФР,
ИЛ-1, ФНО-альфа
Ангиотензин-II

Неиммунные механизмы

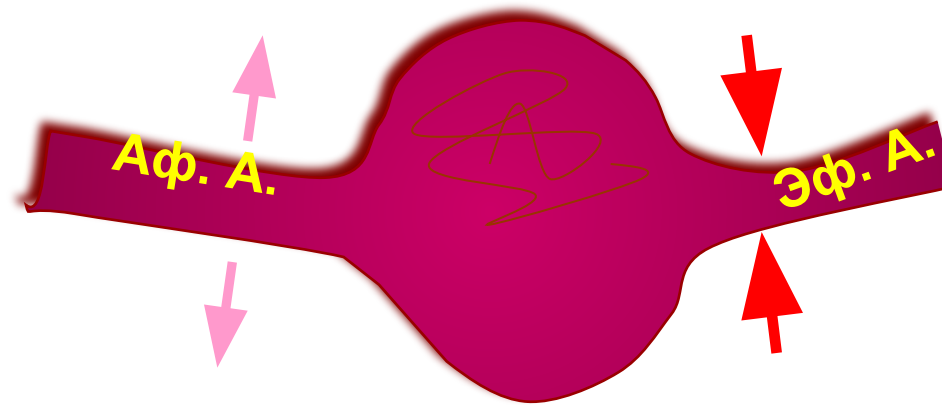


Артериальная
гипертония
Внутриклубочковая
гипертензия (Ат-II)
Протеинурия
Гиперлипидемия

Активация почечной ренин-ангиотензиновой системы – главный неиммунный фактор прогрессирования ГН



Нарушение почечной ауторегуляции при хроническом гломерулонефрите



Дисфункция эндотелия и активация почечной РАС

Простогландины
Оксид азота (NO)

Ангиотензин-II
Эндотелин 1



Расширение приносящей и сужение выносящей артериол



Внутриклубочковая гипертензия

Механизмы повреждающего действия внутриклубочковой гипертензии

Внутриклубочковая
гипертензия

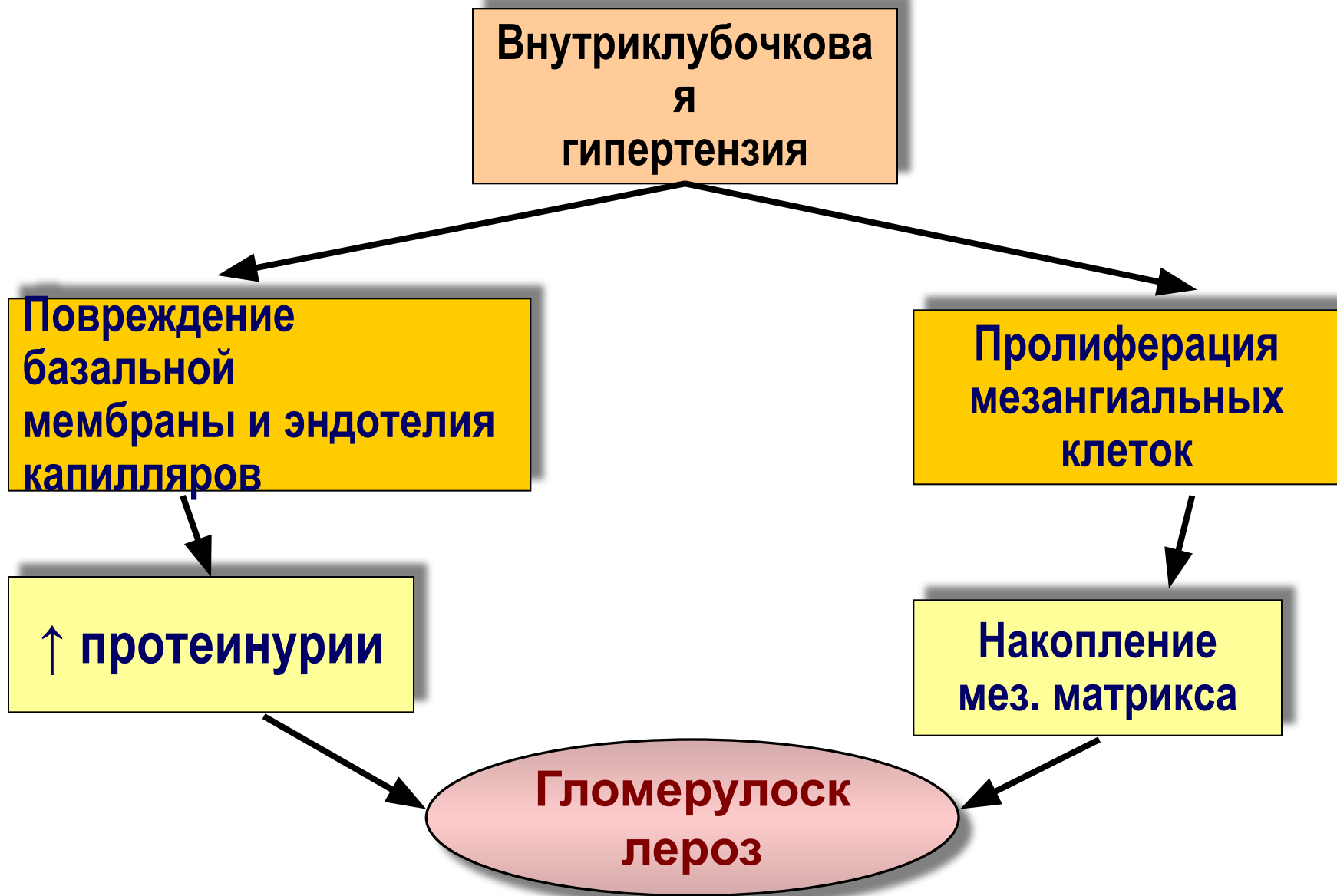
Повреждение
базальной
мембраны и эндотелия
капилляров

Пролиферация
мезангиальных
клеток

↑ протеинурии

Накопление
мез. матрикса

Гломерулоск
лероз



Диагностика гломерулонефритов

Обзорная R-графия МВП, в/венная урография - патологии не выявляют.

УЗИ-признаков ГН не существует. При высокой активности ГН

возможно ↑ толщины паренхимы почек за счёт отёка (>20 мм),

при ХПН - ↓ размеров почек и толщины паренхимы.

Диагноз ГН уточняют по данным биопсии почки

велик риск серьёзных осложнений;

необходимы дорогостоящие исследования биоптата

При отсутствии возможности проведения биопсии почки

диагноз ГН ставится клинически

после лабораторного и инструментального

обследования

и исключения других причин мочевого синдрома

Объём обследования при подозрении на ГН:

Общий ан. мочи, пр. Нечипоренко, суточная потеря белка.

Общий ан. крови, креатинин, мочевины,
общий белок крови, глюкоза.

Консультация гинеколога (для мужчин - уролога);

УЗИ почек, мочевого пузыря, органов брюшной полости.

ФГДС и флюорография.

При гематурии и отсутствии противопоказаний –
внутривенная урография.

**Острый ГН диагностируют на основании клиники,
анамнеза (связь со стрептококковой инфекцией),**

↑ антистрептолизина-О

Диф. диагноз нефротического синдрома

У молодых больных – между
первичными и вторичными гломерулонефритами

Первичные ГН: отёки, одышка, ↓ диуреза.

Лабораторно: массивная протеинурия и гипопротеинемия,
↑ холестерина; ↑ фибриногена. ↑ СОЭ до 35-40 мм/ч.

Вторичные ГН: признаки системного заболевания -
лихорадка; артриты, кожные высыпания, алопеция;
лимфоаденопатия; серозиты и др.

Лабораторно: панцитопения - при СКВ,
лейкоцитоз – при системных васкулитах,
↑ СОЭ > 50 мм/ч, гипергамма-глобулинемия

**Дифференциальный диагноз нефротического с-ма
у больных старше 40 лет - между
первичным и вторичным ГН,
амилоидозом
и паранеопластической нефропатией**

Объём обследования: Р-графия лёгких, ФГДС, УЗИ почек и органов брюшной полости, консультация уролога или гинеколога, ректороманоскопия с биопсией слизистой rectum и окраской на амилоид, при отрицательном результате - биопсия почки; колоноскопия.

***После исключения онкопатологии и амилоидоза
устанавливается диагноз хронического
гломерулонефрита***

Лечение острого гломерулонефрита с остроснефритическим синдромом

Цели лечения:

борьба с гиперволемией, отёками, АГ и гиперкоагуляцией; воздействие на стрептококковую инфекцию.

Иммуносупрессия – только в тяжёлых случаях

(при развитии нефротического синдрома, затянувшемся течении)

Режим - постельный на 2 недели (период отёков и АГ)

Диета - **ОВД** с ограничением соли до 2-3 г/сутки,

Ограничение жидкости по уровню диуреза (потери за предыдущие сутки + 400 мл)

Контроль количества выпитой жидкости и диуреза

Медикаментозная терапия острого ГН

- 1) Антибиотики (пенициллины либо макролиды) – 7-10 дней.
- 2) Петлевые диуретики (лазикс, фуросемид) для борьбы с гиперволемией, отёками и АГ
- 3) Антигипертензивные препараты (блокаторы Са каналов и др).
- 4) Антиагреганты (курантил >200 мг/сут, пентоксифиллин 300 мг/с) – длительно (до нормализации анализов мочи).

*При развитии нефротического с-ма
или затянувшемся течении ОГН
показаны кортикостероиды*

ПРЕДНИЗОЛОН до 1 мг/кг в сутки 4-6 недель,
с последующим постепенным ↓ дозы.

Больные нетрудоспособны в течение 6-10 недель.

Д-наблюдение – 2 года (контроль ан. мочи раз в 3 мес, азотемии и АД)

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГН

Цели: замедлить прогрессирование нефрита и отодвинуть сроки наступления терминальной ХПН

Лечение гематурического ГН.

Диета без ограничений. Избегать переохлаждений, санировать очаги хронической инфекции. Антиагреганты курсами 2-4 раза в год по 1-3 месяца.

Лечение гипертонического ГН.

Диета с ограничением соли до 3 г/сутки. Антиагреганты, и-АПФ и др. гипотензивные (целевое АД: 120-130/80-85) Курсы сосудистой терапии и ноотропов 2 раза в год.

Лечение латентного ГН

Диета с ограничением соли до 5 г/сут. Антиагреганты курсами 2-3 раза в год, и-АПФ по показаниям.

Механизмы нефропротективного действия и-АПФ:

- ↓ давления в капиллярах клубочка;
- ↓ белка в моче (антипротеинурический эффект);
- Антипролиферативный эффект (замедление гломерулосклероза)

Показания к назначению и-АПФ:

- 1) протеинурия > 0,5 г/сутки
- 2) повышение АД
- 3) повышение азотемии, т.е. начальные стадии ХПН (до уровня креатинина 300 мкмоль/л).

и-АПФ отдалают терминальную ХПН при гломерулонефрите в среднем на 5 лет

Лечение нефротической формы ГН

Режим полупостельный.

Диета высокобелковая с ограничением соли до 3 г/сут.

Контроль количества выпитой жидкости, диуреза и массы тела, ограничение приема жидкости (около литра в сутки).

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия:

Преднизолон 1 мг/кг/сутки - не менее 2 месяцев.

При тяжёлом НС: пульс-терапия метил-ПЗ в дозе 500-1000 мг - 3 дня, на 4-й день – преднизолон per os 1 мг/кг.

Противопоказания к назначению ПЗ:

*язвенная б-нь желудка или 12-п.кишки,
сахарный диабет, высокая АГ,
тяжёлая инфекция (сепсис, бак. эндокардит),
ожирение 2-3 ст.*

Критерии эффективности преднизолона:

↓ протеинурии < 3 г/сутки

(увеличение общего белка крови, ↓ отёков)

Далее дозу ПЗ медленно снижают,
общая длительность терапии – 8-18 месяцев

Побочные эффекты преднизолона:

с-м Кушинга: ожирение, стрии, АГ; бессонница, депрессия, тахикардия, язвенная б-нь желудка и 12-п. кишки, миопатия, остеопороз, стероидный диабет, акне, катаракта, инфекции, нарушение менстру. цикла.

В общем ан.крови - ↑ числа лейкоцитов (до 12-16 тыс)

**Частота ремиссий НС на фоне монотерапии ПЗ
– около 50 %**

Показания к применению цитостатиков:

- наличие противопоказаний к назначению преднизолона,
- отсутствие эффекта от лечения преднизолоном в течение 2 месяцев
- быстро прогрессирующий ГН
- вторичный ГН (в рамках системных заболеваний)
- СМЕШАННЫЙ ВАРИАНТ ХР. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПОВЫШЕНИЕМ АЗОТЕМИИ)

Цитостатическая терапия ГН

Наиболее часто в нефрологии применяют алкилирующий цитостатик **циклофосфамид** и **азатиоприн** (антиметаболит).

Циклофосфамид (эндоксан): per os 2-3 мг/кг в сутки.

Пульс-терапия циклофосфаном:

10-15 мг/кг на 400 мл физ. р-ра в/в кап. в течение 30-60 мин.
«Пульсы» 1 раз в месяц до достижения ремиссии НС или
суммарной дозы 8-14 г.

Побочные эффекты терапии ЦФА:

Лейкопения (< 3 тыс), тромбоцитопения и кровотечения;
тошнота, рвота; токсический гепатит (↑АСТ, АЛТ); бесплодие
(при суммарной дозе > 8 г); кардиотоксический эффект
(миокардиодистрофия, нарушения ритма); алопеция;
вторичный иммунодефицит, инфекции;
↑ риска развития онкологии при суммарной дозе
циклофосфана > 20 гр.

Азатиоприн 1-3 мг/кг в сутки per os, длительно.

Эффективность меньше, чем у ЦФА, но меньше и побочных эффектов.

Циклоспорин А (сандиммун)

- селективный иммунодепрессант,

Показан при резистентности
к терапии преднизолоном и ЦФА.

Доза циклоспорина А: 3-5 мг/кг в сутки (per os).

Побочные эффекты Цс А:

АГ и нефротоксичность (повышение азотемии)

**Частота ремиссий НС на фоне
комбинированной терапии
(КС+ЦС) - более 80 %**

4-х компонентная терапия (схема Кинскайд-Смит):

- ПЗ по 1 мг/кг веса в сутки ежедневно (таб)**
- ЦФА пульсами 10-15 мг/кг - 1 раз в месяц**
- антиагреганты (курантил 200 мг/сут)**
- антикоагулянт (гепарин 20 тыс ЕД/сут)**

Показания к применению 4-х компонентной терапии:
вторичный ГН (активный люпус-нефрит),
быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Плазмаферез

показан при аутоиммунном быстро прогрессирующем ГН
ежедневно или 3 р в нед. - не менее 3 недель
в сочетании с иммуносупрессивной терапией
(с заменой около 3 л плазмы 5% альбумином за сеанс)

Цель нефропротективной терапии: замедление прогрессирования нефрита и отдаление терминальной ХПН

1. Контроль системной гипертензии (целевой уровень АД: 120/80)
2. Снижение внутриклубочковой гипертензии
(и-АПФ, БРА, недигидропиридиновые БКК)
 1. Антиагрегантная терапия (дипиридамо́л)
 2. Гиполипидемическая терапия (статины, добавление к диете рыбьего жира, оливкового масла)

**Нефропротективная терапия показана
при любом хроническом заболевании почек,
особенно при СКФ < 60 мл/минуту**

НПВС при гломерулонефрите противопоказаны (!)

Диспансерное наблюдение

При лечении преднизолоном:

1 раз в мес контроль общего ан.мочи, суточной протеинурии, общего белка крови, креатинина, мочевины, глюкозы крови. Контроль АД.

При лечении циклофосфаном:

контроль общего ан.крови (уровня лейкоцитов) 2 р в месяц (перед пульсом и через 10-14 дней после пульса);
1 р в мес (перед пульсом) – контроль АСТ, АЛТ, общего белка крови, креатинина, мочевины, глюкозы крови, общего анализа мочи.

МСЭ: При наличии нефротического синдрома больные нетрудоспособны. Школьникам - надомное обучение.