

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 25.01.2018.

Харків
ХНМУ
2018

Гломерулонефрити : метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів /
упоряд. В. М. Лісовий, Н. М. Андон'єва, Г. В. Лісова та ін. – Харків :
ХНМУ, 2018 – 20 с.

Упорядники В. М. Лісовий
 Н. М. Андон'єва
 Г. В. Лісова
 О. А. Гуц
 М. Я. Дубовик
 С. М. Колупаєв

В Україні захворюваність на гострий нефрит становить 10,9 на 100 тис. населення в місті і 13,8 в селі, на хронічний – відповідно 15,1 і 21,9. В останні роки як у всьому світі, так і в Україні відзначають збільшення кількості хворих на гломерулонефрит. Медико-соціальна значимість гломерулонефриту визначається ураженням осіб переважно молодого віку, тяжкістю перебігу і, нерідко, несприятливим прогнозом. Смертність від гломерулонефриту в різних країнах коливається від 3,1 до 5–6 осіб на 1 млн населення на рік, причому максимальний показник припадає на вік 20–40 років.

Гломерулонефрит – аутоімунне дифузне захворювання нирок, для якого характерна наявність імунологічних і клініко-морфологічних змін, передусім у клубочках (*табл. 1*).

За перебігом виділяють три різновиди гломерулонефриту:

- гострий дифузний;
- підгострий або швидко прогресуючий, злоякісний;
- хронічний.

Таблиця 1

Морфологічна класифікація гломерулонефритів

Проліферативні:	Непроліферативні:
Гострий пост стрептококовий (інтракапілярний)	Фокально-сегментарний гломерулосклероз
Швидко прогресуючий: <ul style="list-style-type: none"> • з імунними депозитами; • мало імунний 	Мембранозний
Мезангіопроліферативний	Гломерулонефрит з мінімальними змінами
IgA – нефропатія	
Мезангіокапілярний	
Проявляються <i>нефритичним</i> синдромом	Проявляються <i>нефротичним</i> синдромом

Гострий дифузний гломерулонефрит характеризується гострим дебютом з лихоманкою, підвищенням тиску, гематурією; виліковується протягом трьох місяців.

Підгострий або швидко прогресуючий, злоякісний гломерулонефрит стрімко розвивається; у хворого є виражені набряки, головний біль і біль у попереку; зменшена кількість сечі, при цьому її колір змінюється; виникають слабкість, задишка, блідість, серцебиття; підвищений артеріальний тиск; прогноз хвороби часто несприятливий.

Хронічний гломерулонефрит триває більше трьох місяців. Це найбільш поширений різновид патології, яка розвивається в декількох формах: у вигляді нефротичного синдрому з ознаками запалення нирок, у вигляді гіпертонічної форми з постійним підвищенням артеріального тиску. Часто

діагностується латентна форма, яка майже не має ніяких клінічних проявів, крім поліурії.

За походженням і патогенезом розрізняють гломерулонефрит:

– **первинний**: розвивається внаслідок безпосередніх морфологічних процесів, що призводять до руйнування нирок;

– **вторинний**: є наслідком інших захворювань.

Клінічні практичні рекомендації щодо лікування гломерулонефритів 2013 р., розроблені Ініціативною Групою з Поліпшення Глобальних Випадків Захворювань Нирок (KDIGO), мають за мету сприяти практичним лікарям у наданні допомоги дорослим пацієнтам і дітям, які страждають на гломерулонефрит. Всі рекомендації засновані на підтвердженому морфологічному діагнозі, тому що морфологічні особливості гломерулонефриту, багато в чому впливають на перебіг захворювання і визначають тактику лікування.

Хвороба мінімальних змін (ХМЗ) – непроліферативна гломерулопатія, не має морфологічних критеріїв при світловій мікроскопії, обумовлена пошкодженням (імунним або неімунним) подоцитів (подоцитопатія), яке діагностується виключно при ультраструктурному аналізі у вигляді дифузного злиття ніжкових відростків подоцитів.

Морфологічне дослідження:

– **світлова мікроскопія (СМ)** – клубочки не змінені, виражена дистрофія епітелію проксимальних каналців;

– **імунофлюоресцентна мікроскопія (ІФ)** – імунних депозитів немає;

– **електронна мікроскопія (ЕМ)** – злиття ніжок подоцитів.

ХМЗ відносять до групи непроліферативних гломерулопатій, тобто захворювань клубочків, обумовлених імунопатологічними процесами, але без морфологічних ознак запалення, що визначаються за наявності гіперклітинності клубочка, яка може бути обумовлена як проліферацією власних (резидентних) клітин клубочка – мезангіальних, ендотеліальних або, в деяких випадках, парієтальних епітеліальних, так і лейкоцитарною інфільтрацією, представленою нейтрофілами, моноцитами або, рідше, лімфоцитами (табл. 2).

В даний час, згідно з класифікацією ВООЗ (2010), що базується на патоморфологічній характеристиці хвороби, ХМЗ відносять до подоцитопатій.

Типовою морфологічною картиною ХМЗ є *відсутність будь-яких змін з боку гломерул при світлооптичному дослідженні*. У тубулоінтерстиції можуть виявлятися дистрофічні зміни у вигляді інтрацитоплазматичного накопичення протеїнів та ліпідів, переважно в епітелії проксимальних каналців (звідси назва "ліпоїдний нефроз").

Таблиця 2

Стани, асоційовані з ХМЗ

Пухлини	Інфекції	Ліки та інші токсичні дії	Атопія	Інші хвороби
Лімфопроліферативні захворювання (ходжкінська та неходжкінська лімфоми). Макроглобулінемія Вальдстрема. Солідні пухлини: карциноми ШКТ, підшлункової залози, простати, легенів, нирок, молочної залози, тимома, мезотеліома яєчка, саркома	Вірусні (інфекційно-запальних захворюваннях – інфекційний мононуклеоз, вірус імунодефіциту, людини (ВІЛ), вірусний гепатит С, бактеріальні (сифіліс, туберкульоз), мікоплазмоз, ерліхіоз, паразитарні (ехінококоз, шистосоміаз, стронгілоїдоз)	НПЗП, селективні інгібітори ЦОГ-2, антибіотики (рифампіцин, ампіцилін, цефалоспоринони, золото, інтерферон, літій, ртуть, Д-пеніциламін, ізоніазид, біфосфонати, сульфасалазини, протівосудомні препарати	Пилок рослин, молочні продукти, домашній пил, укуси бджіл, медузи, котятча шерсть	Реакція "трансплантат проти господаря", системні аутоімунні захворювання (СЧВ, ревматоїдний артрит), тиреоїдит АФС, ЦД I типу, міастенія та ін.

При *імуноморфологічному аналізі* характерна відсутність відкладень імуноглобулінів або фракцій комплементу в структурах нефрона. Відповідь цих пацієнтів на терапію глюкокортикоїдами зі швидким розвитком ремісії нефротичного синдрому (НС) типова для ХМЗ. В цитоплазмі епітелію проксимальних каналців при ХМЗ через високу селективність протеїнурії зазвичай виявляється альбумін, а не імуноглобуліни.

Ультраструктурними змінами, характерними для ХМЗ і виявляємими при *трансмісійній електронній мікроскопії*, є дифузне злиття ніжкових відростків подоцитів і їх мікровільозна трансформація (поява на епітеліальній поверхні численних війкових утворень, спрямованих у сечовий простір), за відсутності інших ультраструктурних патологічних змін у клубочках.

Клініко-патогенетична характеристика ХМЗ, ускладнення

Розрізняють ідіопатичну (первинну) форму ХМЗ, яка відзначається в більшості випадків, і вторинну, яка виникає на тлі встановлених причин.

Патогенетичну роль у розвитку первинної (ідіопатичної) форми ХМЗ відіграє як дисфункція Т-клітинної ланки імунітету, так і генетично детерміновані зміни протеїнів щілиноподібної діафрагми і цитоскелету подоцитів.

Клінічна картина ХМЗ:

– характеризується швидким (раптовим) розвитком НС у дебюті захворювання;

– для природного перебігу ХМЗ (без застосування ГКС) не характерний розвиток ранньої спонтанної ремісії НС; відповідь цих пацієнтів на терапію глюкокортикоїдами зі швидким розвитком ремісії НС типова для ХМЗ;

– для ХМЗ характерні високоселективна протеїнурія (ПУ) і відсутність змін сечового осаду та артеріальної гіпертензії;

– найбільш серйозними ускладненнями ХМЗ є спонтанні венозні та артеріальні тромбози та емболії; розвиток вираженої гіповолемії з ортостатичною гіпотензією та гіповолемічним шоком з результатом у гостре пошкодження нирок (ГПН), найбільш часто виникає в осіб літнього віку.

У даний час встановлено, що злиття ніжкових відростків подоцитів обумовлене порушеннями їх активного цитоскелету і являє собою неспецифічну реакцію епітеліальної клітини на дію патогенного фактора. Ідентифіковані подоцитарні білки, генетичні мутації яких призводять до розвитку вродженого і набутого НС. Серед цих білків – нефрин, подоцин та ін.

Важливим у клінічній діагностиці ХМЗ є розуміння існування не тільки первинної, але й вторинних форм захворювання. Більшість випадків ХМЗ є ідіопатичними, однак у 10–20 % пацієнтів захворювання виникає на тлі встановлених причин. При виникненні ХМЗ на тлі вірусних інфекцій або при прийомі лікарських препаратів елімінація провокуючого агента може призвести до самостійного регресу НС. Розвиток ремісії описаний також при видаленні злоякісних пухлин. Серед ліків найчастішою причиною вторинної ХМЗ є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП).

Дебют ХМЗ характеризується швидким розвитком картини розгорнутого НС, що проявляється ПУ вище 3,5 г/добу, гіпоальбумінемією, часом непропорційною мірою ПУ, вираженою гіперхолестеринемією, а також масивними генералізованими набряками. Таким чином, у даний час вважається, що поряд з ушкодженням гломерулярного бар'єра з розвитком ПУ і гіпоальбумінемії до появи набряків при НС призводять також підвищення реабсорбції натрію в канальцях і збільшення проникності капілярів, які сприяють трансудації рідини в тканини.

Основні ускладнення НС:

- гіповолемічний шок;
- гостре ураження нирок (ГУН);
- тромбоемболізм; тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, ниркових вен, тромбоемболія легеневої артерії, інші артеріальні тромбози (рідко);
- інфекції: бактеріальні (пневмонія, целюліт, перитоніт, сепсис); вірусні, в тому числі характерні для імуноскомпromентованого стану;
- білково-енергетична недостатність.

Патогенетична терапія

Для лікування дебюту НС при ХМЗ повинна використовуватися монотерапія ГКС (імуносупресивна терапія першої лінії). Рекомендується застосування преднізолону в добовій дозі 1мг/кг на один прийом (максимум 80 мг), в середньому 4–8 тиж, до досягнення повної ремісії НС, або 16 тиж, при пізнішій відповіді на терапію. Якщо ремісія, як і раніше, не досягнута, слід виключити інші причини НС.

При розвитку вторинних форм ХМЗ усунення первинної причини (відміна лікарського препарату, лікування первинного захворювання) може призвести до ремісії НС.

При наявності відносних протипоказань (цукровий діабет, психічні розлади, важкий остеопороз, виразкова хвороба та інші) або при непереносимості преднізолону рекомендується застосування імуносупресивної терапії другої лінії (інгібітори кальциневрину і циклофосфамід).

Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) – форма гломерулонефриту, яка характеризується склерозом і гіалінозом окремих петель клубочку (звідси сегментарний) менш ніж у половині клубочків (фокальний), інші клубочки на початку хвороби інтактні.

Цей морфологічний тип змін важко відрізнити від ХМЗ. Вважають, що це різної тяжкості варіанти або стадії одного захворювання, що об'єднуються терміном «ідіопатичний нефротичний синдром».

Епідеміологія:

- спостерігається у 15 % дорослих хворих на ХГН;
- ФСГС – найчастіша причина НС у дорослих (20–25 %) і стероїд-резистентного НС у дітей (більше 50 %);
- у структурі ідіопатичного НС ФСГС займає до 35 % у дорослих, до 20 % у дітей;
- як прогресуюча форма ураження нирок ФСГС є найбільш частою причиною тХНН, що вимагає НЗТ;
- серед дорослих хворих ФСГС переважають чоловіки (60 %);
- ФСГС рецидивує в трансплантованій нирці у 30–50 % хворих.

Етіологія і класифікація

Розрізняють дві форми ФСГС:

- первинну (ідіопатичну);
- вторинну.

Вторинний ФСГС

1. Генетично обумовлений:
 - мутаціями певних генів;

– пов'язаний з іншими спадковими захворюваннями (синдром Альпорта, Дауна, мітохондріальні цитопатії, хвороба Шарко-Марі-Туф).

2. Асоційований із вірусами ВІЛ, парвовірусом В19, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барра, вірусом Коксаки та ін.

3. Індукований ліками, такими як героїн, інтерферон- α , доксорубіцин, препарати літію, анаболічні стероїди та ін.

4. Адаптивні структурно-функціональні зміни, викликані гіпертрофією клубочків або гіперфільтрацією:

– при зменшенні маси ниркової тканини (одностороння агенезія, дисплазія ниркової тканини, кортикальний некроз, рефлюкс-нефропатія, нефректомія, хронічна трансплантаційна нефропатія, низька маса тіла при народженні, пізня стадія будь-якого захворювання нирок зі зниженням маси діючих нефронів та ін.);

– при початково нормальному числі нефронів (АГ, ЦД, ожиріння, вроджені "сині" вади серця, серпоподібноклітинна анемія);

– злоякісні новоутворення (лімфома та ін.);

– неспецифічні ФСГС-подібні зміни, викликані зморщуванням нирок при гломерулярних захворюваннях (вогнищевий проліферативний ГН, пурпура Шенлейна-Геноха, МН, вовчаковий нефрит, тромботична мікроангіопатія).

Механізм розвитку

Основну роль у розвитку ФСГС відводять пошкодженню подоцитів внаслідок молекулярного генетичного дефекту, впливу циркулюючих факторів проникності або зовнішніх ушкоджуючих агентів. У патогенезі відводиться роль імунним, циркуляторним, метаболічним порушенням. Важливе значення має дисфункція Т-системи імунітету з гіперпродукцією інтерлейкінів.

Клінічна картина:

– НС розвивається більш ніж у 70 % хворих, персистуючу ПУ без НС мають менше 30 % пацієнтів;

– у більшості хворих на НС і ПУ поєднуються з мікрогематурією, макрогематурія рідкісна;

– більше ніж у 50 % хворих спостерігається АГ;

– у 25–50 % хворих вже в дебюті захворювання відзначається ниркова недостатність (НН);

– при генетичних варіантах ФСГС на початку проявів хвороби ПУ часто носить субнефротичний характер;

– розвиток вторинної стероїдрезистентності у дітей у більшості випадків може бути пов'язаний з трансформацією мінімальних змін у ФСГС;

– при деяких вторинних формах ФСГС відзначають клінічні і лабораторні ознаки захворювання, що викликало ураження нирок.

Діагноз ФСГС ґрунтується на даних морфологічного дослідження.

Виділяють чотири морфологічні форми:

- периферичний з адгезією парієтальних епітеліальних клітин;
- ФСГС зі склерозом васкулярного полюса;
- колапсний гломерулосклероз;
- нодулярний (вузликовий) варіант.

Морфологічне дослідження:

– **СМ** – в уражених клубочках видно гіалінізовані і склерозовані капілярні петлі, що спалися (вони містять колаген I, III та IV типу), спайки між ними і капсулою клубочка;

– **ІФ** – відкладень імунних комплексів, зазвичай, немає;

– **ЕМ** – різні стадії ураження подоцитів; вони набухають, відшаровуються від базальної мембрани, їх ніжки зливаються, цитоплазма вакуолізується, подоцити перетворюються на пінисті клітини і гинуть.

Лікування

Рідкість спонтанних ремісій при ідіопатичному ФСГС обґрунтовує необхідність досягнення медикаментозної ремісії НС.

Хворим із ФСГС без НС показано призначення інгібіторів АПФ або сартанів, як з антипротеїнуричною метою, так і для уповільнення розвитку фіброзу в нирках. Хворим із НС призначають препарати, що блокують РААС – інгібітори АПФ і сартани.

Імуносупресивну терапію слід починати, коли внаслідок попередньої терапії не вдається знизити ПУ до величини < 3 г/добу. Як ініціальну терапію – високі дози ГКС як мінімум протягом 4 тиж. У пацієнтів із відносними протипоказаннями або непереносимістю високих доз ГКС в якості препаратів першої лінії пропонується використовувати циклоспорин.

Мета терапії – досягнення повної або часткової ремісії ПУ, збереження ШКФ.

Ідіопатична мембранозна нефропатія (МН) – варіант імуноопосередкованого гломерулонефриту, що характеризується дифузним потовщенням і зміною структури гломерулярної базальної мембрани внаслідок субепітеліальної і інтрамембранозної депозиції імунних комплексів і відкладенням матричного матеріалу, продукovanого ураженими подоцитами; клітинна проліферація при МН не виявляється.

Епідеміологія:

– МН становить 12–23 % всіх морфологічних варіантів первинного ГН у дорослих і 1–5 % у дітей;

– первинна МН розвивається частіше у дорослих (30–50 років), переважно чоловіків, і у них протікає важче;

– вторинна МН частіше розвивається у дітей (75 %).

Класифікація, етіологія:

– первинна форма, або ідіопатична;

– вторинна (розвивається на тлі аутоімунних захворювань, вірусів, пухлин, інфекцій, лікарських впливів); у зв'язку з цим пацієнтів із МН дуже важливо ретельно обстежувати на предмет наявності гепатиту В або пухлини;

– аллоімунна (її пов'язують з фетоматеринською імунізацією жінок АТ до мембраноасоційованого антигенного білка подоцитів і розвитком МН у плода або посттрансплантаційна МН).

Клінічна картина:

– проявляється розвитком НС (80 %), рідше ПУ без НС (20 %);

– артеріальна гіпертензія на початку захворювання спостерігається рідко, в подальшому вона розвивається у 20–50 % хворих;

– у хворих частіше, ніж при інших морфологічних варіантах ГН, розвиваються тромботичні ускладнення;

– тільки у половини пацієнтів спостерігається розвиток ниркової недостатності.

Морфологічний критерій: субепітеліальні відкладення імунних комплексів у поєднанні з мембранозною трансформацією

Гістологічні стадії:

1) субепітеліальні депозити без "шипів";

2) "шипи" і "купола";

3) депозити всередині базальної мембрани;

4) товста мембрана з резорбованими депозитами ("поїдена міллю", подібна до швейцарського сиру).

Лікування

Сучасна тактика лікування хворих із МН ґрунтується на стратифікації ризиків. Встановлено основні фактори, що з найбільшою точністю пророкують нирковий прогноз: персистируюча висока ПУ, порушення функції нирок на момент діагнозу та/або її погіршення протягом 6 міс спостереження.

У зв'язку з можливістю розвитку при ідіопатичній МН спонтанних ремісій (30–35 % випадків), у пацієнтів із НС, у яких не спостерігається швидкого погіршення функції нирок та ускладнення НС, виправдана спроба відстрочити початок імуносупресивної терапії як мінімум на 6 міс із призначенням препаратів, що блокують РААС (інгібітори АПФ, сартани) до 6 міс. Ініціальну імуносупресивну терапію рекомендують хворим із МН з НС при наявності ПУ вище 4 г/добу або більше 50 % від вихідного

рівня протягом 6 міс; креатинін сироватки підвищується на 30 % або більше протягом 6–12 міс від моменту постановки діагнозу.

Ідіопатичний мембрано-проліферативний гломерулонефрит (МБПГН, синонім: мезангіокапілярний гломерулонефрит) – генеричний термін (морфологічний синдром), що об'єднує групу гломерулопатій, що мають подібну морфологічну картину при СМ біоптатів, але розрізняються за етіологією, патогенезом, імуногістохімічними і ультраструктурними (ЕМ) змінами ниркової паренхіми.

МБПГН поділяється на кілька типів залежно від локалізації та вираженості депозитів, що складаються з імуноглобулінів та/або комплекменту. За характером клінічної картини неможливо передбачити його морфологічний тип.

Патогенетичні варіанти МБПГН:

- імуноглобулінпозитивний, C₃-позитивний I або III типів;
- імуноглобуліннегативний, C₃-позитивний I або III типів;
- хвороба щільних депозитів;
- імуноглобулін- і C₃-негативний.

Частіше діагностується імуноглобулінпозитивний МБПГН I типу (до 80 % всіх випадків). Імуноглобулінпозитивний МБПГН III типу відзначається у 5–10 % випадків. У клінічній картині C₃-негативної гломерулопатії, в дебюті превалюють клініко-лабораторні симптоми основного захворювання у поєднанні з гострим пошкодженням нирок, найчастіше у формі швидко прогресуючого НС. Тільки після закінчення гострого періоду приєднуються висока ПУ, мікрогематурія або формується НС. Клінічна діагностика хвороби щільних депозитів (ХЩД) полегшується, якщо крім ниркових синдромів виявляються асоційовані стани у вигляді набуті часткової ліподистрофії та/або макулярної дистрофії сітківки ока.

Клінічна картина:

- нефротичний синдром;
- макро- та мікрогематурія;
- артеріальна гіпертонія;
- клубочкова гематурія;
- прогресуюча ниркова дисфункція.

Морфологічні ознаки:

– СМ:

○ проліферація клітин і основної речовини мезангіуму і потовщення стінок капілярів (базальних мембран, які часто піддаються псевдорозщепленню з утворенням двоконтурних базальних мембран – феномен "трамвайної лінії");

- інфільтрація клубочків нейтрофілами і макрофагами (ексудативний компонент запальної реакції);
- морфологічні зміни клітин каналців і інтерстицію зазвичай значно виражені і асоціюються з дисфункцією нирок;

– **ЕМ:**

- МБПГН I типу – субендотеліальні і мезангіальні депозити;
- МБПГН II типу – інтрамембранозні електроннощільні депозити, які можуть надавати мембрані вид "зв'язки ковбаси", також присутні і мезангіальні депозити;
- МБПГН III типу – крім субендотеліальних, реєструються субепітеліальні (субподоцитарні) депозити, у ряді випадків на базальній мембрані формуються вирости близько субепітеліальних депозитів (нагадує МН) поєднуються з наявністю інтрамембранозних відкладень (як при МБПГН II типу).

Лікування:

- ідіопатичного МБПГН – імуносупресивна терапія показана тільки при НС при повільно прогресуючому зниженні функції нирок, або при швидко прогресуючому нефритичному синдромі, в останньому випадку показаний також плазмаферез;
- вторинного МБПГН – основним напрямом у лікуванні є терапія основного захворювання.

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит (IgA-нефропатія, синоніми: IgA-нефрит, хвороба Берже, синфарингітна гематурія) – імунокомплексний гломерулонефрит, який характеризується переважним відкладенням у мезангії імуноглобуліну А (IgA), при класичному перебігу – мезангіальною проліферацією.

Епідеміологія

Найбільш поширена форма первинного (ідіопатичного) ГН у світі. Вона може починатися в будь-якому віці, однак пік захворюваності припадає на друге і третє десятиліття життя. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше, ніж жінки. IgA-нефропатія у 35–50 % випадків рецидивує у трансплантаті.

Патогенез

Механізм розвитку IgA-нефропатії – імунокомплексний. IgA депонується в мезангії. Провокуючими факторами є інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, гострі інфекційні або вірусні гастроентерити, інші інфекції, вакцинація, ультрафіолетове опромінення.

Клінічна картина:

- гематурія – різного ступеня вираженості;
- ПУ – зазвичай невелика (менше 1 г/добу);
- АГ – частіше при високоактивному перебігу в поєднанні з ПУ і гострою нирковою недостатністю (ГНН); також розвивається при формуванні нефросклерозу;
 - ГНН може виникнути на будь-якій стадії IgA-нефропатії в результаті важкого імунного ураження клубочків з формуванням "півмісяців" або внаслідок оклюзії каналців еритроцитами;
 - ХНН розвивається при тривалому перебігу захворювання;
 - підвищення рівня IgA (в основному полімерних форм) у сироватці крові, виявляється у 35–60 % хворих, як правило, не корелює з тяжкістю хвороби.

Клінічні варіанти перебігу

1. Класичний з повторними епізодами макрогематурії:

- синфарингітна гематурія (30–50 % хворих);
- частіше у молодих;
- гострий початок з епізодами макрогематурії, на тлі інфекційного захворювання, ГРВІ;
 - можуть бути болі в поперековій ділянці;
 - ПУ;
 - можливе порушення функції нирок, як правило, оборотне, %
 - транзиторна АГ, %
 - у проміжках між епізодами макрогематурії зберігається персистуюча мікрогематурія або спостерігається повна нормалізація аналізів сечі (до наступного епізоду), %.

2. Безсимптомний (30–40 % хворих):

- частіше розвивається у осіб після 40 років;
- при обстеженні виявляють персистируючу мікрогематурію в поєднанні з ПУ і/або АГ.

3. Атипові форми:

- протікають із клінічною картиною, схожою з іншими гломерулопатіями.

Морфологічні критерії:

- СМ:
 - осередкова або дифузна мезангіальна проліферація з розширенням позаклітинного матриксу;
 - різного ступеня вираженості інтра- чи екстракапілярна проліферація;

- можливий сегментарний некроз капілярів клубочка і утворення "півмісяців";

- на пізніх стадіях хвороби відзначається інтерстиціальний фіброз, ангіосклероз, атрофія каналців.

- **ІФ** – виявляють депозити IgA у мезангії і в капілярних стінках клубочків; майже завжди виявляють депозити C₃, C₄;

- **ЕМ** – відкладення електронно-щільного матеріалу мезангії, рідше субендотеліально або субепітеліально, відповідні імунним комплексам, що визначаються при ІФ мікроскопії.

Причини вторинної IgA-нефропатії:

- захворювання печінки (цироз будь-якої етіології);

- захворювання кишечника (целиакія, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт);

- хвороби шкіри (псоріаз, герпетиформний дерматит);

- захворювання легень і бронхів (саркоїдоз, муковісцидоз, ідіопатичний гемосидероз легень, облітеруючий бронхіоліт);

- злоякісні новоутворення (рак легень, гортані, підшлункової залози, кишечника, а також ходжкінська лімфома, Т-клітинні лімфоми, в тому числі грибоподібний мікоз);

- інфекції та паразитарні захворювання (ВІЛ, НВV-інфекція, HCV-інфекція, дисемінований туберкульоз, токсоплазмоз);

- інші системні і аутоімунні захворювання (геморагічний васкуліт Шенлейна–Геноха, СЧВ, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, КГ, склеродермія, синдром Шегрена, хвороба Бехчета, синдром Рейтера);

- захворювання, які можуть поєднуватися з IgA-нефропатією (АН-ЦА-васкуліти (гранулематоз Вегенера), діабетична нефропатія, мембранозна нефропатія).

Лікування

Специфічного (етіологічного) лікування первинної IgA-нефропатії в даний час не існує, основна мета терапії – відстрочити початок ниркової замісної терапії (НЗТ).

Критерії несприятливого прогнозу

Клініко-лабораторні:

- зниження ШКФ або підвищення рівня креатиніну в крові на момент встановлення діагнозу або протягом захворювання;

- АГ на момент встановлення діагнозу або протягом захворювання;

- персистуюча ПУ більше 1 г/добу;

- чоловіча стать;

- старший вік на момент початку захворювання;

- ожиріння/дисліпідемія;
- гіперурикемія.

Генетичний: обтяжений за IgA-нефропатією сімейний анамнез.

Морфологічні:

- **СМ** – спайки з капсулою і півмісяцем, гломерулярний склероз, атрофія каналців, інтерстиціальний фіброз, потовщення судинної стінки;
- **ІФ** – відкладення IgA в капілярних петлях;
- **ЕМ** – мезангіолізіс, дефекти гломерулярної базальної мембрани;

Стратифікація груп ризику хворих із IgA-нефропатією:

- низький ризик: пацієнти без ПУ або з ПУ менше 0,5 г/добу, нормальний АТ, нормальна ШКФ;
- помірний ризик: пацієнти з ПУ більше 0,5 – 1,0 г/добу та збереженою функцією нирок та/або з помірно зниженою ШКФ;
- високий ризик: пацієнти з ПУ більше 3 г/добу і/або зі ШКФ менше 30 мл/хв, пацієнти зі швидко прогресуючим гломерулонефритом.

Відбір пацієнтів у групи терапії:

- хворим із низьким ризиком – лікування не показано;
- хворим з помірним ризиком – нефропротективна терапія інгібіторами АПФ або сартанами; можливе приєднання риб'ячого жиру;
- високий ризик – імуносупресивна терапія.

Екстракапілярний гломерулонефрит з "півмісяцями" (швидко прогресуючий гломерулонефрит – ШПГН, підгострий, злякисний) – ургентна нефрологічна ситуація, що вимагає термінових діагностичних і лікувальних заходів.

Клінічно характеризується гостронефритичним синдромом зі швидко прогресуючою нирковою недостатністю. Морфологічно – наявність більш ніж у 50 % клубочків екстракапілярних клітинних або фіброзно-клітинних "півмісяців"

Епідеміологія

Складає 2–10 % всіх форм ГН.

Етіологія

Може бути ідіопатичним або розвиватися в межах системних захворювань (АНЦА – асоційований васкуліт, синдром Гудпасчера, СЧВ).

Патогенез

Півмісяці є наслідком вираженого ушкодження клубочків із розривом стінок капілярів і проникненням плазмових білків і запальних клітин у простір капсули Шумлянського–Боумена.

Класифікація

Залежно від переважного механізму пошкодження, клінічної картини і лабораторних показників у даний час виділено 5 імунопатогенетичних типів ШПГН (табл 3, 4). Основними критеріями, що визначають кожен тип ШПГН, є тип світіння імунореактивів у нирковому біопаті і наявність шкідливого чинника (АТ до базальної мембрани клубочків – анти-БМК, імунні комплекси, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла – АНЦА) в сироватці хворого (табл. 5).

Таблиця 3

Характеристика імунопатогенетичних типів екстракапілярного гломерулонефриту з "півмісяцями"

Патогенетичний тип ЕКГН	ІФ-мікроскопія ниркової тканини (тип світіння)	Анти-БМК	Сироватка Комплемент (зниження рівня)	АНЦА
Тип I	Лінійне	+	-	-
Тип II	Гранулярне	-	+	-
Тип III		-	-	+
Тип IV	Лінійне	+	-	+
Тип V		-	-	-

Таблиця 4

Класифікація типів ШПГН

Тип ШПГН	Характеристика	Клінічні варіанти	Частота, %
Тип I	Опосередковані АТ до БМК: лінійні відкладання Іg при імуногістологічному дослідженні тканини нирок	Синдром Гудпасчера. Ізольоване ураження нирок, асоційоване з АТ до БМК.	5
Тип II	Імунокомплексний: гранулярні відкладання імуноглобуліну в клубочках нирки	Постінфекційний. Постстрептококовий. При вісцеральних абсцесах, люпус-нефриті, геморагічному васкуліті, ІgА-нефропатії, змішаній КГ, МБПГН	30–40
Тип III	АНЦА-асоційований: мало-імуний з відсутністю імунних відкладень при імунологічному дослідженні	ГПА МПА Еозинофільний гранулематоз із поліангітом (ЕГПА)	50
Тип IV	Поєднання I і III типів	-	-
Тип V	АНЦА-негативний васкуліт нирок: з відсутністю імунних відкладень	Ідіопатичний	5–10

Таблиця 5

Диференційна діагностика ШПГН

Стани, що відтворюють ШПГН	Відмітні особливості
АФС-нефропатія	Наявність сироваткових АТ до кардіоліпіну класів IgM і IgG і/або АТ до β_2 -глікопротеїду-1, вовчакового антикоагулянту. Підвищення плазмової концентрації D-димеру, продуктів деградації фібрину. Відсутність або незначні зміни аналізу сечі (зазвичай слідова ПУ, незначний сечовий осад) при вираженому зниженні ШКФ. Клінічні прояви тромбозів артеріальних (гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу) і венозних (тромбоз глибоких вен гомілок, тромбоемболія легеневих артерій, тромбоз ниркових вен) судин, сітчасте ліведо
Гемолітико-уремічний синдром	Зв'язок з інфекційною діареєю (при типовому ГУС). Виявлення тригерів активації комплементу (вірусні та бактеріальні інфекції, травма, вагітність, ліки). Важка анемія з ознаками мікроангіопатичного гемолізу (підвищення рівня ЛДГ, зниження гаптоглобіну, шизоцитоз), тромбоцитопенія
Склеродермічна нефропатія	Шкірні та органні ознаки системної склеродермії. Виражений і некупуємий підйом АТ. Відсутність змін в аналізах сечі
Гострий каналцевий некроз	Зв'язок з прийомом лікарського препарату (особливо з НПЗП, ненаркотичним анальгетиком, антибіотиком). Макрогематурія (можливо видалення згустків крові). Швидкий розвиток олігурії
Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит	Як правило, чітка причина (прийом лікарського препарату, саркоїдоз). Зниження відносно щільності сечі при відсутності вираженої ПУ
Холестеринова емболія внутрішньониркових артерій і артеріол	Зв'язок з ендоваскулярною процедурою, тромболізисом, тупою травмою живота. Виражене підвищення АТ. Ознаки гострофазової відповіді (лихоманка, втрата апетиту і маси тіла, артралгії, збільшення швидкості осідання еритроцитів, сироваткової концентрації С-реактивного білка). Гіпереозинофілія, еозинофілурия. Сітчасте ліведо з трофічними виразками (частіше на шкірі нижніх кінцівок). Системні ознаки холестеринової емболії (раптова одностороння сліпота, гострий панкреатит, гангрена кишки)

Клінічні прояви:

- гостронєфритичний синдром;
- швидко прогресуюча ниркова недостатність, яка передбачає розвиток уремії в межах року, а іноді протягом декількох тижнів із моменту перших ознак хвороби.

Лікування

ШПГН зустрічається частіше як прояв системного захворювання (СЧВ, системні васкуліти, кріоглобулінемія та ін.), рідше – як ідіопатична хвороба, однак принципи лікування загальні. По можливості, треба провести екстрене дослідження сироватки на наявність анти-БМК і АНЦА; біопсія нирки необхідна для своєчасної постановки діагнозу, оцінки прогнозу та вибору тактики терапії. Лікування слід починати ще до отримання результатів діагностичних досліджень з пульс-терапії метилпреднізолоном. Терапія ШПГН залежить від його імунопатогенетичного типу і потреби в діалізі в момент постановки діагнозу.

Гострий постстрептококовий гломерулонефрит (ГПСГН) – одна з форм гострого постінфекційного ГН, являє собою імунокомплексне, обумовлене перенесеною стрептококовою інфекцією захворювання, що характеризується різноманітними клінічними проявами в поєднанні з морфологічною картиною гострого дифузного проліферативного ГН.

Епідеміологія ГПСГН у всьому світі становить 470 000 випадків, із них 97 % припадає на регіони з низьким соціально-економічним статусом. Пік захворюваності припадає на вік від 5 до 12 років і у осіб старше 60 років.

Етіологія та патогенез

Причиною ГПСГН є стрептококи групи А. В даний час як найбільш ймовірний патогенетичний механізм розглядають відкладення антигенів нефритогенних штамів стрептококів у клубочках нирок і зв'язування їх з аутоантитілами з утворенням імунних комплексів і активацією комплементу.

Морфологія:

– **СМ** – виявляють дифузний проліферативний ГН з переважно ендокapілярною проліферацією і великою кількістю нейтрофілів;

– **ІФ** – у мезангії і стінках капілярів клубочків виявляють депозити імуноглобуліну класу G, С3-компоненту комплементу дифузного гранулярного характеру;

– **ЕМ** – характерні субепітеліальні щільні депозити у вигляді "горбів", які, як і субендотеліальні депозити, являють собою імунні комплекси.

Клінічна картина різноманітна: прояви варіюють від безсимптомної мікрогематурії до розгорнутого гострого нефритичного синдрому, який характеризується розвитком макрогематурії, набряків, АГ, ПУ (від мінімальної до нефротичної), порушенням функції нирок (в тому числі швидко прогресуючим). Характерна вказівка на попередню стрептококову інфекцію.

Лікування

У пацієнтів з уже виявленими ознаками імунокомплексного ГН антибіотики не сприяють зворотному розвитку захворювання, антибактеріальна терапія проводиться з метою усунення вогнища інфекції.

Загальні принципи лікування ГН включають немедикаментозну (дотримання режиму, бажано постільного, і дієти з обмеженням споживання солі, рідини і білка (до 0,5 г/кг/добу) при зниженні функції нирок менше 60 мл/хв). Симптоматична терапія спрямована на підтримання - водно-електролітного балансу, нормалізацію АТ, лікування ускладнень.

При високоактивному перебігу ГПСГН (НС, швидко прогресуюча ниркова недостатність, наявність більше 30% «півмісяців» у біоптаті) – терапія глюкокортикоїдами.

Навчальне видання

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів

Упорядники Лісовий Володимир Миколайович
 Андон'єва Ніна Михайлівна
 Лісова Ганна Володимирівна
 Гуц Олена Анатоліївна
 Дубовик Марія Ярославівна
 Колупаєв Сергій Михайлович

Відповідальний за випуск Н. М. Андон'єва



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 1,3. Зам. № 18-33607.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

***Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів***