

# ОПП при гломерулярных поражениях почек

Л.И. Аниконова  
 XII Северо-Западный Школа-семинар РДО  
 13-15 июня 2013  
 Великий Новгород





## Признаки острого нефритического синдрома

- Протеинурия различной степени, обычно 1–2 г/сут
- Гематурия с дисморфными эритроцитами (>5 эр/поле зр), эритроцитарными цилиндрами, пиурия
- Повышение креатинина, обусловленное падением клубочковой фильтрации вследствие обширного поражения клубочков
- Ретенция соли и воды (гипертония и отеки)



## Примеры заболеваний, способных проявиться острым нефритическим синдромом

- Постстрептококковый ГН\*
- Ассоциированный с инфекционным эндокардитом\*
- СКВ\*
- Анти-ГБМ болезнь\*
- IgA нефропатия\*
- АНЦА-ассоциированные васкулиты
  - Гранулематоз с полиангиитом \*Вегенера)\*
  - Микроскопический полиангиит\*
  - Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс)\*
- IgA –ассоциированный васкулит (Шенлейн-Геноха)\*
- Криоглобулинемия\*
- Мембранопролиферативный ГН\*
- Мезангиопролиферативный ГН

\* Могут иметь признаки БПГН

*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2012*

## Постинфекционный ГН (Инфекция –ассоциированный ГН)



- Постстрептококковый диффузный пролиферативный ГН
- ГН, ассоциированный с инфекционным эндокардитом
- Шунт-нефрит (при инфицировании вентрикуло-атриальных шунтов)
- ГН, ассоциированный с инфекцией различной локализации (кожа, легких, органы брюшной полости, малого таза, висцеральные и соматические абсцессы и т.п.)

*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2012*

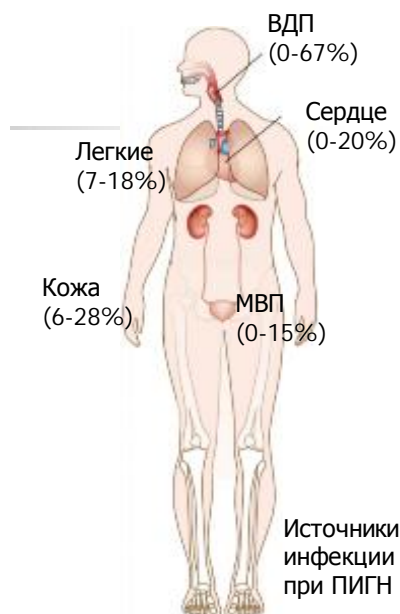
## Постстрептококковый ГН (ПСГН)



- ПСГН - прототип острого эндокапиллярного пролиферативного ГН (считался эквивалентом ОГН).
- Болеют дети от 2 до 14 лет, 2-й пик - >65 лет
- Заболеванию предшествует инфекция кожи или горла нефритогенными штаммами стрептококка
- Начало ПСГН через 2–6 нед после импетиго, через 1–3 нед после стрептококкового фарингита
- Чаще у мужчин 1,4-4:1

## Постинфекционный ГН

- За последние 3-4 декады произошли большие изменения в эпидемиологии
- В развитых странах в большинстве болеют взрослые, особенно пожилого возраста, с ослабленным иммунитетом (диабет, алкоголизм, истощение и т.п.).
- **Частота: 0,6-4,6% биопсий у взрослых**
- Спектр инфекции: у взрослых стафилококковая инфекция также часто, как стрептококковая, и в 3 раза чаще у лиц после 65 лет
- Инфекция часто присутствует в момент диагноза ГН
- Места инфекции более разнообразные
- В отличие от детей, которые выздоравливают ~ в 98%, у взрослых исход в ХПН до 45%



S. Nasr et al. Bacterial infection-related GN in adults. *Kidney Inter* (2013) 83, 792

## Патогенез

Появление нефритогенных бактериальных АГ, напр. стрептококковых:

- GAPDH (стрептококковый мембрано-ассоциированный рецептор плазмينا)
- Пирогенный экзотоксин В (SpeB)

- (1) Пассивное отложение ЦИК в виде субэндотелиальных и/или Мз депозитов, с активацией С по альтернативному и классическому пути;
- (2) Образование ИК *in situ*: АТ+ АГ *strep.* осевших ранее, или АТ+АГ *местный* (молекулярная мимикрия) с образованием субэпителиальных депозитов и активацией С по альтернативному пути;
- (3) Образование *in situ*: осевшим в Мз и на ГБМ бактериальный АГ+ плазмин (без Ig), активирующий комплемент по альтернативному или лектиновому пути.



## Клиника



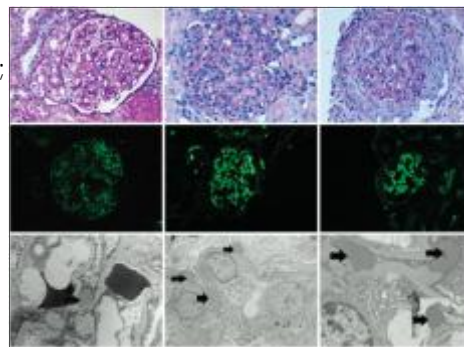
- Клинические проявления у взрослых мало отличаются от ПСГН у детей – развивается **острый нефритический синдром**.

*Особенности:*

- sCr выше, чем у детей - особенно на фоне диабетической нефропатии (sCr > 0,35 ммоль/л: >64 лет - 2/3 больных, до 64 лет – 1/3 больных); до 1/2 нуждаются в ОГД (азотемия, гипергидратация)
- Гипокомплементемия (C3) – 35-80 % у взрослых, по сравн. с 90% у детей
- Часть пациентов с шунт-нефритом, ИЭ имеют в сыворотке криоглобулины, АНА, ЦИК, АНЦА (анти-МПО, PR-3), РФ
- Гемокультура обычно (±)

## Гистологические изменения

- СМ: Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН -72%;  
Фокальный пролиферативный-12%;  
МзПГН - 8%;  
Некротизирующий/с полулуниями ~5% (при ИЭ >50%)  
МПГН - 2% (шунт-нефрит >50%)
- ИФ: **гранулярные депозиты C3** (с/без Ig) в мезангии и стенках капилляров («звездное небо», гирляндовый, мезангиальный тип)
- ЭМ: **Большие электронно-плотные субэпителиальные депозиты («горбы»)**, **независимо от патогена**; мелкие мезангиальные, субэндотелиальные депозиты



СМ, ИФ и ЭМ 3-х больных СМ:  
а) МзПГН, б) ДПГН, в) ДПГН с полулуниями. d-f Свечение C3 в Мз и вдоль капиллярных стенок. g-i субэпителиальные «горбы»

*Isar et al. Kidney International (2013) 83,  
S Sethi et al. Kidney Inter (2013) 83, 293.*

## Диагностические критерии



1. Клинические или лабораторные признаки инфекции, предшествующей ГН или на момент появления признаков нефрита;
2. Снижение комплемента сыворотки;
3. Эндокапиллярный пролиферативный и экссудативный ГН;
4. С3-доминантное или ко-доминантное свечение при ИФ;
5. Субэпителиальные «горбы» при ЭМ.

Не менее 3 из 5 признаков требуется для диагноза

## Дифференциальный диагноз

<i>Заболевания</i>	<i>Исследования</i>
<b>Заболевания, сопровождающиеся гипокомплементемией:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ СКВ,</li><li>■ криоглобулинемический васкулит</li><li>■ С3-нефропатия</li></ul>	С3, С4, АНА, анти-dsДНК, анти-НВV-АТ, анти-НСV-АТ, АНЦА
<b>Заболевания, провоцируемые инфекцией</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ ИГАН,</li><li>■ АНЦА-ассоциированный васкулит)</li></ul>	

## Дифференциальный диагноз

Гипокомплементемия, АНА, диффузный пролиферативный ГН	
<i>Постинфекционный</i>	<i>СКВ</i>
Низкий С3 сыворотки ИФ: С3 доминирует ЭМ: субэпителиальные «горбы»	Низкий С3, С4 ИФ: С1q, все классы IgG ЭМ: больше субэндотелиальных и тубуло-интерстициальных депозитов
АНЦА, некротизирующий, полулунный ГН	
<i>ПИГН</i>	<i>АНЦА-ассоциированный васкулит</i>
СМ: пролиферативный ГН ИФ: депозиты С3, IgG	СМ: непролиферативный ГН ИФ: малоиммунный ГН
Гипокомплементемия, МПГН, субэпителиальные депозиты («горбы»)	
<i>ПИГН (затянувшийся)</i>	<i>С3-гломерулонефрит</i>
ИФ: депозиты С3, IgG	ИФ: С3 без IgG. ЭМ: большие Мз, внутри-ГБМ, субэпителиальные депозиты. Отсутствие признаков инфекции; постоянно низкий С3; длительность ГН (месяцы)

## Лечение

- **Эрадикация инфекции**
- Лечение осложнений (ограничение соли, антигипертензивные, диуретики), иАПФ, БРА (при протеинурии).
- **Иммunosuppressивная терапия не рекомендована для большинства больных**
- КС назначаются в 22-48% - польза не доказана
- **У пациентов с диффузными полулунным и некротизирующим ГН (особенно с АНЦА+) пульс КС ± ЦФ м.б. проведен при условии отсутствия текущей инфекции и иммунодефицита**
- При ПСГН КС не противопоказаны, но при других польза/риск д.б. хорошо оценены

## IgA нефропатия (ИГАН)



Изначально описана как **эпизоды как синфарингиальной макрогематурии**, возникающей одновременно/сразу вслед за инфекцией ВДП

- Макрогематурия: в 30-40%, интмиттирующая
- Микрогематурия с/без протеинурии (обычно < 2г/сут)
- НС – редко; ~ в 5% протеинурия без гематурии
- **ОПП редко: <5% случаев; вследствие острого иммунного воспаления с образованием полулуний или как результат окклюзии канальцев эритроцитами при макрогематурии**
- ХБП: снижение функции+АГ на момент диагноза (следствие длительно текущей, не диагностированной болезни)

### *IgA нефропатия (ИГАН)*



- Клинические, иммунологические и гистологические признаки указывают на тесную связь между ИГА-ассоциированным васкулитом (Геноха-Шенляйна) (ИГАВ) и ИГАН.
- Оба заболевания характеризуются присутствием мезангиальных IgA депозитов и в настоящее время ИГАВ рассматривается как системная форма ИГАН
- **Определение.** Васкулит с преимущественно IgA1 иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды. Часто поражаются кожа, ЖКТ, а также суставы (артрит). Может развиваться ГН, неотличимый от ИГАН» (СНСС2012).

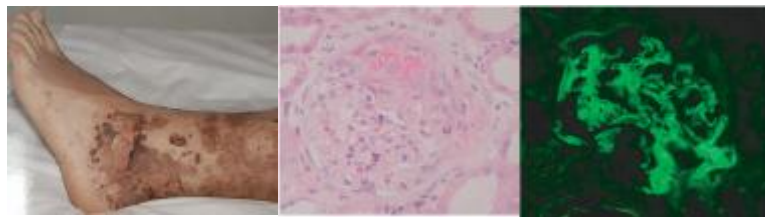
*J. C. Jennette, R. J. Falk et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 1–11*



## IgA васкулит (Геноха-Шенляйна) (ИГАВ)

**У детей** ИГАВ в 20 раз чаще, чем у взрослых; возраст - 5 - 15 лет, частота в популяции 10-20/100 000 детей в год; нефрит клинически выявляется в 20-40%.

- **У взрослых** средний возраст ~ 50 лет; заболеваемость 1,3-1,4/100 000 человек в год; нефрит клинически выявляется в 50-85%. Поражение почек имеет более тяжелое течение

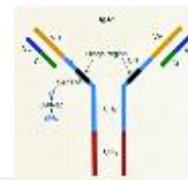
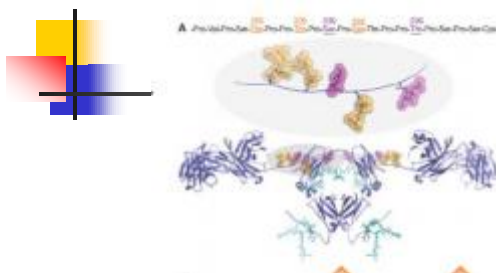


а) Некротизирующий буллезный васкулит у мужчины с ИГАВ. б) сегментарный некротизирующий полулунный ГН с характерными мезангиальными депозитами IgA

*S. SHRESTHA и др. Q J Med 2006; 99:253*

*Hyung Jung Oh и др. Kidney International (2012) 82, 1304*

## Патогенез ИГАН



IgA1 – отличается от других циркулирующих белков присутствием O-связанных сахаров в шарнирной зоне (черный участок)

**1-й этап в патогенезе ИГАН** – нарушение гликозилирования IgA1 с дефицитом галактозы в шарнирной области тяжелой цепи IgA1

*Floege J. Am J Kidney Dis 58: 992–1004, 2011*

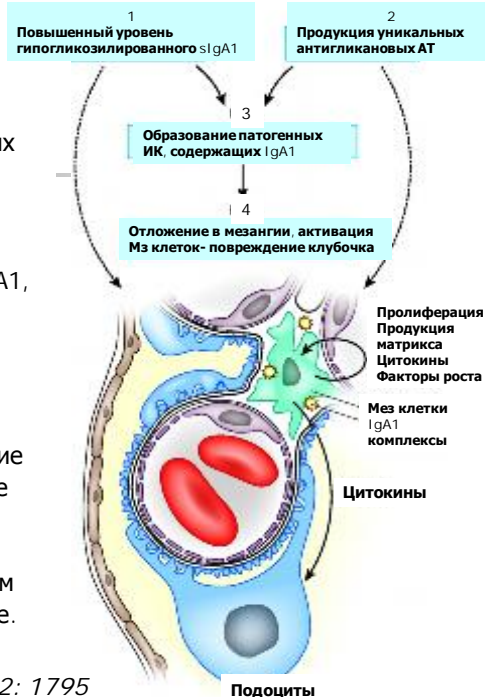
*Novak J et al. Semin Nephrol 28: 78–87, 2008*

*Couser W. J Am Soc Nephrol 23: 381–399, 2012*

## 4 этапа патогенеза ИГАН (гипотеза)

- 1) продукция дефектного IgA1 субпопуляцией IgA1-секретирующих клеток
- 2) синтез АТ, реагирующих с дефектным IgA1
- 3) образование больших ИК IgG-IgA1, клиренс которых нарушен
- 4) депонирование ИК в мезангии и запуск почечного повреждения

**Альтернативная теория** – Отложение молекул IgA1 в мезангии (инертные депозиты – у 15% здоровых), к которым позднее присоединяются анти-гликановые АТ с образованием ИК *in situ*, инициирующих воспаление.



Suzuki, et al. JASN 2011; 22: 1795

## Гистология ИГАН

- СМ варьирует от почти N до тяжелого некротизирующего полулунного ГН или гломерулосклероза
- Мезангиальная гиперклеточность обычно диффузная глобальная; м.б - очаговая сегментарная
- ИФ: IgA **депозиты- главная отличительная черта ИГАН** – присутствуют в мезангии и, в меньшей степени, вдоль петель капилляров
- IgG и IgM сопутствуют IgA в большинстве случаев
- С3 депозиты характерны (90%) и имеют такое распределение как IgA
- ЭМ: Электронно-плотные депозиты, преимущественно в мезангии

## Оксфордская классификация (2009)

- Оценка четырех патологических процесса для прогнозирования скорости развития почечной недостаточности: **MEST шкала**
  - Мезангиальная гиперклеточность (M: M0 < 0.5, M1 > 0.5)
  - Сегментарный гломерулосклероз (S: S0 = absent, S1 = present)
  - Эндотелиальная гиперклеточность (E: E0 = absent, E1 = present)
  - Тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T: T0 < 25%, T1 = 26-50%, T2 > 50%)
  
- Шкала коррелирует со скоростью падения почечной функции (быстротой прогрессирования в долгосрочном аспекте)
- Недостаток – не включены полулуния или некротизирующие повреждения

Cattran D et al. Kidney Int 2009; 76: 534–545



## Лечение (KDIGO, 2012)



- **ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией**
  - Повторная биопсия почки, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение
  - Поддерживающая терапия, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев.
- **ИГАН или ИГАВ с ОПП/БПГН с полулуниями**
  - Применять стероиды и ЦФ по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-вакулитов

## Анти-ГБМ болезнь



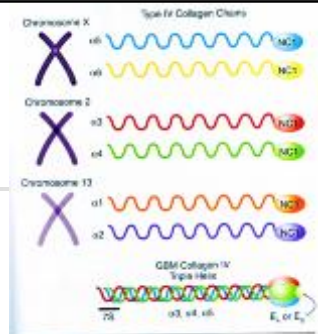
- **Определение.** Анти-ГБМ болезнь – васкулит, поражающий клубочковые или легочные капилляры, или те и другие вместе, с депозитами ауто-АТ к базальной мембране. Поражение легких вызывает кровохарканье, почек - ГН с некрозами и полулуниями (CHCC2012).

• «Анти-ГБМ болезнь» – консенсус относительно названия достигнут при пересмотре номенклатуры

*J. Jennette, R. Falk et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No.1, 2013, pp 1–11*

## Анти-ГБМ болезнь

- Анти-ГБМ болезнь – аутоиммунная болезнь в связи с образованием ауто-АТ к АГ на неколлагеновом домене (NC1)  $\alpha 3$  цепи коллагена IV типа.
- 2 нефритогенных эпитопа известны как EA и EB.
- Эпитопы обычно спрятаны в гексамере NC1 доменов и обнажаются после воздействия токсинов (напр., табака, летучих углеводов) или инфекции, известных как триггеры развития болезни.
- Генетические факторы участвуют в развитии болезни: HLA аллели DR15 и DR4 предрасполагают к болезни, а DR7 и DR1 - защищают от развития



Коллаген IV типа состоит из 6 цепей ( $\alpha 1 - \alpha 6$ ), которые собираются в тройные спиральные конфигурации – протомеры. Каждая спираль состоит из 3 доменов: 1) 7S домен на N-конце, 2) коллагеновый - в центре, 3) неколлагеновый домен (NC1) на C-конце. NC1 и 7S домены спиралью соединяются, образуя сеть. Эпитопы EA and EB, встроенные внутри NC1 домена цепи  $\alpha 3$  являются антигенной мишенью для АТ при анти-ГБМ болезни

## Анти-ГБМ болезнь

- Частота 1:1 млн населения в год
- Развивается в любом возрасте, пик – 3-я и 6-7 декады
- Иногда провоцируется инфекцией или токсическим агентом
- **Основные симптомы – кровохарканье ИЛИ связаны с развитием почечной недостаточности**
- Кровохарканья в основном бывает у курильщиков, сейчас наблюдается в ~ 50%; начало с кровохарканья ассоциируется с лучшим исходом (более раннее выявление).



- **В дебюте- острый нефритический синдром**
- **Эволюция от N функции до появления ОПП у может составлять < 12 ч**
  - Начало с олигоурии ассоциируется с плохим исходом
  - Протеинурия обычно <3 г/сут
- **Без лечения анти-ГБМ болезнь почти всегда прогрессирует до тХПН,**
- **но синтез анти-ГБМ АТ временный, часто длится <2 мес.**

## Диагностика анти-ГБМ болезни

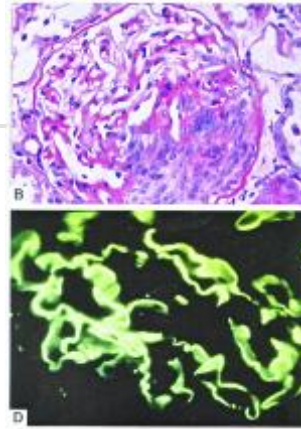


*Диагноз устанавливается при*

- **выявлении АТ** (к  $\alpha 3\text{NC1}$  домену коллагена IV) в циркуляции *или*
- **данных нефробиопсии.**
- Имеется корреляция между титром анти-ГБМ АТ и тяжестью почечного поражения; степень поражения легких не зависит от титра АТ
- Другие показатели неспецифичны
- 10 -15% пациентов также находят АНЦА АТ направленные против МПО (эта подгруппа больных с АНЦА -ассоциированным вариантом имеет на удивление хороший прогноз при лечении)
- Rg легких –N или альвеолярное затенение (признаки появляются и исчезают быстрее, чем при инфекции)

## Гистология

- Фокальный некротизирующий ГН с образованием полулуний, состоящих из париетального эпителия и макрофагов, затем фиброзных.
- Отличительная черта: все полулуния на одной стадии эволюции – (взрывной характер болезни)
- Линейное свечение АТ находят у всех больных, не зависимо от тяжести
- АТ почти всегда IgG, но в 1/3 случаев IgA (или IgM).
- Линейные С3 - 60-70%



Анти-ГБМ болезнь. СМ: Полулуние со сдавлением сосудистого клубочка (Schiff, x200). ИФ. Линейное свечение ГБМ, выявляющее IgG (x400).

### Анти-ГБМ болезнь

## Прогноз плохой, если

- в нефробиоптате >50% фиброзных полулуний,
- sCr >0,44-0,52 ммоль/л,
- Олигоурия в дебюте или потребность в ОГД
- При наличии этих факторов большинство никогда не восстанавливают функцию при терапии КС и плазаферезом.

## Дифференциальный диагноз

### Болезни, протекающие с ОПП и острой легочной недостаточностью



- Отек легких, вторичный к ОПП любой другой этиологии
- Тяжелая СН с легочной гипоперфузией и легочным отеком
- Тяжелая пневмония (напр., *Legionello*), ассоциированная с ОН
- Системные васкулиты- ГПА, МПА, ЧСС
- Вторичные васкулиты – СКВ, РА, Бехчета, криоглобулинемии
- Почечный венозный тромбоз с ТЭЛА
- Отравление гербицидами
- Тромботическая микроангиопатия (гемолитико-уремический синдром) с острым легочным синдромом.
  
- Выявление анти-ГБМ АТ делает диагноз очень вероятным, но их также находят у небольшой части больных с АНЦА-АВ
  
- Кулитами
- !!! В большинстве лабораторий определяют анти-ГБМ АТ только класса IgG – значение биопсии еще больше возрастает

## Лечение анти-ГБМ ГН (KDIGO, 2012)



**ЦФ + КС + плазмаферез (е/дневно в течение 14 дней или до тех пор, пока АТ не исчезнут)**

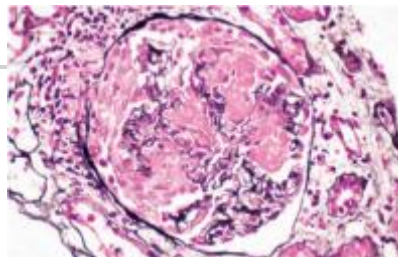
*Исключение:*

- Диализ-зависимые пациенты на момент диагноза,
- 100% полулуний и без легочных кровотечений.



## АНЦА ассоциированный ГН

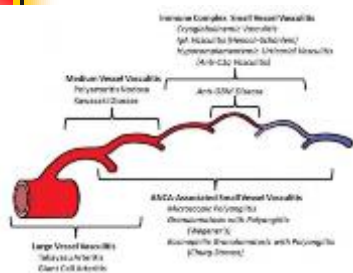
- Некротизирующий полулунный ГН без иммунных депозитов, позднее названный пауси-иммунным ГН описан в 1979,



- декадой позже выявлена его связь с АНЦА, направленными к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе-3 (ПР3).

СМ: ГПА. Малоиммунный некротизирующий ГН с клеточным полулунием связи с множественными разрывами в ГБМ (фибриноидный некроз). Участок непораженного сегмента клубочка (на ~5 час) Показывает отсутствие пролиферации или ИК

## Заболевания, связанные с АНЦА и фокальным некротизирующим и/или полулунным ГН – АНЦА- ассоциированные васкулиты

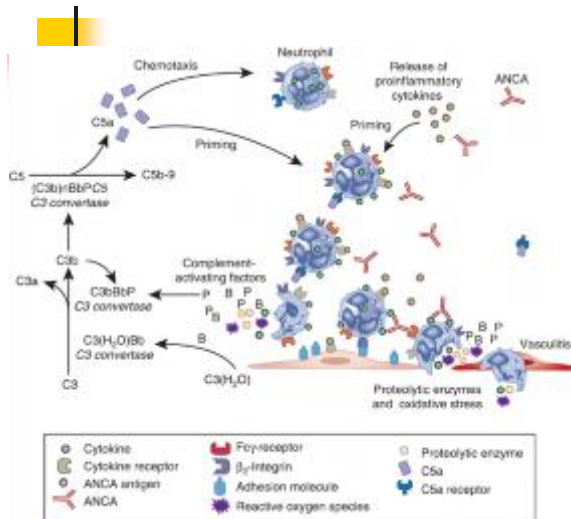


- Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА),
- Микроскопический полиангиит (МПА)
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс) (ЭГПА)

- Некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, преимущественно поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы и мелкие артерии), ассоциированный с анти-МПО АНЦА или анти-ПР3 АНЦА.
- У части пациентов (10-20 %) АНЦА не выявляются.

Jennette, Falk et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 1, pp 1–11

## Патогенез ААВ (гипотеза)



Van Timmeren, Heeringa. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 8–14.)  
Xing et al. *J Clin Immunol* 29: 282–291, 2009

Цитокины (инфекция) праймируют нейтрофилы и активируют адгезины на нейтрофилах и эндотелии

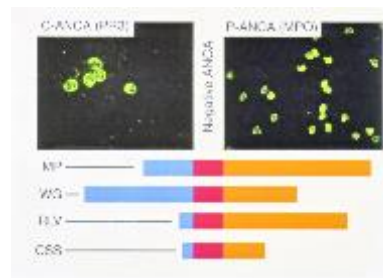
В нейтрофилах - перемещение цитоплазматических гранул на клеточную поверхность, где АНЦА связываются с МПО, PR3, вызывая «дыхательный взрыв» с высвобождением протеаз и оксидантов

**Активация нейтрофилов также индуцирует высвобождение пропердина (P) и фактора В (B) с активацией комплемента по альтернативному пути.**

Генерация C5a усиливает воспалительный ответ - дополнительное привлечение L и их праймирование для АНЦА-опосредованной активации

## АНЦА ассоциированные ГН

- Каждый из васкулитов имеет свои уникальные черты; классификационные критерии даны в классификации
- В то же время много перекрестных симптомов
- Пациенты с ААВ могут иметь любые АТ.
- Существенно, что как группа они лечатся одинаково



Пациенты с ААВ могут иметь любые АТ, но анти-PR3 чаще у пациентов с ГПА (Вегенера), анти-МПО АТ - чаще при МПА или ЭГПА (Чарга-Стросс)

## Диагностика ААВ



- Клиника ОПП или БПГН
- Внепочечные проявления васкулита
- Анти-МПО-АНЦА и анти-ПР3-АНЦА

- чувствительность АНЦА – 80%
- специфичность – 89%
- Ложно (+) - 14%,
- Ложно (-) – 16%

В 10-20% случаев малоиммунных ГН, анти-МПО и анти-ПР3 не выявляются

Эти результаты предостерегают от использование одного теста на АНЦА для постановки диагноза

**Нефробиопсия** имеет важнейшее значение для дифдиагноза, для прогноза

- В то же время, в случаях клиники БПГН, легочно-почечного синдрома (тем более при АНЦА (+)) начало терапии с пульса МП не должно откладываться до получения результатов биопсии

## Классификация Berden/EUVAS (2010)



- предложена для оценки прогноза в момент установления диагноза,
- основана на патологии клубочков, оцениваемой при СМ.

*Классы ГН:*

- Фокальный:  $\geq 50\%$  нормальных клубочков,
- Полулунный:  $\geq 50\%$  клеточных полулуний,
- Смешанный: комбинация  $< 50\%$  нормальных клубочков,  $< 50\%$  с клеточными полулуниями,  $< 50\%$  полностью склерозированных.
- Склеротический:  $\geq 50\%$  полностью склерозированных клубочков.

*E. Berden et al. J Am Soc Nephrol 21: 1628–1636, 2010*

## Дифференциальный диагноз



- Между формами ААВ (ГПА, МПА, ЭГПА)
  - Криоглобулинемический васкулит
  - HCV-, HBV-ассоциированные
  - ИГАВ (Геноха-Шенляйна)
  - Анти-ГБМ болезнь (~20% имеют сопутствующие АНЦА)
  - СКВ
  - Другие формы БПГН,
  - тромботическая микроангиопатия
- 
- Исследования на АНЦА, анти-ГБМ, криоглобулины, тесты на HCV, HBV, АНА, уровень комплемента
  - Прямая ИФ сосудов в кожно-мышечном лоскуте или нефробиоптате: доминирующие депозиты IgA- при ИГАВ; IgG и IgM депозиты - криоглобулинемическом, отсутствие/минимальное – при ААВ

### Режимы лечения ААВ с некротизирующим ГН (KDIGO, 2012)

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид	В/в	0,75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3-4 нед. 0,5 мг/м <sup>2</sup> , если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  <i>или</i> 15 мг/кг каждые 2 нед № 3, затем 15 мг/кг каждые 3 нед в течение 3 мес. Уменьшение дозы в зависимости от возраста или рСКФ
Циклофосфамид	внутри	1-2 мг/кг/сут,
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метипреднизолона по 500 мг е/дневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизолон 1 мг/кг/сут в течение 4 нед (макс. 60 мг), постепенно снижать дозу в течение 3- мес
Ритуксимаб	в/в	37,5 мг/м <sup>2</sup> е/недельно, 4 введения
Плазмаферез		Объем замещения 60 мл/кг; № 7 ч/день

### **Проведение плазмафереза рекомендовано пациентам**



- требующим диализа, и
  - с быстро нарастающим sCr. (1C)
  - с диффузными легочными кровотечениями.
  - пациентам с перекрестным синдромом - сочетанием АНЦА-вакулита и анти-ГБМ ГН
- **Отменять терапию ЦФА через 3 мес у пациентов**
- остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

### **Волчаночный нефрит (ВН)**









- У 30-50% диагноз СКВ устанавливается впервые при клинических проявлениях ГН
- развитие **острого нефритического синдрома** - спектр гематурии, протеинурии, гипертензии и почечной недостаточности - типично для пациентов с ВН III–IV классов



## Диагностика

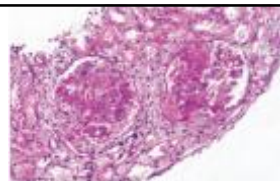
- **Острый нефритический синдром**, нередко (~50%) с протеинурией нефротического уровня
- **Анти-dsДНК АТ** (наилучшим образом коррелируют с наличием ГН; другие ауто-АТ не специфичны или не коррелируют с ВН)
- **Гипокомplementемия** наблюдается при остром в ВН в 70–90%; падение компонента может служить сигналом обострения.
- **Нефробиопсия** – метод для идентификации морфологического варианта ВН и прогноза
- Морфологическая классификация ISN/RPS 2003 г хорошо коррелирует с клиническими проявлениями, обеспечивает прогностическую информацию и формирует основу для рекомендаций по лечению.

### Классификация волчаночного нефрита (ISN/RPS, 2003)

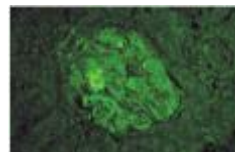
I класс	Минимальный мезангиальный	Нормальная гистология, мезангиальные депозиты (ИФ, ЭМ)	
II класс	Мезангиальный пролиферативный	Пролиферация мезангиальных клеток, расширение матрикса	
III класс	Фокальный ГН	Фокальный эндокапиллярный экстракапиллярная пролиферация с фокальными субэндотелиальными депозитами и умеренным расширением мезангия	
IV класс	Диффузный нефрит	Диффузная эндокапиллярный экстракапиллярная пролиферация с диффузными субэндотелиальными депозитами и перестройкой мезангия	
V класс	Мембранозный нефрит	Утолщение ГБМ, диффузные субэпителиальные депозиты; признаки могут присутствовать одновременно с признаками класса III или IV (смешанный мембранозный и пролиферативный)	
VI класс	Склерозирующий нефрит	Глобальный склероз (>90 клубочков)	

## III – IV классы ВН

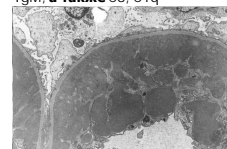
- СМ:
- Класс III - фокальные изменения с пролиферацией или склерозом, часто сегментарные; течение переменное. Повышение sCr - 25% больных.
- Класс IV – глобальные диффузные пролиферативные изменения с вовлечением большинства клубочков.
- ИФ: Депозиты 3-х классов Ig: IgG, IgA, IgM, а также C3, C1q
- Пациенты IV класса часто имеют высокий титр анти-ДНК АТ, гипокомплементемию, острый нефритический синдром; у 50% протеинурия нефротического уровня. Пациенты с полунуниями часто имеют клинику БПГН



СМ: Проллиферативный ВН класс III/IV, характеризуется эндокапиллярной пролиферацией, которая м.б. привести к сегментарному некрозу – результату субэндотелиального депонирования ИК.



ИФ: Массивные, беспорядочные депозиты в Мз и капиллярах. **Депозиты 3-х классов** Ig: IgG, IgA, IgM, а также C3, C1q



ЭМ. Субэндотелиальные, массивные депозиты ИК

ABF/Vanderbilt Collection.

## Режимы инициальной терапии ВН класс III/IV (EULAR/ERA-EDTA, 2012)

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид	в/в	0,5-1,0 г/м <sup>2</sup> ежемесячно; суммарная доза 3 г в течение 3 мес
Микофенолата мофетил	внутри	До 3 г/сут в течение 2-6 мес
Кортикостероиды	в/в	Метил-преднизолон 500-1000 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизолон 0,5 мг/кг/сут до 0,7-1 мг/кг/сут (тяжелые формы ВН или тяжелые экстраренальные проявления или, если в/в МП недоступен/противопоказан)
Ритуксимаб	в/в	375 мг/м <sup>2</sup> еженедельно, 4 введения
Плазмаферез		Объем замещения 60 мл/кг; 7 процедур в течение 14 дней (при БПГН)
Циклоспорин	внутри	

Нефрология и диализ. Т.14. №4 2012: с.206





- Результаты исследования ALMS, самого крупного исследования ВН, показали, что частота благоприятных ответов на 6-мес терапию ММФ (целевая доза микофенолата мофетила 3 г/сут) и ЦФ в/в (ежемесячные «пульсы» в дозе 0,5–1 г/м<sup>2</sup>) сопоставима.
- Рекомендуются низкие дозы ЦФ в/в (суммарная доза 3 г в течение 3 месяцев) в сочетании с ГК (0,5 мг/кг/сут) в качестве инициальной терапии ВН III–IV ( $\pm V$ ) классов для представителей белой расы
- Добавление ритуксимаба к терапии КС+ММФ/ЦФ деконструирует спорные результаты

*Appel et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 1103  
M. Weidenbusch. Beyond the LUNAR trial. NDT (2013) 28: 106–111  
Rovin B et al. LUNAR study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215–1226*



## Мембрано-пролиферативный ГН

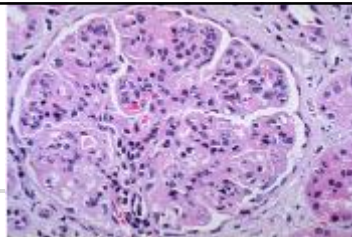
---

- Болезнь впервые описана Rene Habib в 1961, в 1965 – выявлена ее связь с низким уровнем комплемента
- МПГН диагностируется на основании характерной морфологической картины

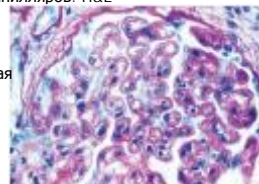
## Морфология МПГН

СМ:

- 1) Мезангиальная пролиферация с дольковой сегментацией клубочка
- 2) Мезангиальная интерпозиция между ГБМ и эндотелиальными клетками формирует двойной контур («трамвайные пути»)



СМ клубочка с мезангиальной гиперклеточностью. Выраженное утолщение стенок капилляров. Н&Е



Мз экспансия, эндокапиллярная пролиферация, интерпозиция мезангия

ЭМ выявляет электронно плотные депозиты в капиллярной стенке и различное расположение депозитов, что является основанием классификации МПГН:

I тип (субэндотелиальные и мезангиальные депозиты)

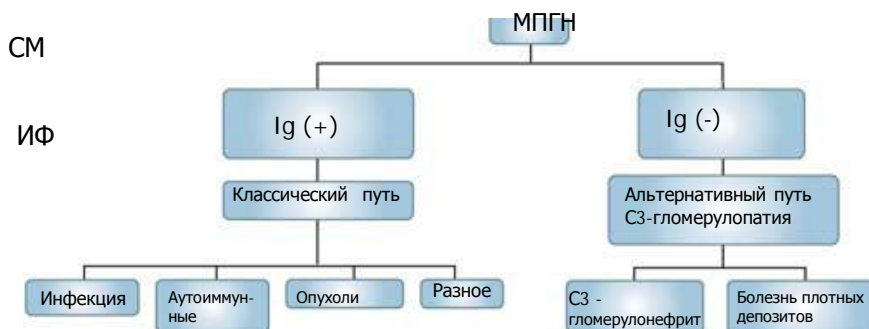
II (внутримембранные электронно плотные)

III (субэндотелиальные и мезангиальные и субэпителиальные).

## МПГН

- 1) Первичный
- 2) Вторичный

При первичных формах МПГН механизм болезни сосредоточен вокруг ненормальной активации комплементарного каскада



## Вторичные формы МПГН I типа



- Инфекционный эндокардит
  - СКВ
  - Гепатит С ± криоглобулинемия
  - Смешанная криоглобулинемия
  - Гепатит В
  - РАК: легкие, молочная железа, придатки
- 
- **Наиболее часто причиной МПГН у взрослых является гепатит С**
  - МПГН I типа на фоне криоглобулинемии II типа - преобладающий вариант ГН при HCV-инфекции

## Криоглобулинемический васкулит (КВ)



■ Васкулит с криоглобулинемическими депозитами, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, венулы, артериолы) и связанный с криоглобулинами в сыворотке. Обычно вовлекаются кожа, клубочки, периферические нервы (СНСС2012).



Триада Мельтцера

- пальпируемая пурпура,
  - артралгии,
  - слабость
- **Гломерулонефрит** (~30%) развивается после длительного периода HCV-инфекции, в среднем через 4 года после возникновения первых признаков васкулита

## Патогенез КВ



- Главным нефритогенным считают HCV E2 протеин, который находят в составе ЦИК и клубочковых депозитах
- IgG3 АТ, направленные против HCV E2, могут вызывать продукцию В клетками моноклональных IgMк АТ (РФ) к поликлональному анти-HCV IgG
- Способные преципитировать агрегаты IgG, IgM, вирусные белки/нуклеиновые кислоты и С1q образуют мезангиальные и субэндотелиальные иммунные депозиты, вызывают активацию комплемента, в большей степени по классическому пути.

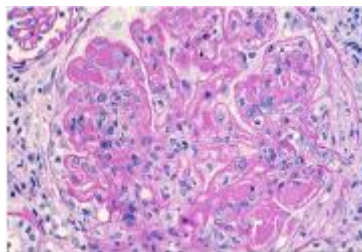
### *Криоглобулинемический ГН*



- У 20-25% наблюдается рецидивирующее течение ГН с эпизодами остронефритического синдрома или НС (обычно совпадает с обострениями васкулита)

## Морфология

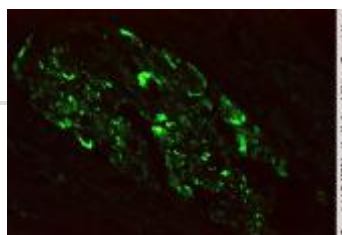
- Внутрикапиллярные «тромбы» из эозинофильного материала – преципитаты ИК или криоглобулинов;
- Гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации г.о. мононуклеарами, а также и нейтрофилами
- Выраженное удвоение и утолщение БМК вследствие периферической интерпозиции Мз
- Васкулит артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки



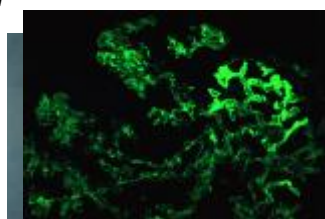
МПГН. Двойные контуры мембран. Внутрикапиллярные депозиты выглядят как микротромбы.

## Иммунофлюоресценция

- **гранулярные депозиты С3, IgG и IgM в Мз и в периферических петлях капилляров**
- подобные морфологические изменения м.видеть при инфекционном эндокардите, шунт-нефрите



ИФ: депозиты в Мз, в петлях капилляров (анти-IgGx400)



ИФ: депозиты в Мз, в петлях капилляров анти-IgM x200)

## Критерии диагноза



### МПГН + HCV-инфекция + признаки СКГ

- У большинства в сыворотке крови и криопреципитатах маркеры HCV (АТ к HCV и HCV-РНК);
- Криоглобулины выявляют у 50-70% больных (> 100 мкг/мл);
- Высокий (> 5%) уровень криокрита (может варьировать от 2% до 70% у 1-го или разных больных)
- Моноклональный РФ (IgМК) – отличительная черта криоглобулинемического ГН
- Электрофорез и иммунофиксация выявляют II тип СКГ
- Снижение уровня компонентов С в крови (особенно С4, СН50; С3-N);
- В моче часто выявляют к-легкие цепи

## Лечение (KDIGO, 2012)



*При признаках остронефритического синдрома:*

- **плазмаферез,**
- **ритукисмаб, ИЛИ**
- **Циклофосфамид + метил-преднизолоном в/в + сопутствующая противовирусная терапия.** (2D)

## Иммуносупрессивная терапия

1. **Начинают с крио- или плазмафереза** (3 сеанса/нед, 6-7 сеансов) с целью удаления избытка КГ, медиаторов воспаления и улучшения микроциркуляции.

2. **Одновременно назначают ГКС и цитостатики:**

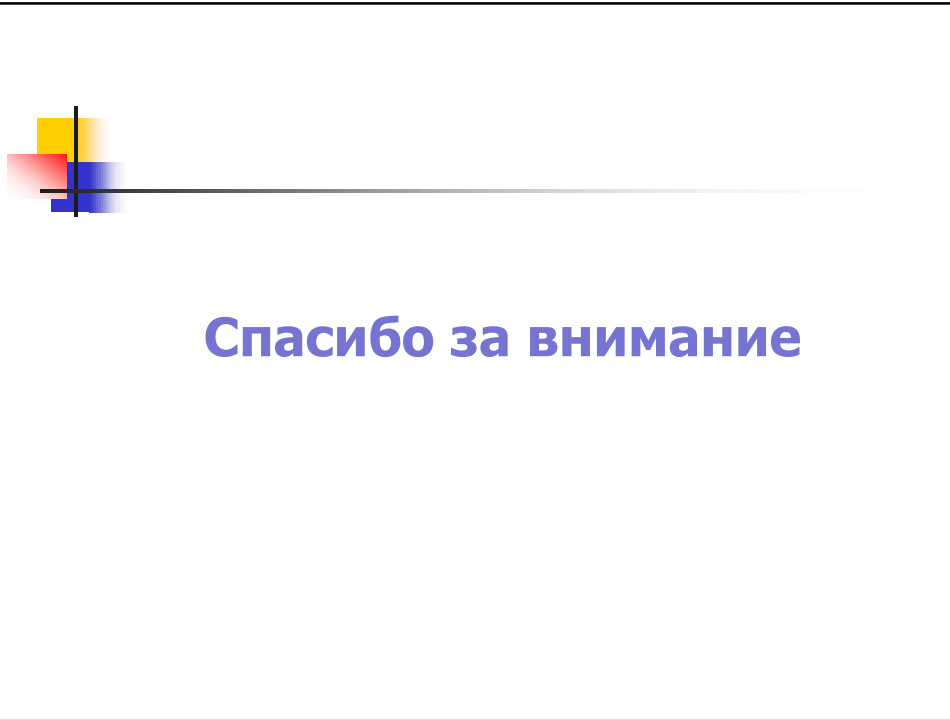
- **Метилпреднизолон** в/в капельно 500- 1000 мг 1 р/сут, 2—3 сут *или*
- **Преднизалон** в/в капельно 500—1000 мг 1 р/сут, 2—3 сут
- **Циклофосфамид** в/в капельно 10— 25 мг/кг (600—1000 мг) в 200 мл 0,9 % р-ра NaCl, однократно в 1-е сут после сеанса крио- или плазмафереза или внутрь 2—3 мг/кг 1 р/сут, 3—4 мес.

**Дозу ЦФА снижают в 2 р при sCr >0,35 ммоль/л (СКФ < 50 мл/мин)**

- Сочетанную пульс-терапию можно повторять через 3—4 недели до купирования остроснефритического с-ма или НС.

## Заключение

- Гломерулярные поражения почек составляют ~ 5 % в общей структуре ОПП, однако их
- Распознавание и адекватное лечение имеют важнейшее влияние на исход почечного заболевания и выживаемость



**Спасибо за внимание**