ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кафедра урологии Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Асфандияров Ф.Р.

Реферат на тему:

«Морфологические формы хронического гломерулонефрита»

Выполнил:

Проверил: к.м.н., ассистент Батаев А.В.

Астрахань 2021

**Содержание**

Введение

1. Морфологическая классификация

2. Эпидемиология

3. Этиология

4. Патоморфология и патогенез отдельных форм

5. Клиническая картина в зависимости от морфологических форм

6. Диагностика и лечение

Список литературы

**Введение**

Хронический гломерулонефрит— это иммуновоспалительное диффузное заболевание обеих почек, характеризующееся прежде всего поражением клубочков. Протекает длительно (годами и десятилетиями), отличается многообразием клинических проявлений и в конце концов приводит к недостаточности почек, морфологическим субстратом которой является сморщенная почка. Это одно из наиболее распространенных заболеваний почек.

По данным Амбурже, хронический гломерулонефрит находят в 1 % всех вскрытий. Заболевание встречается в любом возрасте. Первые симптомы его чаше всего обнаруживаются между 20 и 40 годами.

**1. Морфологическая классификация**

По патоморфологическим признакам выделяют следующие формы хронического гломерулонефрита\* (в основе - классификация В.В. Серова и соавт., 1978, 1983, а также более поздние добавления).

Считают, что любая из этих патоморфологических форм может протекать как в остром, так и в хроническом варианте. Острый гломерулонефрит наиболее часто представлен диффузным пролиферативным вариантом, быстропрогрессирующий гломерулонефрит - гломерулонефритом с "полулуниями". Все остальные варианты характерны больше для хронического гломерулонефрита, именно поэтому патоморфологическую классификацию мы приводим в главе, посвящённой хроническому гломерулонефриту.

• Диффузный пролиферативный (рассмотрен в главе 30 "Острый гломерулонефрит").

• С "полулуниями" (рассмотрен в главе 31 "Быстропрогрессирующий гломерулонефрит").

• Мезангиопролиферативный.

• Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный).

• Мембранозный с минимальными изменениями.

• Фокально-сегментарный гломерулосклероз.

• Фибриллярно-иммунотактоидный.

• Фибропластический.

**2. Эпидемиология**

• Мезангиопролиферативный гломерулонефрит отмечают в 5-10% случаев идиопатического нефротического синдрома у взрослых. Болезнь Берже - гематурический вариант с IgA-депозитами; преимущественно развивается у молодых мужчин; одна из наиболее распространённых гломерулопатий.

• Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит возникает одинаково часто у мужчин и женщин. На мембрано-пролиферативный гломерулонефрит приходится 15% случаев идиопатического нефротического синдрома у детей и 30% случаев этого синдрома у взрослых.

• Мембранозный гломерулонефрит обычно отмечают в возрасте 30-50 лет, вдвое чаще у мужчин. Его обнаруживают в 30-40% случаев нефротического синдрома у взрослых и в 5% случаев нефротического синдрома у детей.

• Гломерулонефрит с минимальными изменениями - пик частоты приходится на возраст 6-8 лет. Эта морфологическая форма служит причиной нефротического синдрома у детей в 80% случаев.

• Фокально-сегментарный гломерулосклероз - причина 10-15% случаев нефротического синдрома у детей и 15-25% случаев у взрослых.

• Фибриллярно-иммунотактоидный гломерулонефрит - менее 1% всех случаев гломерулонефрита у взрослых.

**3. Этиология**

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. IgA-нефропатия (её рассматривают как моносиндромный вариант геморрагического васкулита взрослых), хронический вирусный гепатит В, болезнь Крона, синдром Шёгрена, анкилозирующий спондилоартрит, аденокарциномы ЖКТ.

Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит. Идиопатическиий. Вторичный при СКВ, криоглобулинемии, хронических вирусных (вирус гепатита С) или бактериальных инфекциях, повреждении клубочков ЛС токсинами.

Мембранозный гломерулонефрит. Раки лёгкого, кишечника, желудка, молочной железы и почки (паранеопластический гломерулонефрит), неходжкинская лимфома, лейкозы, СКВ (волчаночный гломерулонефрит), вирусный гепатит В, сифилис, филяриатоз, малярия, шистосомоз, воздействие ЛС (препаратов золота и ртути, пеницилламина).

Гломерулонефрит с минимальными изменениями. Острые респираторные инфекции, вакцинации; иногда возникает после проявления атопического фенотипа (сопряжён с Аг HLA B12), при приёме НПВС, рифампицина или интерферона альфа; болезнь Фабри, сахарный диабет, лимфопролиферативная патология (лимфома Ходжкина). В большинстве случаев причина остаётся неустановленной.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Идиопатический. Вторичный: серповидноклеточная анемия, отторжение почечного трансплантата, токсическое воздействие циклоспорина, хирургическое иссечение части почечной паренхимы, хронический пузырно-мочеточниковый рефлюкс, приём героина; врождённые (дисгенезия нефронов, поздние стадии болезни Фабри) дефекты; ВИЧ-инфекция (коллапсирующая нефропатия).

Фибриллярно-иммунотактоидный гломерулонефрит. Часто ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями (хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина).

Фибропластический гломерулонефрит является исходом большинства гломерулопатий.

**4. Патоморфология и патогенез отддельных форм**

Патоморфологическое исследование почечного биоптата имеет большое значение для диагностики, лечения и определения прогноза.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит характеризуется расширением мезангия за счёт пролиферации мезангиальных клеток и инфильтрации моноцитами. Для активации и пролиферации мезангиальных клеток наиболее важны тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β.

IgА-нефропатия - форма мезангиопролиферативного гломерулонефрита с отложением в мезангии иммунных комплексов, содержащих IgA. В развитии IgA-нефропатии имеют значение нарушения регуляции синтеза или структуры IgA - в клубочковых отложениях обнаруживают гликозилированный изотип IgA1. Считают, что аномальное гликозилирование IgA помогает иммунным комплексам, содержащим IgA, избегать выведения клетками ретикулоэндотелиальной системы и способствует отложению их в клубочках почек.

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (мезангиокапиллярный)

Основные признаки - пролиферация клеток мезангия и расширение объёма мезангиального матрикса с диффузным увеличением сосудистых петель, создающим картину дольчатости клубочка, а также утолщение базальной мембраны. Пролиферация клеток мезангия обусловлена воздействием факторов роста: эпидермального фактора роста, тромбоцитарного фактора роста; тромбоспондина. Сочетание поражения мембраны клубочков и пролиферации мезангия обусловливает развитие признаков нефротического и нефритического синдромов. При ультраструктурном исследовании различают два основных типа мезангиокапиллярного нефрита: тип 1 (с субэндотелиальным расположением иммунных комплексов) и тип 2 ("болезнь плотных депозитов") с обнаружением плотных отложений внутри базальной мембраны клубочков. Примерно в 30% случаев мезангиокапиллярного нефрита типа 1 находят связь с инфицированием вирусом гепатита С.

Мембранозный гломерулонефрит

Мембранозный гломерулонефрит характеризуется диффузным утолщением базальной мембраны клубочков с формированием субэпителиальных выступов, окружающих отложения иммунных комплексов. Иммунные депозиты, откладывающиеся под эпителиальными клетками (подоцитами), существенно нарушают их функции, что проявляется массивной протеинурией. Постепенно базальная мембрана разрастается, раздваивается и "поглощает" иммунные депозиты, формируя так называемые "шипики". Развиваются склеротические процессы, захватывающие собирательные трубочки и интерстиций. Наиболее вероятной причиной развития этого варианта гломерулонефрита считают "молекулярную мимикрию" и потерю толерантности к аутоантигенам. Циркулирующие комплемент-связывающие АТ соединяются с Аг на отростках подоцитов с образованием in situ иммунных комплексов. Активация комплемента ведёт к образованию мембраноатакующего комплекса (C5b-С9) с повреждением подоцитов.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями

Гломерулонефрит с минимальными изменениями - при световой микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании не обнаруживают никаких патологических изменений, однако при электронной микроскопии находят слияние (сглаживание) малых ножек подоцитов на всём протяжении капилляров клубочков, что обусловливает потерю отрицательного заряда базальной мембраны клубочков и, обычно, "большую" протеинурию. Иммунных депозитов не обнаруживают. Повреждение клубочков связано с циркулирующими факторами проницаемости - лимфокинами, вследствие нарушенного Т-клеточного ответа. У части больных наблюдают трансформацию в фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

В процесс вовлечены отдельные клубочки (фокальные изменения), в них происходит склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения); остальные клубочки интактны. В патогенезе фокально-сегментарного гломерулосклероза придают значение гуморальным факторам проницаемости, а также молекулярным механизмам. При семейных формах фокально-сегментарного гломерулосклероза идентифицированы мутации генов нескольких белков подоцитов (подоцина, α-актина, нефрина), с нарушением экспрессии и функции которых связывают дефект барьерных свойств клубочковых капилляров и развитие протеинурии при этих и части спорадических форм фокально-сегментарного гломерулосклероза. Склероз ускоряют гиперфильтрация и повышение внутриклубочкового давления, способствующие избыточному накоплению внеклеточного матрикса. В качестве модуляторов этого процесса рассматривают трансформирующий фактор роста-β, ангиотензин II, реактивные кислородные радикалы, эндотелины, ингибиторы циклинзависимой киназы p21 и p27. Частый признак, в большинстве случаев предшествующий фокально-сегментарному гломерулосклерозу, - единичные "нежные" синехии капилляров с капсулой клубочка. В последующем в отдельных капиллярах клубочков появляется гиалиновый материал в виде единичных или множественных шаровидных отложений, обычно связанных с капсулой клубочка.

Патогномоничны очаги коллапса и атрофии канальцев в сочетании со склерозом стромы. Трудность морфологической диагностики фокально-сегментарного гломерулосклероза как самостоятельной формы состоит в том, что развитие различных типов гломерулонефрита может завершиться аналогичными изменениями. Значение имеет оценка динамики морфологических изменений. Иммунных депозитов обычно не обнаруживают; в части случаев отмечают сегментарное свечение IgM.

Выделяют так называемую коллапсирующую нефропатию, характеризующуюся значительным повреждением подоцитов и выраженным коллапсом капиллярных петель клубочков в поражённых сегментах. Коллапсирующая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза - наиболее частый вариант поражения почек у ВИЧ-инфицированных (маркёр - обнаружение в подоцитах и тубулярных клетках генома ВИЧ с помощью ПЦР) и лиц, употребляющих героин.

Фибриллярно-иммунотактоидный гломерулонефрит

При световой микроскопии изменения варьируют от расширения мезангия и утолщения базальной мембраны до пролиферативного гломерулонефрита и экстракапиллярных "полулуний". Типичные изменения обнаруживают при электронной микроскопии - внеклеточные амилоидоподобные фибриллярные включения в мезангии или стенке капилляров; от амилоида их отличает больший диаметр, кроме того, они не прокрашиваются конго красным.

Фибропластический гломерулонефрит

Фибропластический гломерулонефрит характеризуется значительной выраженностью фибротических процессов: образуются сращения (синехии) сосудистых долек с капсулой, склерозируются капиллярные петли клубочка. Склероз капилляров клубочка обусловлен прогрессирующим накоплением в мезангии и за его пределами внеклеточного матрикса, синтезируемого мезангиальными клетками под воздействием трансформирующего фактора роста-β. При нарушении целостности стенок капилляров компоненты плазмы проникают в экстракапиллярное пространство, и образующийся фибрин провоцирует развитие склеротических изменений. В целом фибропластические изменения являются финальным звеном в цепочке "повреждение-воспаление-фиброз".

**5. Клиническая картина в зависимости от морфологической формы**

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит манифестирует изолированным мочевым синдромом, остронефритическим или нефротическим синдромами.

IgA-нефропатия (болезнь Берже) - наиболее частый клинический вариант (50-60% всех случаев), наблюдающийся преимущественно у лиц моложе 25 лет с преобладанием у мужчин. Характерны эпизоды макрогематурии с болями в поясничной области, связанные с носоглоточной или желудочно-кишечной инфекциями. В отличие от острого постинфекционного гломерулонефрита, время появления почечных симптомов совпадает с воздействием провоцирующих факторов. Протеинурия незначительна, поэтому отёков нет или они выражены слабо. АД в пределах нормы. Примерно в 30% случаев (обычно у лиц старше 25 лет независимо от половой принадлежности) отмечают стойкую микрогематурию с сопутствующей протеинурией разной степени выраженности. У 10% больных возможно развитие остронефритического или нефротического синдромов.

В большинстве наблюдений течение доброкачественное, однако у 20-40% больных отмечают прогрессирование до конечной стадии ХПН в сроки от 5 до 25 лет.

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (мезангиокапиллярный)

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (мезангиокапиллярный) нередко начинается с остронефритического синдрома (по типу острого гломерулонефрита); примерно у 50% больных развивается нефротический синдром. Возможен изолированный мочевой синдром с гематурией. Характерны выраженная АГ, гипокомплементемия и анемия, возможна криоглобулинемия, особенно у больных хроническим гепатитом C. Течение неуклонно прогрессирующее, наблюдают и быстропрогрессирующий вариант.

Мембранозный гломерулонефрит

В 80% случаев проявляется нефротическим синдромом и чаще, чем при других вариантах, осложняется развитием венозных тромбозов, включая тромбоз почечных вен.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями

На переднем плане в клинической картине - нефротический синдром. АГ и почечная недостаточность возникают редко, процесс имеет тенденцию к спонтанному разрешению. Протеинурия массивная, преимущественно за счёт альбуминов, однако в небольших количествах обнаруживают IgG и α2-макроглобулин. Постепенно избирательность протеинурии исчезает, и она становится неселективной. В 20-30% случаев отмечают микрогематурию.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Почти в 70% случаев наблюдается персистирующий нефротический синдром. В мочевом осадке обнаруживают эритроциты, лейкоциты. АГ - важный компонент клинической картины. Закономерно развитие ХПН, у 20% больных почечную недостаточность отмечают в дебюте заболевания. Тяжёлым прогрессирующим течением отличается коллапсирующая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза, связанная с ВИЧ-инфекцией.

Фибриллярно-иммунотактоидный гломерулонефрит

Проявляется выраженной протеинурией, в 50% случаев - нефротическим синдромом. У большинства больных наблюдают гематурию, АГ и нарушение почечных функций. В некоторых случаях обнаруживают моноклональную гаммапатию. Течение прогрессирующее.

Фибропластический гломерулонефрит

В 43% случаев сохраняется нефротический синдром. Характерна ХПН, связанная с потерей функциональных свойств склеротически изменёнными нефронами.

Все названные клинические варианты и морфологические формы хронического гломерулонефрита различаются продолжительностью течения, скоростью формирования почечной недостаточности, склонностью к рецидивам активности процесса. Следует учитывать важность вывления обострения, которое иногда манифестирует картиной быстропрогрессирующего гломерулонефрита, что требует срочного решения вопроса о более активном лечении.

**6. Диагностика и лечение**

Диагностика хронического гломерулонефрита основана на выявлении ведущего синдрома - изолированного мочевого, нефротического синдромов, синдрома артериальной гипертензии. Дополнительным признаком считают проявления ХПН.

Биопсия почек при хроническом гломерулонефрите

Следующий этап - пункционная биопсия почек для определения морфологической формы хронического гломерулонефрита, что необходимо для адекватного выбора тактики лечения.

При любой форме хронического гломерулонефрита назначают постельный режим, диету, симптоматическую терапию (описаны выше), если возможно устраняют этиологический фактор (инфекция, опухоль). Особенности лечения отдельных морфологических форм в основном касаются патогенетической иммуносупрессивной терапии.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При медленно прогрессирующих вариантах, в том числе у больных IgA-нефропатией с эпизодами макрогематурии и минимальной протеинурией необходимости в иммуносупрессивной терапии нет. У больных с более высоким риском прогрессирования (выраженная протеинурия или нефротический синдром, АГ) назначают ГК по 1 мг/кг/сут в течение 2-3 мес, при рецидивах усиливают терапию с помощью цитостатиков. Возможно применение трёх- и четырёхкомпонентной схем. Однако влияние активной иммуносупрессивной терапии на отдалённый прогноз (длительность сохранения почечных функций) при этой форме гломерулонефрита остаётся неясным.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо патогенетического метода лечения этой формы гломерулонефрита. Неоспорима важность лечения фонового заболевания. Необходим контроль АГ; предпочтение отдают ингибиторам АПФ. При наличии нефротического синдрома и снижения функций почек оправдана сочетанная терапия ГК и циклофосфамидом перорально или в виде пульсов в течение не менее 6 мес, можно с добавлением антиагрегантов (дипиридамол) и антикоагулянтов (варфарин, фениндион).

Мембранозный гломерулонефрит. Относительно применения иммуносупрессивной терапии мнение неоднозначно. Многие считают, что иммунодепрессанты следует применять лишь у больных с высокой протеинурией и/или почечной недостаточностью во избежание её прогрессирования, но есть и сторонники раннего использования "агрессивных" подходов. При монотерапии ГК добиться ремиссии не удаётся, лучших результатов достигают при сочетанном применении ГК и цитостатиков, например, по схеме Понтичелли с ежемесячным чередованием метилпреднизолона и хлорамбуцила. Есть сведения об успешном применении при мембранозном гломерулонефрите пульс-терапии циклофосфамидом по 1 г внутривенно ежемесячно. Тем не менее из-за частых спонтанных ремиссий необходимо в каждой конкретной ситуации взвешивать пользу и вред от лечения цитостатиками. На сегодняшний день представляется целесообразным у больных мембранозным гломерулонефритом без нефротического синдрома (с его возможными осложнениями) и нормальной функцией почек назначать ингибиторы АПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями лечат ГК. У 90% детей и 50% взрослых с этой формой гломерулонефрита развивается ремиссия в течение 8 нед лечения преднизолоном. Преднизолон у взрослых назначают по 1-1,5 мг/кг в течение 4 нед, затем - по 1 мг/кг через день ещё в течение 4 нед. При увеличении длительности лечения до 20-24 нед ремиссия наступает у 90% взрослых больных. Иммунодепрессанты - циклофосфамид по 2-3 мг/кг/сут или хлорамбуцил по 0,1-0,2 мг/кг/сут применяют в тех случаях, когда ГК в адекватной дозе неэффективны, а также, если после длительного применения их не удаётся отменить ввиду возникновения рецидивов.

При безуспешности попытки предупредить рецидивы нефротического синдрома с помощью алкилирующих агентов назначают циклоспорин по 3-5 мг/кг/сут (детям по 6 мг/м2). Лечение длительное, дозу препарата начинают снижать не ранее чем через 6-12 мес после достижения ремиссии; минимально поддерживающую дозу (обычно 2,5-3,0 мг/кг) принимают иногда даже в течение 2 лет. При проведении лечения циклоспорином следует контролировать его концентрацию в крови. Возникновение осложнений (АГ, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке на 30% от исходного уровня и более) требует коррекции дозы или отмены препарата. Отсутствие эффекта от лечения циклоспорином при достаточной концентрации его в крови оценивают через 3-4 мес приёма, после чего препарат отменяют.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Иммуносупрессивное лечение недостаточно эффективно. Уменьшение выраженности протеинурии отмечают в 20-40% случаев при 8-недельном лечении ГК, эффективность увеличивается до 70% при длительности терапии 16-24 нед. Больным с нефротическим синдромом назначают преднизолон по 1-1,2 мг/кг ежедневно в течение 3-4 мес, затем через день ещё 2 мес, после чего дозу постепенно снижают вплоть до полной отмены препарата. Эффективность цитостатиков (циклофосфамид, циклоспорин) составляет приблизительно 50-60%, при сочетанном применении цитостатиков с ГК частота последующих обострений уменьшается. Циклофосфамид можно применять перорально по 2-3 мг/кг/сут или в виде пульс-терапии внутривенно по 1000 мг/сут 1 раз в месяц. При резистентности к ГК предпочтение отдают циклоспорину (перорально по 3-5 мг/кг/сут), ремиссии достигают у 25-50% больных.

Лечение фибриллярно-иммунотактоидного гломерулонефрита не разработано. Были получены данные об эффективности трансплантации почек.

Фибропластический гломерулонефрит. Диффузная форма фибропластического гломерулонефрита - скорее противопоказание, чем показание к активной иммуносупрессивной терапии, так как разрешения склеротических процессов при этом не наступает, а возникающие побочные эффекты препаратов достаточно серьёзны.

**Список литературы**

1. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г.И. Бурчинского. 4-е изд., перераб. и доп.К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. Ї 656 с.

2. Современная нефрология: Пер. с англ./Под ред. С. Клара, С.Г. Массри.- М.: Медицина, 2004, 512 с., ил.

3. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. --- Изд. 2-е, испр. и дополн. СПб.: Издательство РЕНКОР, 2005. --- 480 с.

4. Клиническая нефрология. Т.2/ Под ред. Е.М. Тареева / АМН СССР. -М.: Медицина, 1993. - 416 с., ил.

5. Физиология почек А. Вандер Санкт-Петербург, 2000