

Хронический гломерулонефрит

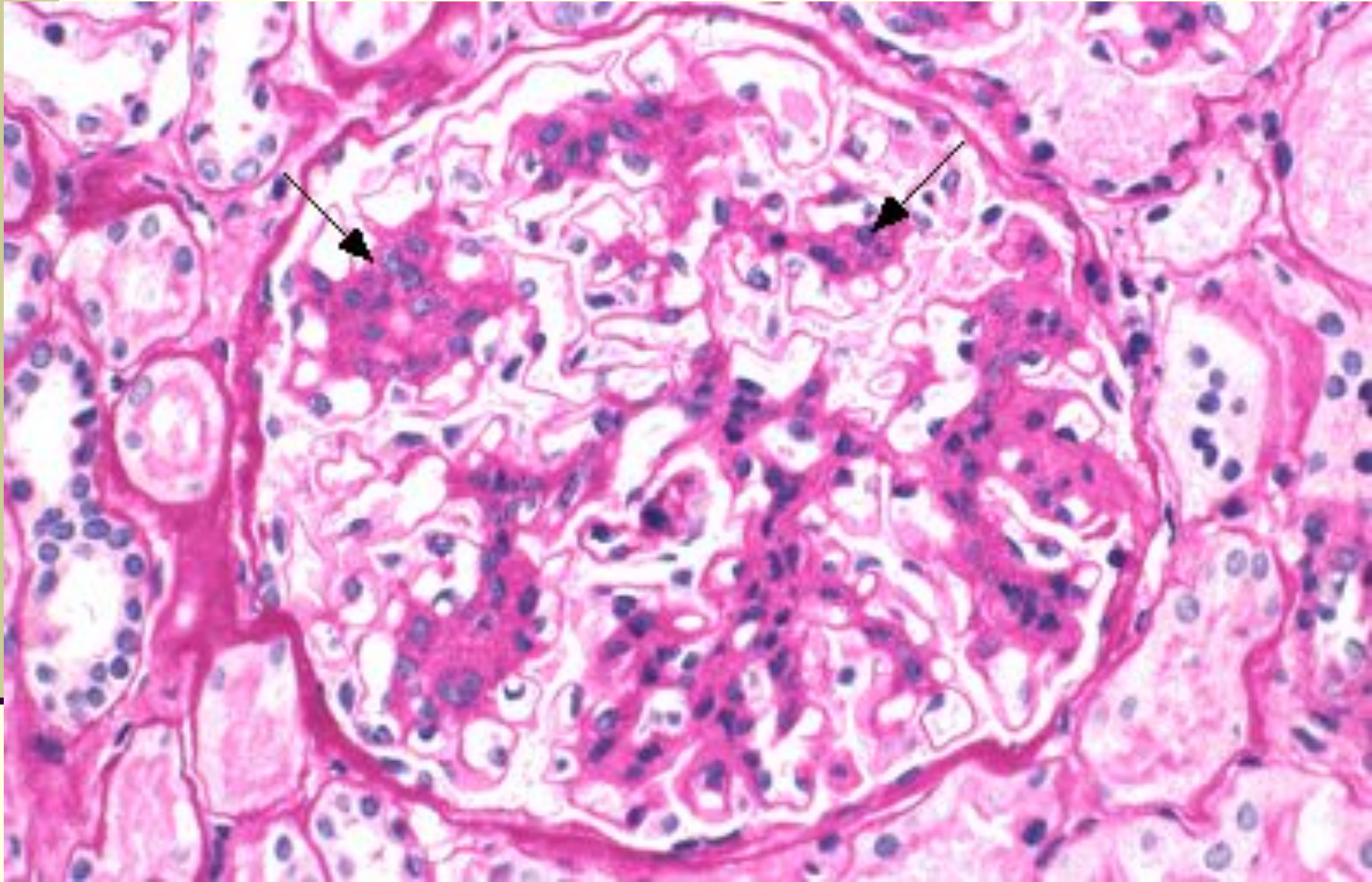
Классификация, этиология, патогенез,
клиника, лечение, прогноз.

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/гломерулогломерулопатия)
- Фибропластический
- Редкие варианты – фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефриты, коллагеновая фибриллярная гломерулопатия, липопротеиновая гломерулопатия

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит





Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

ОСОБЫЕ ФОРМЫ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

- **Болезнь Берже – первичная IgA-нефропатия**

Синонимы – первичная IgA-IgG нефропатия
– фокальный сегментарный IgA-нефрит

Клинический эквивалент – гематурический нефрит
преимущественно доброкачественного течения

- **IgM–мезангиальная нефропатия**

Клинические особенности – высокая частота
стероидорезистентного нефротического синдрома
с плохим прогнозом; гематурия улучшает прогноз.

Морфология IgA нефропатии

- Определяющий симптом – диффузные отложения IgA в мезангии, коррелирующие с электронноплотными депозитами в мезангии при электронной микроскопии
- Могут наблюдаться депозиты C3, IgG, реже IgM, а также IgA в капиллярной стенке
- При световой микроскопии – от минимальных изменений до сегментарной или диффузной мезангиальной гиперцеллюлярности, с развитием фокального сегментарного склероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза
- При электронной микроскопии – высокая частота фокального истончения ГБМ

Патогенез IgA нефропатии

- Избыточное поступление антигенов к слизистым
- Избыточная проницаемость слизистых для антигенов
- Избыточный (дисрегуляторный) антительный ответ на антигены, контактирующие со слизистыми
- Избыточное гломерулярное отложение из-за структурных нарушений в IgA (анормальное гликозилирование - снижение галактозы, стимулирующее полимеризацию IgA в циркуляции)
- Снижение клиренса анормального IgA из-за нарушения связи с рецепторами и/или из-за увеличенной его афинности к мезангиальному матриксу
- Не исключается некоторая роль комплемента

IgA-нефропатия проявляется большим спектром морфологических изменений

- 1) Нормальные или почти нормальные клубочки**
- 2) Очаговая/сегментарная мезангиальная пролиферация**
- 3) Диффузная мезангиальная пролиферация**

Клинические проявления IgA нефропатии

- Ведущий симптом – бессимптомная микрогематурия, изолированная или сопровождаемая протеинурией
- У 40 – 50% больных – кратковременные эпизоды макрогематурии, провоцируемые респираторной или кишечной инфекцией, или физической нагрузкой
- Частота нефротического синдрома – не более 5%

Диагностика IgA нефропатии

- Концентрация IgA в сыворотке 3,15 г/л является диагностическим критерием IgA нефропатии

Tomino et al., J Clin Lab Anal 2000, 14:220-223

- Диагноз IgA нефропатии требует выполнения диагностической нефробиопсии
- Микрогематурия с протеинурией < 1 г/сут может рассматриваться как «неопасный» мочевого синдром
- Нефробиопсия, как правило, выполняется при стабильной протеинурии более 1 г/сут.

Естественное течение первичной IgA нефропатии

(2500

~~больных, кумулятивные данные, 1976-94 гг.)~~
Почечная выживаемость 10 лет 85%
 20 лет 67%

| Прогностические факторы | Относительный риск |
|--------------------------------|---------------------------|
| Мужской пол | 1,3 – 2 |
| Возраст > 35 лет | 2 |
| Артериальная гипертензия | 2,2 – 2,8 |
| Протеинурия > 1 г/сут | 1,5 – 2,7 |
| > 2 г/сут | 2,5 |
| > 3 г/сут | 5,2 |
| Гломерулосклероз | 3,7 |
| Интерстициальный фиброз | 2,8 |
| Полулуния | 1,9 |

Прогноз лучше при эпизодах макрогематурии

Факторы плохого прогноза при IgA нефропатии

- артериальная гипертензия
- протеинурия
- гипертриглицеридемия
- гиперурикемия

Прогноз IgA нефропатии

- **Признаки плохого прогноза**
 - артериальная гипертензия
 - семейный характер артериальной гипертензии
 - креатинин плазмы $> 0,120$ ммоль/л
 - высокий холестерин
 - протеинурия > 1 г/сут
 - поздние гистологические стадии

*167 больных, средний срок наблюдения 7,5 г.
Philip K.T. Li et al., NDT 2002, 17:64-69 (Hong Kong, China)*

Основные принципы лечения первичной IgA-нефропатии

- Длительное благоприятное течение болезни Берже у большинства больных обосновывает нетоксические методы терапии
- Глюкокортикоиды и цитостатики могут применяться в тех случаях, когда выявляется фокальный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями, диффузный пролиферативный гломерулонефрит, а также у больных с явным прогрессированием болезни
- Кортикостероиды – в дебюте клинических проявлений, сроком от 6 до 36 мес. Отчетливый эффект при явной протеинурии, особенно у больных с сохраненной функцией почек.

Алгоритм выбора терапии IgA-нефропатии

ПРОТЕИНУРИЯ

< 1 г/сут

Наблюдение

1 - 3 г/сут

СКФ > 70 мл

Наблюдение

**Почечная
недостаточность**

Рыбий жир

> 3 г/сут

СКФ >70 мл

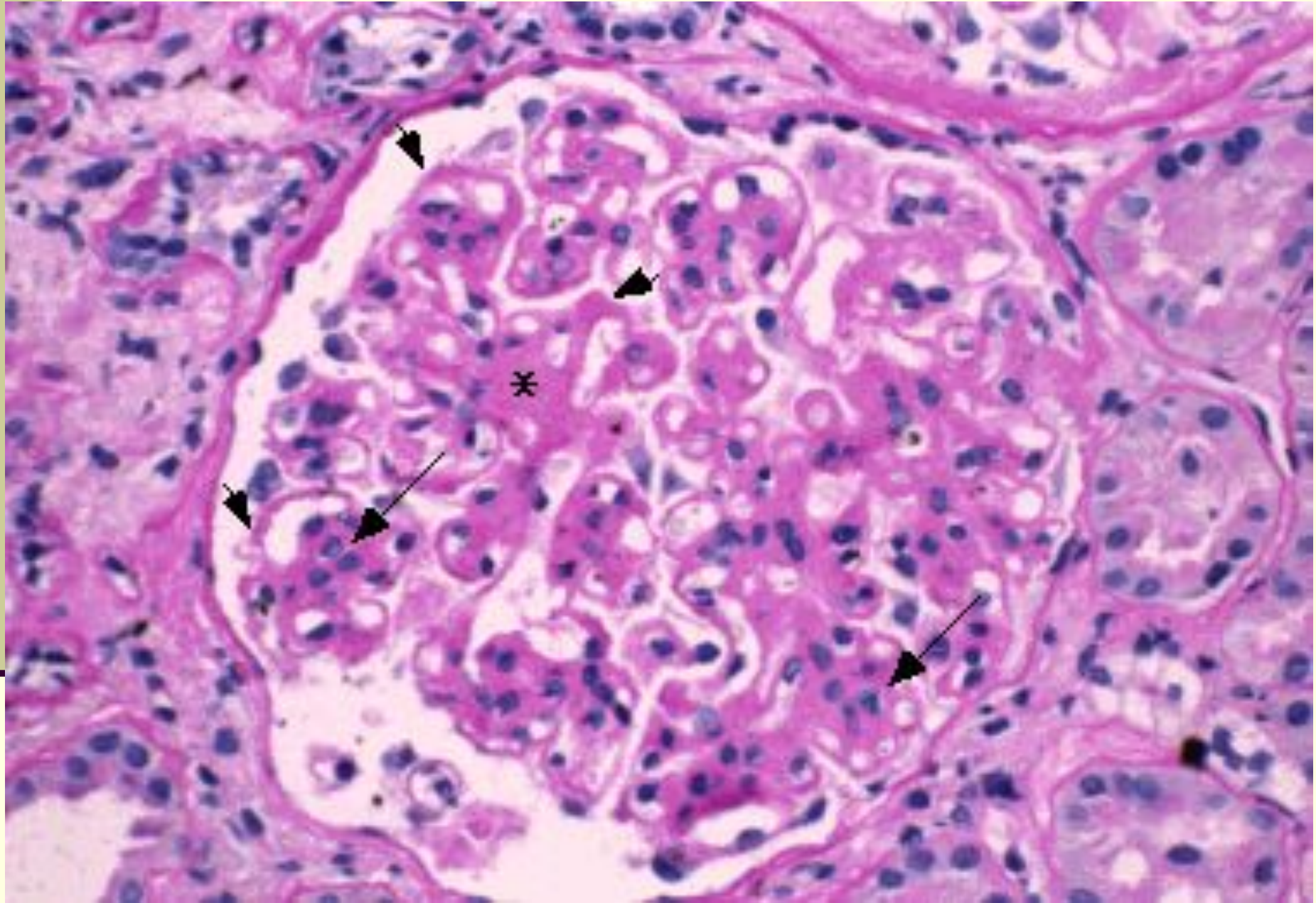
Преднизолон

СКФ <70 мл

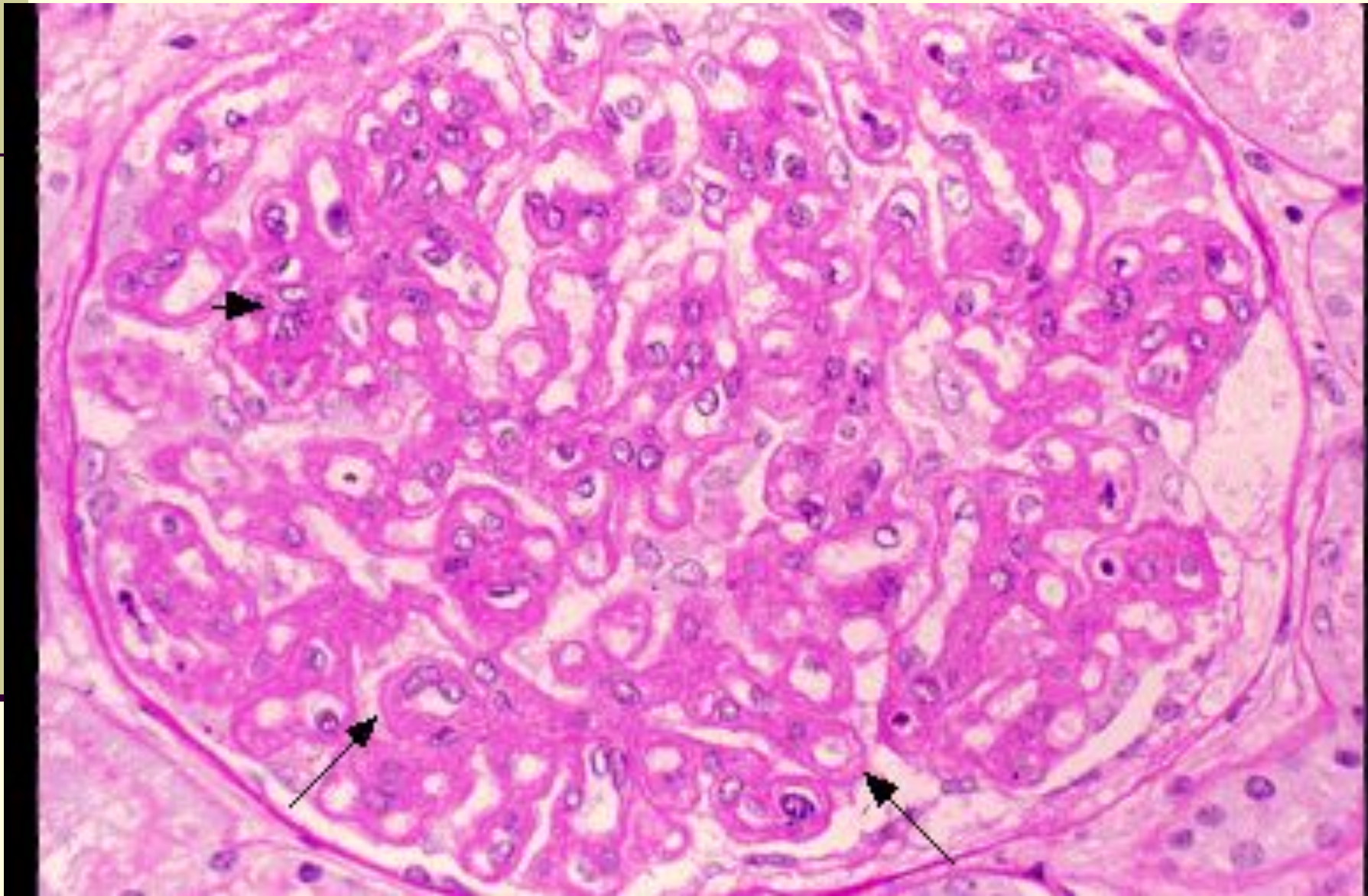
**Рыбий
жир**

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит

**(мезангио-капиллярный,
лобулярный гломерулонефрит)**



Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит



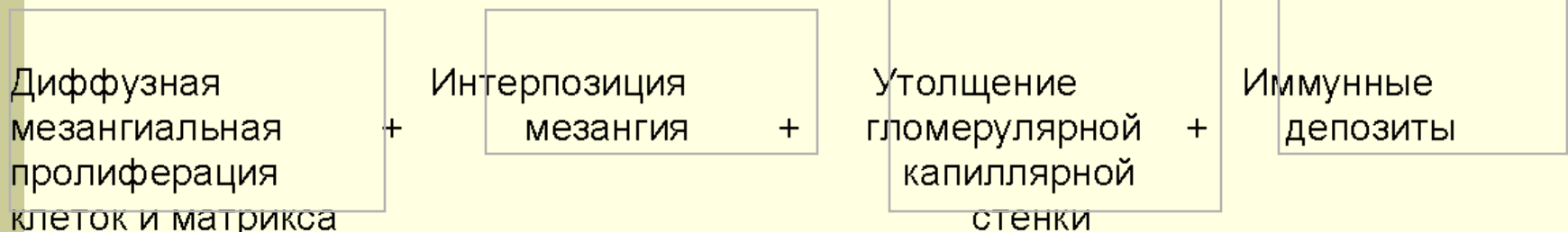
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит

МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Синонимы

–
_мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Морфологическая характеристика



Морфологические варианты:

а) ИФ –

по локализации иммунных отложений субэндотелиальные

тип I

мезангиальные и интрамембранозные

тип II Dense Deposit Disease

б)

светомикроскопические:

– (классический)

дростой (классический) добулярный

с полулуниями (в отдельных клубочках)

МЕМБРАНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ЛЕЧЕНИЕ

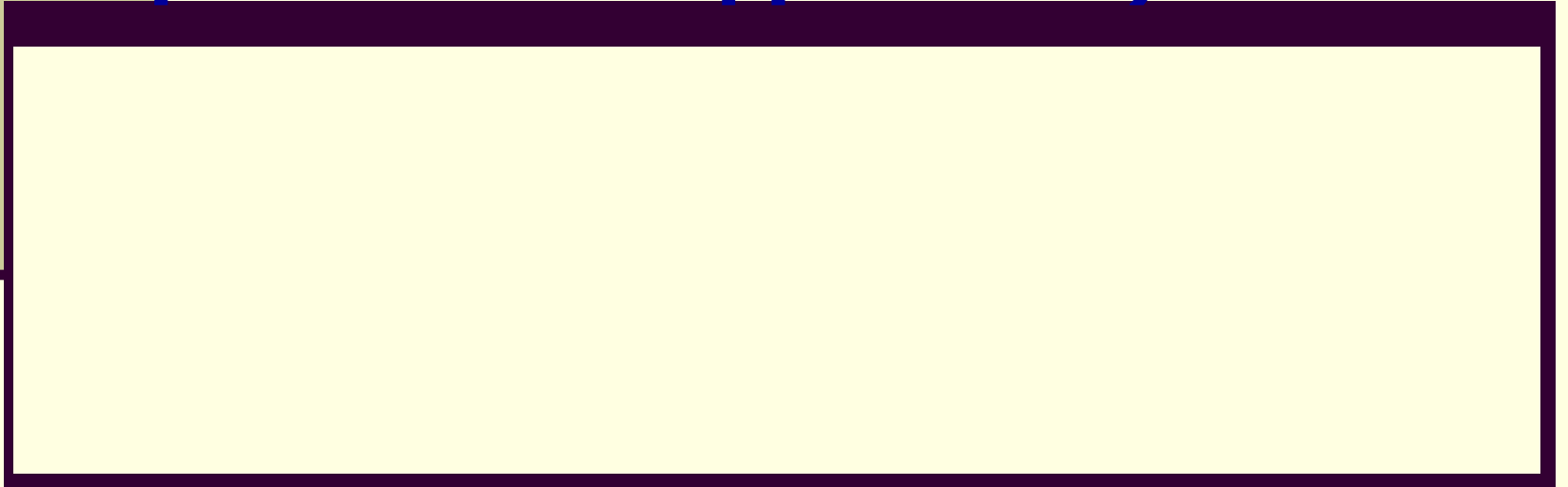
- **Кортикостероиды** – имеют эффект в дебюте клинических проявлений, у детей, при МПГН I типа. Пульс-терапия №3, далее в полной дозе 6–12 мес., поддерживающая доза 20 мг/ч. день в течение 3–4–10 лет. Эффект такой терапии у взрослых не изучен.
- **Антитромбоцитарные средства** – аспирин 1 г/сут + курантил 200–250 мг/сут – не менее 1 года.
- **Циклофосфамид** – достоверных данных о полезности нет. Лучше сочетать с кортикостероидами.

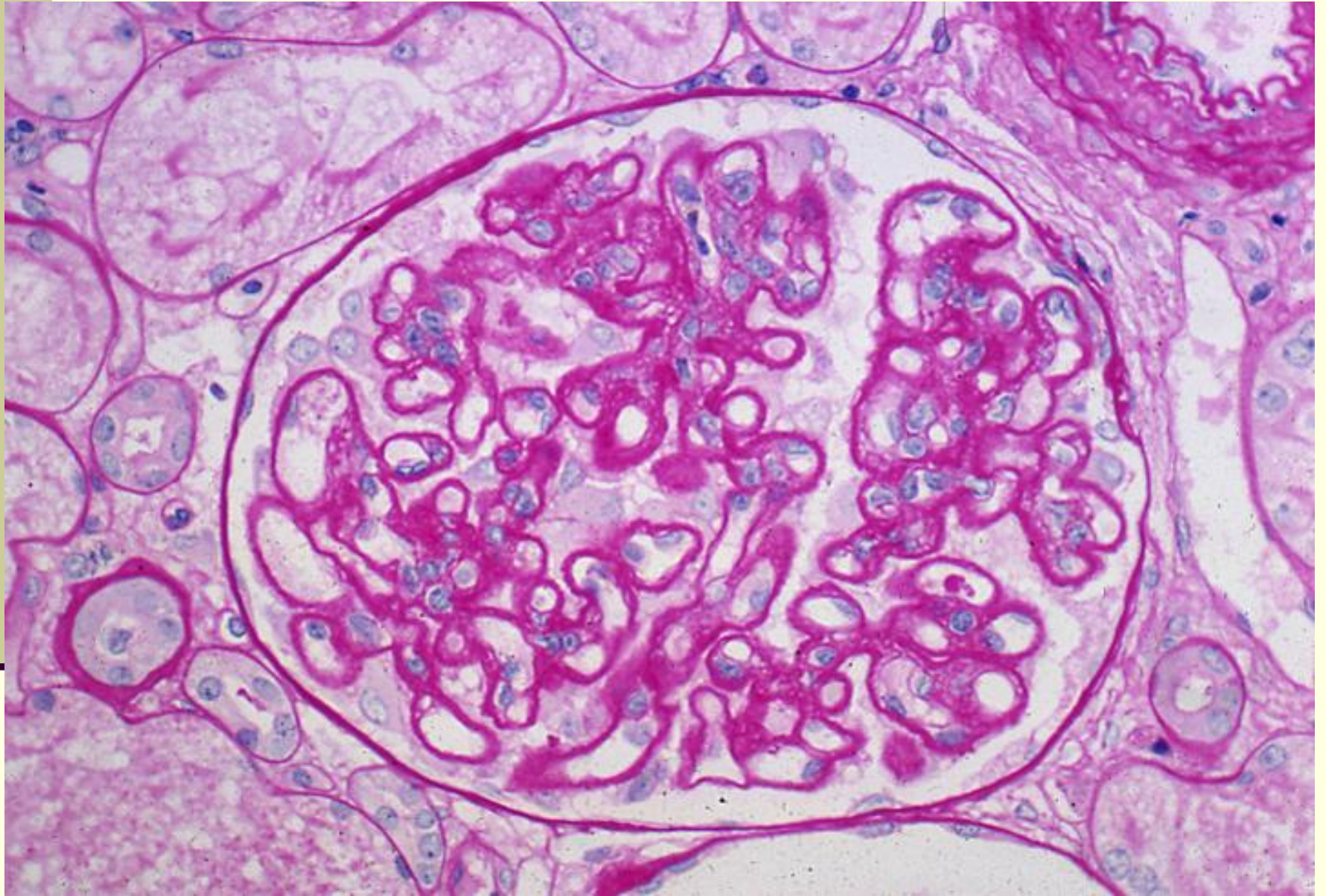
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит: стратегия лечения

- Чем короче анамнез, тем агрессивней терапия.
- Комбинированная иммунодепрессия – при коротком анамнезе или быстром прогрессировании
 - Преднизолон – пульс-терапия №3, далее пероральный прием по альтернирующей схеме
 - ЦФ ежедневным введением по 200 мг 1,5–2 мес., далее уменьшение дозы методом урежения его введения
 - Длительность лечения – не менее 8 мес.
- При отсутствии эффекта или признаков активности
 - курантил + аспирин длительно (до 2–3 лет)
 - ингибиторы АПФ
 - симптоматические средства, подготовка к гемодиализу

МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

(мембранозная нефропатия)





МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- Синонимы:**
- мембранозная нефропатия
 - мембранозная гломерулонефропатия
 - гломерулонефрит с субэпителиальными депозитами
 - экстрамембранозный нефрит

Морфологический критерий

субэпителиальные отложения
иммунных комплексов

+

мембранозная
трансформация

Гистологические стадии:

- 1) субэпителиальные депозиты без шипов
- 2) "шипы" и "купола"
- 3) депозиты внутри базальной мембраны
- 4) толстая мембрана с резорбированными депозитами ("изъеденная молью", подобная швейцарскому сыру)

Морфологический признак активности

- мелкие субэпителиальные депозиты

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

- **I. Идиопатическая (первичная)**
- **II. Вторичная**
 - **A. Ассоциированная с другими болезнями**
 - **Б. Индуцированная лекарствами или токсическими веществами**
 - **В. Связанная с инфекциями**

БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

- **Опухоли** (карцинома легких, желудка, кишечника, молочных желез; лимфома, редко лейкемия)
- Системная красная волчанка
- Аутоиммунный тиреоидит
- Герпетиформный дерматит
- Саркоидоз
- Синдром Шегрена
- Серповидноклеточная болезнь
- Хроническое отторжение почечного трансплантата
- Сахарный диабет
- Синдром Фанкони
- Болезнь Кимуры
- Болезнь Вебера-Крисчена
- Синдром Гарднера-Даймонда
- Буллезный пемфигоид
- Синдром Гуллиана-Барре
- Ревматоидный артрит
- Синдром Шарпа
- Дерматомиозит
- Тромбоз почечных вен (??)

ЛЕКАРСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

- D-Пеницилламин
- Тяжелые металлы (ртуть, органическое золото)
- Каптоприл
- Пробенецид
- Триметадион
- Органические растворители
- Нестероидные противовоспалительные

ИТАЛЬЯНСКАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

- 1 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут
- 2 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг
- 3 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут
- 4 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг
- 5 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут
- 6 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

(ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ)

ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ

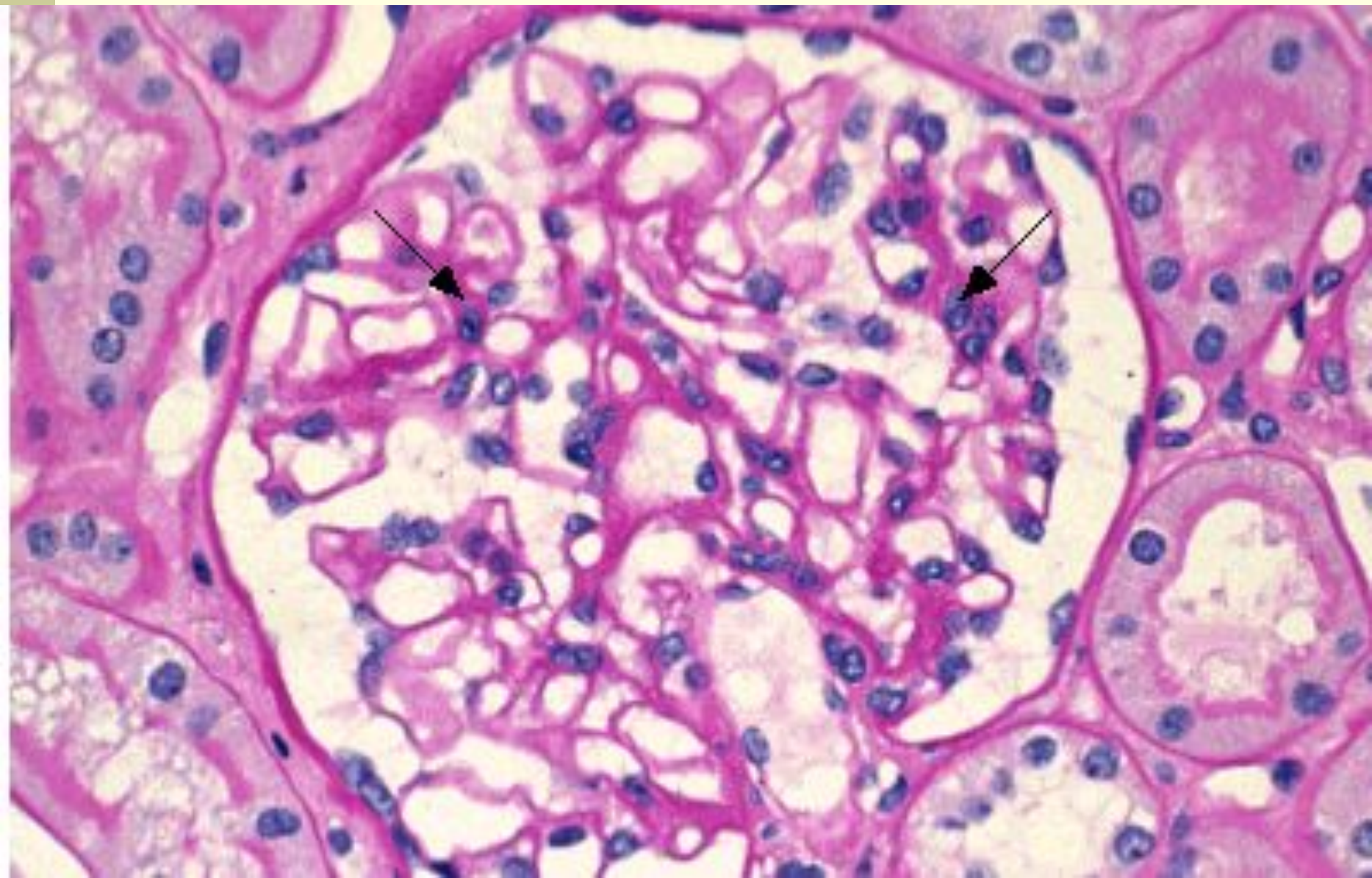
Синонимы: –
–гломерулонефрит с минимальными изменениями
минимальные изменения
нефротический синдром с минимальными изменениями
болезнь малых отростков подоцитов

Морфологический критерий

Морфология: –
изолированная обратимая деструкция ножек подоцитов

- СМ** –
–клубочки не изменены
выраженная дистрофия эпителия проксимальных канальцев
- ИФ** –
иммунных депозитов нет
- ЭМ** – слияние ножек подоцитов

Клинические проявления: рецидивирующий нефротический синдром,
стероидочувствительный,
склонный к спонтанным ремиссиям



КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

- 6 – 10% больных погибают в течение нескольких лет от дебюта болезни
- Большинство случаев – нелеченные или не ответившие на лечение больные
- Основные причины смерти:
 - сердечно-сосудистые заболевания
 - легочная эмболия
 - почечная недостаточность
 - инфекции

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ВЗРОСЛЫХ

- **протеинурия часто неселективная**
- **микрогематурия (40%)**
- **диастолическая гипертензия (30 – 40%)**
- **почечная недостаточность, особенно у пожилых больных (20 – 50%)**

Липоидный нефроз: стратегия лечения

- Большинство больных чувствительны к стероидам и цитостатическим иммунодепрессантам
- Лечение всегда начинают с кортикостероидов. Доза должна быть полной, а длительность – не менее 1,5 – 2 мес. (оптимально 6–8 мес.)
- Чем быстрее и чаще возникают рецидивы, тем длительнее должен быть повторный курс лечения.
- Стероидонечувствительность – отсутствие эффекта от кортикостероидов на протяжении 2–12 мес. лечения
- Стероидозависимость – рецидив нефротического синдрома на фоне уменьшения дозы преднизолона или вскоре после его отмены

Липоидный нефроз: стратегия лечения

- **Стероидонечувствительные и стероидозависимые больные должны своевременно переводиться на лечение циклофосфамидом.**
- **Препаратом третьего ряда является циклоспорин (поддержание его концентрации в плазме на уровне 200 – 300 – 400 мкг%).**
- **Применение других цитостатиков относится к экспериментальной терапии.**
- **Достоверное отсутствие эффекта лечения требует продолжения только симптоматической терапии нефротического синдрома (+ пересмотр диагноза).**

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЦИТОСТАТИКОВ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

- **противопоказания для стероидов**
- **плохая переносимость стероидов**
- **частые обострения**
- **стероидозависимость**

ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ

(ОЧАГОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ)

Классификация фокального сегментарного гломерулосклероза

- **Первичный (идиопатический) ФСГС, иногда семейный - самостоятельное заболевание**
 - морфологические варианты: классический, *tip lesion*, коллаптоидный
- **ВИЧ- или героин-ассоциированный ФСГС**
- **Вторичный ФСГС - морфологический феномен**
 - А. С уменьшением почечной массы**
 - Олигомеганефрония
 - Односторонняя агенезия почки
 - Почечная дисплазия
 - Рефлюксная нефропатия
 - Субтотальная нефрэктомия
 - Недостаточность почечного трансплантата
 - Любая прогрессирующая болезнь почек
 - Литиевая нефропатия
 - Б. С первично нормальной почечной массой**
 - Сахарный диабет
 - Гипертензия
 - Ожирение
 - Пре- и эклампсия беременных
 - Цианотическая врожденная сердечная недостаточность

Очаговый гломерулосклероз: лечение

- От 40 до 60% больных стероидочувствительны, ремиссия может быть полной (протеинурия <200 мг/сут) или неполной (<2 г/сут).
- Лучше отвечают на терапию больные с «*glomerular tip lesion*» (80% против 33%) *Beaman et al., Clin Nephrol 1987, 27:217*
- Циклофосфамид или азатиоприн в монотерапии или вместе со стероидами могут быть эффективны в начале терапии.
- Чем выше протеинурия, тем хуже прогноз.
- 5- и 10-летняя выживаемость больных с нефротическим синдромом составляет в среднем 60-90% и 30-55%, соответственно.

Тактика ведения больных хроническим гломерулонефритом

- Установление морфологического варианта гломерулонефрита
- Определение фазы болезни по клиническим и морфологическим данным
- Прогнозирование течения болезни
- При наличии активной фазы болезни, прогнозе прогрессирующего течения - активная патогенетическая терапия
 - глюкокортикоиды
 - цитостатические иммунодепрессанты
 - комбинированная терапия
- По достижении ремиссии или признания терапии неэффективной - антитромбоцитарные средства, антипротеинурическая терапия
- Симптоматическая терапия - антигипертензивная, противоотечная..