

# **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.*

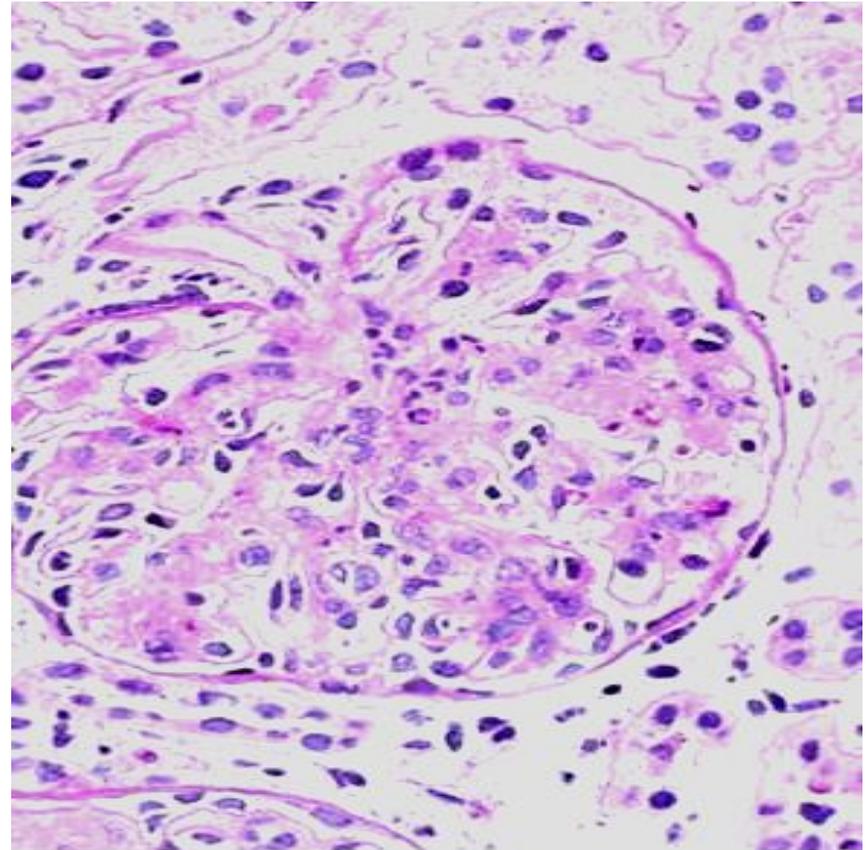
# Острый постстрептококковый ГН

**Этиология:**  $\beta$ -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:

- Отёки,
- 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:

- Отек 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;**

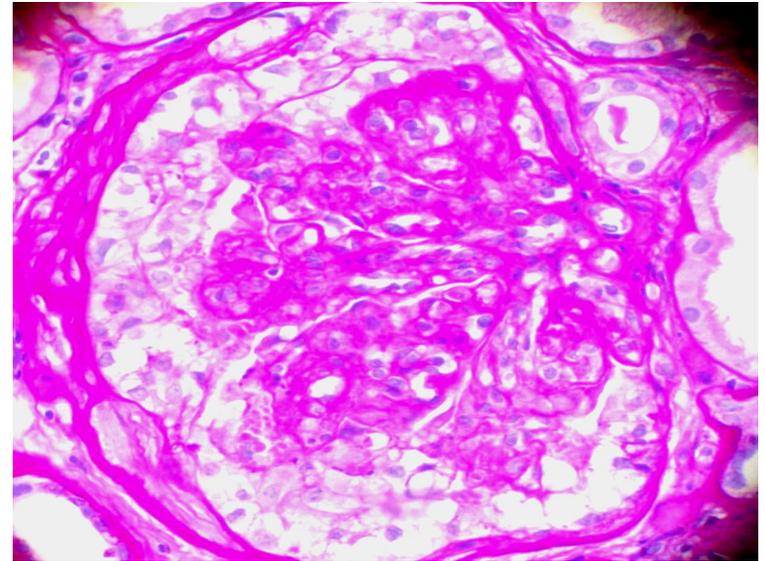
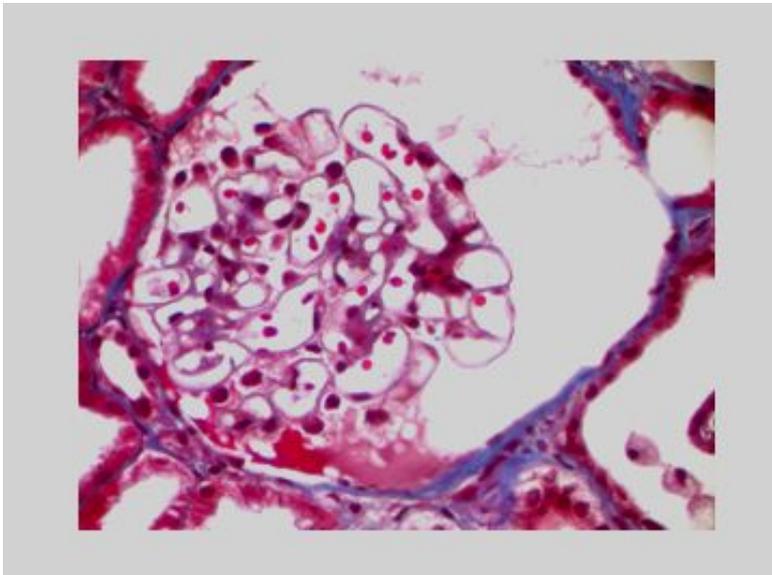
**Затянувшееся течение - до года**

**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  $\geq 200$  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, мочевого 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.  
Мочевого с-м выявляется одновременно с АГ (протеинурия < 1 г/сут, гематурия)  
До ХПН - 20-30 лет.
- **Гематурическая** форма ХГН.  
Мочевого 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

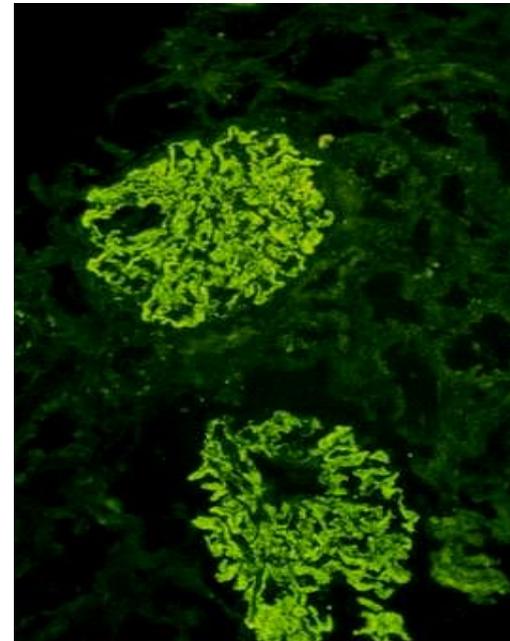
\*Информативно только комплексное светооптическое, иммунолюминесцентное и электронно-микроскопическое исследование почечного биоптата.

## 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.

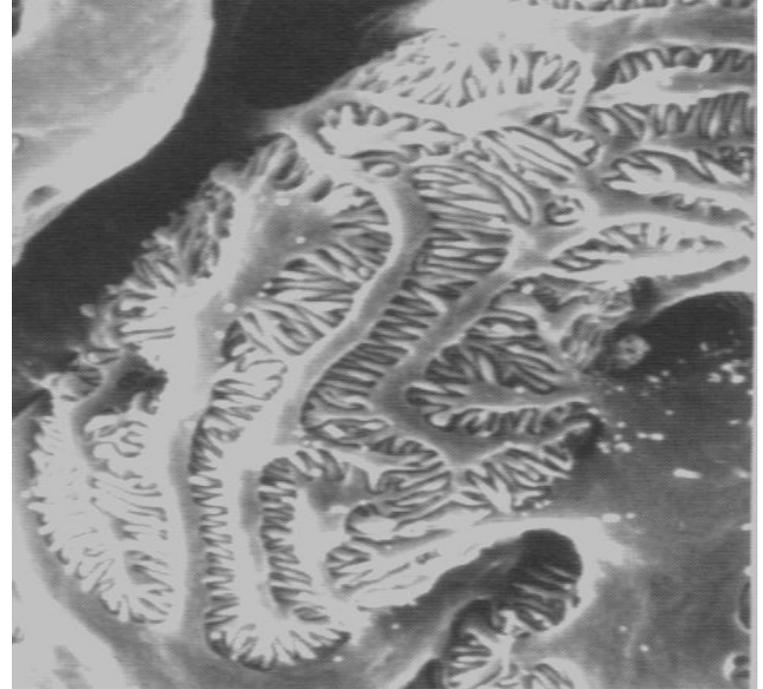


# ГН С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ)

## 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.

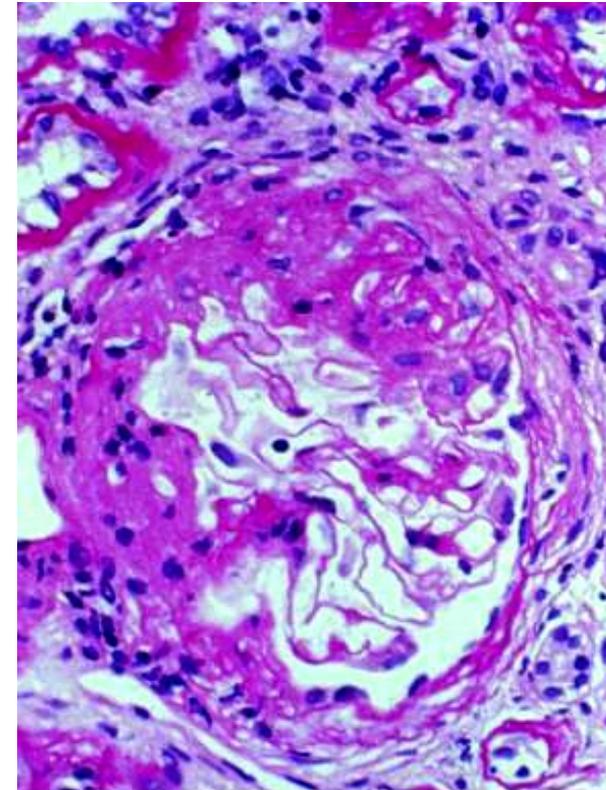
# ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ СКЛЕРОЗ (ФСГС)

**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.

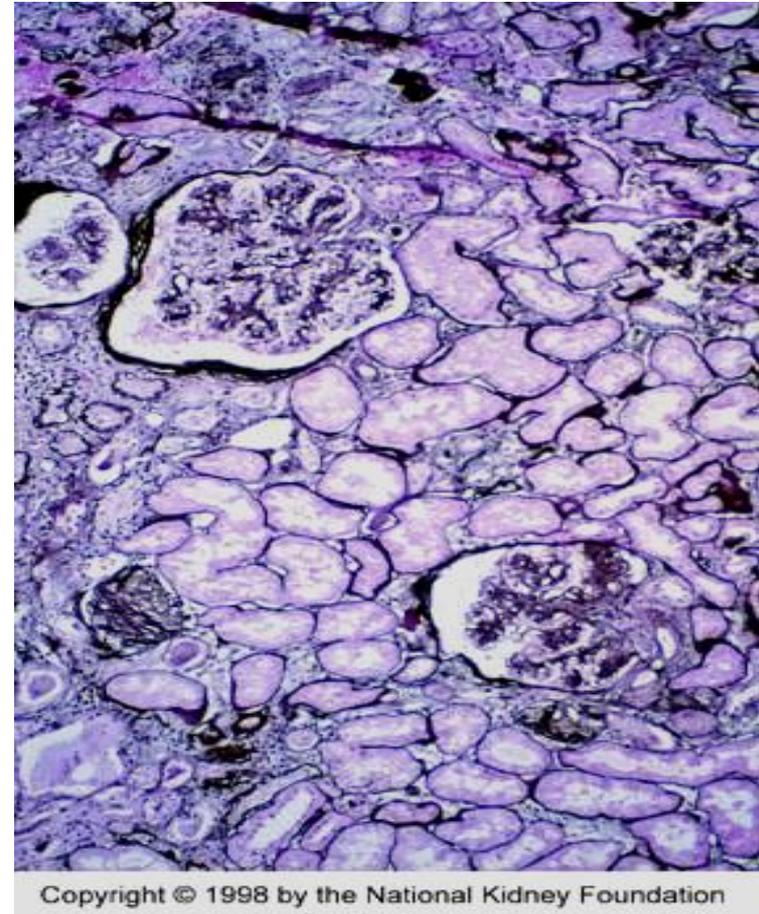
Характерно ↓комплемента, анемия.

**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.



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

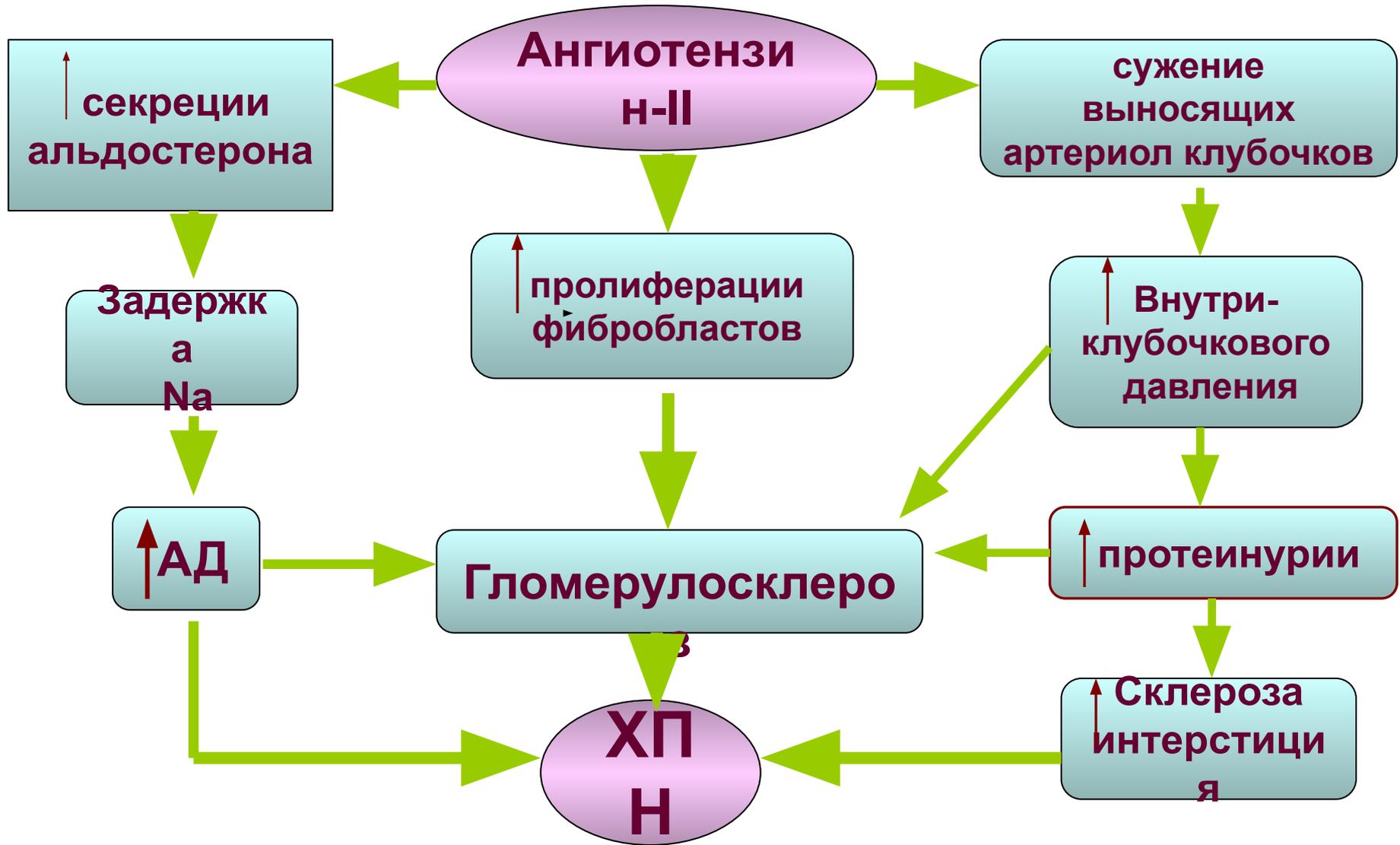
## Иммунные механизмы

- Иммунные комплексы
- Лимфоциты, моноциты
- Цитокины: ТФР- $\beta$ 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

```
graph TD; A[Внутриклубочковая гипертензия] --> B[Повреждение базальной мембраны и эндотелия капилляров]; A --> C[Пролиферация мезангиальных клеток]; B --> D[↑ протеинурии]; C --> E[Накопление мез. матрикса]; D --> F(Гломерулосклероз); E --> F;
```

Повреждение  
базальной  
мембраны и эндотелия  
капилляров

Пролиферация  
мезангиальных  
клеток

↑ протеинурии

Накопление  
мез. матрикса

Гломерулосклероз

# 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 (дипиридамола)
  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.