

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, И.С. Сабиров²,
В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова², К.А. Айтбаев⁴**

¹— Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

²— ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³— ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴— Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ, МОРФО- ЛОГИЧЕСКИХ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³,
Zh.A. Murkamilova², K.A. Aytbaev⁴**

¹— I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

²— Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁴— Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

Etiopathogenetic, Morphological, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Acute Glomerulonephritis: Current Status

Резюме

В обзоре представлены современные сведения об этиологических факторах и патогенетических механизмах развития, морфологических изменениях, клинко-лабораторных проявлениях острого гломерулонефрита, а также терапевтических возможностях его лечения. Представлены эпидемиологические вопросы острого постстрептококкового гломерулонефрита, с указанием особенностей воздействия нефритогенных штаммов стрептококковой инфекции. Показаны иммунопатологические реакции организма при остром гломерулонефрите на возбудителя заболевания и его антигены с развитием дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов, нефритогенного потенциала стрептококковых белков, маркера активной пролиферации мезангиоцитов, С3 и С4-фракций комплемента, а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В статье подчеркивается, что информативность серологических тестов при остром гломерулонефрите повышается при одновременной оценке С3 и С4 фракций комплементов сыворотки крови. Представлены патологические эффекты ангиотензина II и альдостерона на почечную ткань с хронизацией острого гломерулонефрита, развитием протеинурии нефротического уровня и быстрым снижением почечной функции. Показаны данные прямой корреляционной связи между выраженностью гистологических изменений и клиническими проявлениями острого гломерулонефрита и, возможно, прогнозом. Представлены современные данные оценки основных клинических проявлений острого гломерулонефрита (мочевой синдром, отечный синдром и артериальная гипертензия). При обсуждении вопросов терапии острого гломерулонефрита, отмечены спорные вопросы использования антибиотикотерапии, профилактической тонзиллэктомии. Представлены данные литературы о возможностях терапии отечного синдрома и артериальной гипертензии с использова-

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

нием тиазидных и петлевых диуретиков, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II. Обсуждены вопросы иммуносупрессивной терапии с использованием глюкокортикоидов, а также прогностические критерии острого гломерулонефрита.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, нефритогенные штаммы стрептококка, грипп, хантавирус, фракции комплемента, артериальная гипертензия, отечный синдром, макролиды, глюкокортикоиды

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.02.2020 г.

Принята к публикации 14.04.2020 г.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 198-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-198-208

Abstract

The review provides up-to-date information on the etiological factors and pathogenic mechanisms of development, morphological changes, clinical and laboratory manifestations of acute glomerulonephritis, as well as therapeutic possibilities for its treatment. The review provides up-to-date information on the etiological factors and pathogenetic mechanisms of development, morphological changes, clinical and laboratory manifestations of acute glomerulonephritis, as well as therapeutic possibilities for its treatment. The epidemiological issues of acute post-streptococcal glomerulonephritis are presented, indicating the characteristics of the effects of nephritogenic strains of Streptococcal infection. The immunopathological reactions of the body in acute glomerulonephritis to the causative agent of the disease and its antigens with the development of an imbalance of subpopulations of T-lymphocytes, the nephritogenic potential of streptococcal proteins, a marker of active proliferation of mesangiocytes, C3 and C4 fractions of complement, and also the renin-angiotensin-aldosterone system are shown. The article emphasizes that the informational content of serological tests in acute glomerulonephritis increases while assessing the C3 and C4 fractions of serum complement. The pathological effects of angiotensin II and aldosterone on the renal tissue with the chronization of acute glomerulonephritis, the development of nephrotic proteinuria and a rapid decrease in renal function are presented. The data of a direct correlation between the severity of histological changes and the clinical manifestations of acute glomerulonephritis, possibly the prognosis, are shown. Presented are modern data on the assessment of the main clinical manifestations of acute glomerulonephritis (urinary syndrome, edema syndrome and arterial hypertension). When discussing the treatment of acute glomerulonephritis, the controversial issues of the use of antibiotic therapy, preventive tonsillectomy are noted. The literature data on the treatment options for edematous syndrome and arterial hypertension using thiazide and loop diuretics, calcium antagonists, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers are presented. The issues of immunosuppressive therapy using glucocorticoids, as well as prognostic criteria for acute glomerulonephritis are discussed.

Key words: acute glomerulonephritis, nephritogenic streptococcus strains, flu, hantavirus, complement fractions, arterial hypertension, edematous syndrome, antibiotics, macrolides, glucocorticoids

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.02.2020

Accepted for publication on 14.04.2020

For citation: Murkamiyov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Etiopathogenetic, Morphological, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Acute Glomerulonephritis: Current Status. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 198-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-198-208

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, ГД — гемодиализ, ГКС — глюкокортикостероиды, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, НОФР — Научное общество нефрологов России, НС — нефротический синдром, ОГН — острый гломерулонефрит, ОПИГН — острый постинфекционный гломерулонефрит, ОПСГН — острый постстрептококковый гломерулонефрит, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

Термин «гломерулонефрит» является обобщающим, связанным с иммунным воспалением и развитием морфологических изменений с пролиферацией клеточных элементов в почечных клубочках. Прилагательное «острый» (острый гломерулонефрит (ОГН), острый постстрептококковый гломе-

рулонефрит (ОПСГН)) указывает на временные рамки заболевания, которые часто используются в клинической практике, и имеют в большинстве случаев четкие клинико-патологические корреляции. Эти термины также подразумевают наличие ряда характерных черт, касающихся этиологии, патогенеза, течения заболевания и его прогноза. ОГН представляет собой преимущественно иммуноком-

плексное поражение клубочкового аппарата почек, возникающее под действием инфекционных и неинфекционных агентов [1–3]. ОГН является одной из форм гломерулопатий, которая характеризуется внезапным развитием гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии (АГ) и отеков, в ряде случаев с преходящим нарушением функции почек, которые сочетаются с морфологической картиной острого диффузного пролиферативного гломерулонефрита. Иммуновоспалительный процесс при ОГН развивается в почечных клубочках, что приводит к характерным морфологическим и клиническим проявлениям.

Этиопатогенез и морфологические изменения

Ведущая роль в развитии ОГН принадлежит стрептококку, что определяет еще одно название этого заболевания — ОПСГН. Острый иммунокомплексный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, часто связанный с инфекционными заболеваниями, называют острым постинфекционным гломерулонефритом (ОПИГН). Помимо стрептококка, ОГН может развиваться вследствие и других инфекций (бактериальных, вирусных, паразитарных). Хотя любая вирусная инфекция может привести к развитию иммунокомплексного пролиферативного гломерулонефрита, некоторые группы возбудителей заслуживают обсуждения благодаря особому патогенетическому механизму, приводящему к поражению почек. Кроме общеизвестных возбудителей гриппа, кори, краснухи, гепатита А и В, в последние годы активно изучается роль вируса лихорадки денге, хантавируса, парвовируса-В19, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и др. в генезе ОГН [4, 5]. ОГН регистрируется во время эпидемий гриппа и гепатита А. В странах Африки и Азии причиной развития ОГН могут быть паразитарные инфекции (тропическая малярия, шистосомоз) [6–8].

Наиболее часто типичная клиническая картина ОГН наблюдается после перенесенной инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А. Актуальность проблемы ОГН связана с трудностями диагностики, несовершенной терапией, плохим прогнозом некоторых вариантов его клинического течения [2]. Как правило, ОГН характеризуются разнообразными клиническими проявлениями в сочетании с морфологической картиной пролиферативного гломерулонефрита. Следует отметить, что заболевают ОГН чаще молодые лица в возрасте до 40 лет [1–3], при этом пик заболеваемости ОГН приходится на юный возраст — от 5 до 12 лет. Однако риск развития заболевания, его осложнений, а также плохого прогноза сохраняется также и у пожилых [9–11].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, высокая заболеваемость ОГН наблюдается в странах с низким уровнем экономического развития, где распространенность стрептококковой инфекции довольно высока [12]. Во всем мире вследствие стрептококковой инфекции ежегодно регистрируется 470 тыс. случаев ОГН, из которых 400 тыс. приходится на детский возраст [13]. По результатам недавно проведенного исследования отмечается увеличение заболеваемости ОГН среди детей с неблагоприятным социальным статусом [14]. В исследовании М. Sharmin, et al. (2020) были изучены социально-демографические особенности клинического профиля и исходов ОГН у госпитализированных детей, живущих в сельской местности [15]. При этом кожная стрептококковая инфекция являлась наиболее частой причиной ОГН [15]. В настоящее время ОГН сравнительно редко заканчивается выздоровлением [1]. По данным Н.А. Мухина, с соавт. (2015) относительно новой чертой современного ОГН является возможность его развития в качестве «второй» почечной болезни на фоне существующей хронической болезни почек (ХБП) с появлением протеинурии нефротического уровня [1]. Имеется сообщение о развитии постстрептококкового ОГН у 45-летнего мужчины с трансплантационной почкой [16]. В некоторых случаях ОГН трансформируется в подострый гломерулонефрит и прогрессирует вплоть до развития терминальной почечной недостаточности [9]. Внедрение метода прижизненной биопсии почки раскрыло сущность ряда морфологических типов поражения клубочкового аппарата при гломерулонефритах [3, 9]. Результаты накопленных клинико-морфологических исследований легли в основу международных рекомендаций по ОГН [17, 18].

В настоящее время расширился спектр инфекционных агентов, которые могут приводить к развитию ОГН [1]. Описан случай развития ОГН у трехлетней девочки с респираторными симптомами, перенесшей хламидийную пневмонию [19]. K.V. Kanodia et al. в 2013г. описали редкий случай малярии *Plasmodium vivax*, осложнившейся ОГН у 28-летней женщины [20]. Гистологическая картина при этом выявила увеличение мезангия, сегментарную эндокапиллярную пролиферацию, а также выраженную инфильтрацию нейтрофилами и лимфоцитами [20]. ОГН может встречаться в виде эпидемических вспышек, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка группы А [21, 22]. Подтверждением этого является описание S.Baiter, et al. (2000) 253 случаев ОГН, выявленных с декабря 1997 года по июль 1998 года в штате Нова-Серрана, Бразилия [23], когда заболеваемость данной патологией составила 18 случаев на 1 000 населения. Во время этой вспышки семи пациентам потребовался гемодиализ (ГД), трое — умерли [23]. Стоит отметить, что указанная эпидемия ОГН была вызвана *Streptococcus zooepide-*

micus (стрептококк группы С по Lancefield), который был впервые выделен в 1934 году P.R. Edwards и назван *Animal pyogenes A* [24]. Это условно-патогенный микроорганизм слизистой оболочки, который поражает животных и людей [24]. Проблемы ОГН, ассоциированной со стрептококковой инфекцией, были детально изложены в аналитическом исследовании B. Rodriguez-Iturbe, et al. (2007) [25]. Следует отметить, что у предрасположенных лиц штаммы стрептококка 1-го, 4-го и 12-го типов вызывают развитие ОГН после воспалительных поражений слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки [18], а при первичных и вторичных стрептодермиях, где инкубационный период составляет 7–10 дней, возникновение заболевания объясняется действием нефритогенных штаммов стрептококков 2-го, 49-го, 55-го и 57-го типов [18]. Полагают, что при инфицировании стрептококком штамма 49-го типа риск развития ОГН вследствие кожной инфекции в несколько раз выше, чем при фарингите [26, 27]. По данным отдельных работ, у 60–80% пациентов с ОГН выявляется 12-й штамм стрептококка [3].

В некоторых случаях ОГН возникает в результате вакцинации, отравления химическими веществами или употребления продуктов, содержащих консерванты [1, 3, 28, 29]. Описаны случаи развития ОГН у ребенка после вакцинации, когда при нефритопсии были обнаружены депозиты, состоящие в основном из иммуноглобулина (Ig) А и С3 комплемента, которые были расположены в капиллярной стенке клубочков и мезангиуме [11, 30]. Поствакцинальный ОГН в основе развития которого лежат сложные мутации комплемента С2, в 70–75% случаев развивается после второй или третьей инъекции вакцины [3, 30, 31].

Обсуждая этиопатогенетические аспекты развития ОГН на примере стрептококка, важно выделить ряд механизмов, опосредованных иммунологическими процессами. Для ОПСГН доказана повреждающая роль иммунных комплексов, в состав которых входят специфические антитела к антигенам стрептококка [18]. Эти иммунные комплексы локализуются в стенке капилляров клубочков почек и активируются системой комплемента [6, 7]. Иммунная система может также активироваться стрептококковыми антигенами, которые связываются с различными структурами клубочка и действуют как «внедренные антигены» или путем трансформации в эндогенные антигены. При активации каскада комплемента образуются хемотаксический плазмоактивированный С5а-белок и медиаторы воспаления тромбоцитарного происхождения [8]. Различные виды цитокинов и другие иммунные факторы запускают воспалительный ответ, проявляющийся клеточной пролиферацией и отеком сосудистого пучка клубочка [6].

Принимая во внимание то, что при инфекционных заболеваниях регистрируется высокая частота

ОГН, клиницистам необходимо помнить об основных звеньях эпидемического процесса, отраженных в трудах автора теории общей эпидемиологии, академика Льва Васильевича Громашевского, который ввел понятия об источнике инфекции и движущих силах эпидемии [32]. Самым частым серотипом бета-гемолитического стрептококка группы А, ассоциированного с развитием нефрита вследствие носоглоточных инфекций, является 12-й тип, тогда как 49-й тип чаще выявляют во время вспышек ОПСГН, связанного с пиодермией на фоне стрептококкового импетиго (по большей части очаги образуются на туловище, верхних и нижних конечностях, лице), стрептококковой опрелости (поражается паховая область, межъягодичная складка, подмышечная зона и заушные складки), буллезного импетиго (воспаление преимущественно возникает на кистях рук, стопах и голени), стрептококковой эктимы (больше всего поражаются конечности и ягодицы) [33, 34]. Распространению стрептодермии способствует расчесывание зараженных участков и попадание на них воды и других объектов [33, 34]. Кроме того, стрептококки передаются через бытовые предметы, они попадают в человеческий организм через поврежденные участки кожи либо через пищевые продукты [33, 34]. Так, сыр, приготовленный из недоброкачественного молока, стал причиной вспышки ОГН в штате Нова-Серрана (Бразилия), а запрет продажи недоброкачественного сыра способствовал прекращению эпидемии заболевания [23]. Риск хронизации ОГН весьма высок у взрослых при инфицировании атипичными штаммами стрептококка [35]. Эпидемические вспышки тропической малярии также способствовали развитию ОГН [36]. ОГН, вызванный стрептококком, чаще развивается в зимние месяцы, спустя 10–12 дней после перенесенной инфекции (фарингит, ангина, скарлатина), острой вирусной контаминации дыхательных путей [1–3].

В реализации ОГН имеют значение предрасполагающие факторы, такие, как отягощенная наследственность в отношении инфекционно-аллергических заболеваний, повышенная семейная восприимчивость к стрептококковой инфекции, наличие у человека хронических очагов инфекции, гиповитаминоз, гельминтозы и др. [7]. Генетический анализ стрептококков, получаемых во время эпидемических вспышек ОГН, свидетельствует о быстрой и непредсказуемой изменчивости этого микроорганизма, в результате которой нефритогенные свойства приобретают все новые его штаммы [1, 18]. Так, китайскими учеными при анализе типирования 68 изолятов стрептококка группы А, связанных с вспышками ОГН у пациентов от 4-х до 17-ти лет в двух соседних провинциях Китая, было идентифицировано 11 различных emm-типов стрептококка группы А [37]. Анализ распределения emm-типов показал, что вспышки ОГН в этих двух

провинциях были вызваны стрептококком группы А emm 60.1 и emm 63.0 типов. Среди 68 изолятов стрептококка группы А 88,2% и 97,1% были устойчивы к эритромицину и тетрациклину, соответственно [37]. Это исследование, по сути, является первым сообщением о нефритогенном штамме М-63 стрептококка группы А [37].

В исследование Т. Abraham, et al. (2018) было включено 206 изолятов стрептококка группы А, выделенных из различных клинических образцов (стрептодермии, фарингиты, остеомиелит и т.д.) в период с ноября 2013 года по октябрь 2017 года [38]. В исследуемой популяции преобладали мужчины (62%), по сравнению с женщинами (38%). Установлено, что большинство резистентных к эритромицину изолятов (63%) принадлежали фенотипу iMLS, за которым следовал фенотип М (37%) [38]. В работе А. Muhtarova, et al. (2019), где исследовались 102 устойчивых к макролиду штамма стрептококка группы А, собранные в период 2014–2018 гг., наиболее распространенными типами были emm28 (22,55%), emm12 (17,65%) и emm4 (16,66%) [39]. В трансформации ОГН в хронические формы важную роль играет дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоцитов.

По данным С.И. Рябова с соавт. (2013), механизм развития гломерулярной патологии прежде всего должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов [40]. В настоящее время в качестве основного патогенетического механизма ОГН рассматривается отложение антигенов нефритогенных штаммов стрептококков в клубочках почек и связывание их с антителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и активацией системы комплемента [4, 18].

По современным данным, при ОГН нет непосредственного поражения почек инфекционным агентом, заболевание обусловлено иммунопатологической реакцией на возбудителя и его антигены. Именно поэтому при «классическом» течении ОГН первые признаки заболевания возникают через 1–3 нед после перенесенной стрептококковой или вирусной инфекции, в течение которых происходит sensibilization организма к антигенам микроорганизма [1, 3]. Проникнув через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, стрептококк вызывает развитие инфекционного процесса в носоглотке. В развитии воспаления и повреждения ткани существенную роль играют также изоферменты стрептококка, обладающие токсическими и антигенными свойствами, в частности, стрептолизины О и S, а также стрептокиназа, протеины, дезоксирибонуклеазы В (ДНКазы В) и др. [3]. В клеточной мембране стрептококка имеется М-протеин, обла-

дающий антигенными свойствами. Именно он повышает устойчивость стрептококка к фагоцитозу. Антигенная структура стрептококка группы А и кардиомиоцитов сходны, благодаря чему возникает иммунологическая реакция направленная как против компонентов стрептококка, так и против сарколеммы миокарда и гликопротеидов клапанного аппарата сердца [3, 6, 18]. Стрептолизины О и S способны лизировать ткань, что обуславливает фиксацию иммунных комплексов в органах. Так, при ОГН, возникающем в результате воздействия нефритогенных штаммов стрептококка группы А, продуцируются белки — эндострептолизины, имеющие выраженное сродство со структурами почечных клубочков [2, 3]. При попадании в кровоток эндострептолизины связываются с участками клубочков, что приводит к активации комплемента и формированию иммунных комплексов с последующим повреждением эндотелия капилляров клубочков [17, 18]. Наряду с этим, при ОГН происходит активация системы гемостаза и развитие локального внутрисосудистого свертывания с образованием микротромбоза в капиллярах клубочков [41]. По мере увеличения сроков заболевания начинает неуклонно увеличиваться число мезангиоцитов, вырабатывающих α -гладкомышечный актин [42]. Мезангий инфильтруется нейтрофилами и моноцитами, одновременно нейтрофилы способствуют продукции цитокинов, что усиливает приток других клеточных элементов в мезангиальную зону [25]. Повреждение клубочков при ОГН также реализуется нейраминидазой стрептококков, которые откладываются в неповрежденных клубочках и связываются с анти-IgG-антигенами, с последующим формированием иммунных комплексов, повреждающих почечную ткань [42]. В патогенезе ОГН при запуске механизмов пролиферации в почечных клубочках и активации С3-фракции комплемента установлена роль мембранных антигенов М-типа, эндотоксина D, эритрогенного экзотоксина В и токсинов β -гемолитического стрептококка [4, 6, 42, 43].

Одновременно происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит, в свою очередь, к задержке натрия и воды и вазоконстрикции почечных артериол [1, 17, 18]. Ангиотензин (АТ) II, оказывая мощное вазоконстрикторное, антинатрийуретическое действие, способствуют активному апоптозу гломерулярных клеток, в первую очередь мезангиоцитов и эндотелиоцитов [6, 8]. Т. Oda, et al. (2007), изучив результаты нефробиопсии, полученной через 1–31 день после начала заболевания, вызванного стрептококковой инфекцией, у 15 пациентов с ОГН выявили активный апоптоз гломерулярных клеток, в первую очередь мезангиоцитов и эндотелиоцитов [42]. С другой стороны, при ОГН активируется также апоптоз подоцитов в результате внутрипочечной гиперпродукции АТ II [1, 17, 18], что в свою оче-

редь приводит к потере подоцитов с последующей активацией механизмов эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки [44]. Подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты. Подоциты становятся подвижными, что приводит к их усиленному смыванию с базальной мембраны и развитию подоцитурии [43, 44]. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя формирование хронизации ОГН и развитие гломерулосклероза [45]. Кроме того, подоциты экспрессируют минералокортикоидные рецепторы, необходимые для связи с еще одним компонентом РААС — альдостероном, в результате чего риск хронизации ОГН увеличивается [46, 47]. Под воздействием АТ II подоциты продуцируют также и провоспалительные цитокины с последующим формированием нефросклероза [46]. Эти данные вполне могут объяснить достижение протеинурии нефротического уровня и быстрое снижение почечной функции при некоторых вариантах течения ОГН [1, 3, 19, 20].

Таким образом, под воздействием вышеуказанных патогенетических механизмов происходит прогрессирующее ухудшение функции почек со снижением клубочковой фильтрации, уменьшением экскреции соли и воды, что приводит к появлению отеков, АГ, анемии и симптомам энцефалопатии [8-10]. Согласно клиническим и практическим рекомендациям Научного общества нефрологов России (НОНР) морфологическая диагностика ОГН базируется на данных световой и электронной микроскопии, а также иммунофлуоресцентного исследования биоптата почек [17, 18, 48]. При световой микроскопии отмечается увеличение клубочков, сужение их просвета за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличение толщины мезангиального матрикса, большое число нейтрофильных лейкоцитов, сужение просвета капилляров клубочков [48, 49]. Для ОПСГН характерна картина эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита [47, 50]. При электронной микроскопии можно обнаружить субэпителиальные депозиты (иммунные комплексы) по типу «горбов». Формирование полулуний при ОГН считается прогностически неблагоприятным вариантом заболевания [49, 50]. При иммунофлуоресцентном исследовании типичным признаком является обнаружение гранулированных депозитов иммуноглобулина G и C3-комплемента в мезангии и стенках капилляров клубочков [49, 50]. Определена прямая корреляция между тяжестью гистологических изменений и клиническими проявлениями ОГН и, возможно, прогнозом [49, 50]. В целом, морфологическая картина при остром процессе оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, при котором прослеживается

несколько стадий — экссудативная, экссудативно-пролиферативная, пролиферативная и стадия остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько лет [51].

Клиническая картина

Традиционно при ОГН отмечается мочевого синдрома, отеки и АГ [1, 3]. Возникновение отеков при ОГН объясняется снижением скорости фильтрации в результате повреждения клубочков и задержкой натрия [52, 53]. Кроме того, развитие отеков при ОГН связано с изменением активности РААС [6, 7, 48] и повышением уровня предсердного натрийуретического пептида [1]. Предполагается, что при ОГН возникает усиление канальцевой реабсорбции воды и натрия в дистальном отделе нефрона вследствие выделения ряда эндотелиальных и мезангиальных факторов [2]. Интересно отметить, что эти сдвиги развиваются независимо от антидиуретического гормона и альдостерона [9]. Нередко при тяжелом течении ОГН наблюдается транзиторная олигурия [1]. Распространенные отеки наблюдаются чаще у детей, тогда как для взрослых они менее характерны [43]. Из-за отека паренхимы почек в 10-50% случаев у пациентов с ОГН отмечаются боли в поясничной области.

Одним из частых проявлений ОГН является подъем артериального давления (АД). Основными причинами развития АГ при ОГН являются увеличение объема циркулирующей крови, связанное с задержкой натрия и жидкости, а также повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [1, 2, 48]. Значительное повышение АД встречается более чем у 75% пациентов. АГ обычно наиболее выражена в разгар заболевания, а в период увеличения диуреза АД постепенно нормализуется [1, 54].

Клиническая симптоматология ОГН может быть различной, встречаются субклинические формы, протекающие с изолированными изменениями в моче [11, 55]. По современным данным, обнаружение в поле зрения трех и более эритроцитов, т.е. гематурия, считается обязательным признаком ОГН, примерно у 30-50% пациентов наблюдается макрогематурия, а у остальных — микрогематурия [13]. Важно отметить, что выявление более 70% измененных эритроцитов, как правило, указывает на клубочковое происхождение гематурии [3, 48]. Считается, что если вспышка стрептококковой А-инфекции вызвана нефритогенными штаммами, то ОГН заболевают 3–15% инфицированных, хотя среди окружающих заболевшего ОГН примерно у 50% обнаруживают признаки мочевого синдрома, т.е. они, вероятно, переносят малосимптомные (моносимптомные) варианты ОГН [1, 3]. В упомянутом исследовании M.Sharmin, et al. (2020) было показано, что у пациентов с ОГН гематурия и АГ

являются распространенными клиническими проявлениями [15].

Что касается протеинурии при ОГН, то она может быть различной степени выраженности. У взрослых возможно выявление протеинурии нефротического уровня [1]. На ранней стадии ОГН в сыворотке крови выявляется повышенный уровень иммунных комплексов и низкий уровень С3 при нормальных значениях С1, С2, С4 фракций компонентов [18]. Это подтверждает преобладающее влияние альтернативных путей активации системы комплемента, поэтому снижение уровня С3-комплемента происходит на фоне нормальных значений уровня С4 и признается характерным для ОГН, вызванного стрептококками. Снижение содержания С3 при ОГН регистрируется более чем в 90% случаев [56, 57], хотя сниженный уровень его сам по себе не является патогномоничным для ОПИГН [57]. Снижение уровня С3-комплемента возникает даже на несколько дней раньше развития ОГН и сохраняется в течение 4–8 недель [13]. Нужно отметить, что в ряде случаев у пациентов снижаются также уровни С4 и С2 фракции компонентов, что свидетельствует об активации комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути [57]. Поэтому именно одновременная оценка уровня С3 и С4 фракций компонентов сыворотки крови повышает их диагностическую ценность [13]. Течение ОГН зависит от особенностей системных иммунопатологических реакций. Установлено, что наличие аутоантител к фракции С1q комплемента в сочетании со снижением уровня фракций С1q и С3 в сыворотке крови ассоциировано с достоверно более высокой протеинурией, азотемией, а также большей частотой олигурии, АГ и затянувшимся течением заболевания [58]. Роль серологических изменений и активности оболочечных антигенов стрептококка при стрептодермиях детально изложены в публикации T.Parks, et al. (2015) [59]. В частности, при ОГН повышение титров антистрептококковых антител в сыворотке является одним из критериев, свидетельствующих о недавно перенесенной инфекции [60]. Между тем, при кожной стрептококковой инфекции титр антистрептолизина-О часто не повышается из-за того, что липиды кожи препятствуют попаданию стрептолизина в системный кровоток [61]. Увеличение концентрации анти-ДНКазы отмечается при ОГН, возникшем в результате стрептококкового фарингита и пиодермии [58]. Уместно отметить, что в различных географических зонах и у различных пациентов за развитие ОГН могут быть ответственны разные антигены стрептококка [25]. Следовательно, информативность серологических тестов при ОГН, вызванным стрептококком, будет различаться в зависимости от региона и степени урбанизации населения [3, 6].

В клинической практике при отсутствии положительной динамики, сохранении гематурии и/или

АГ более четырех недель, отсутствии документального подтверждения предшествующей стрептококковой инфекции необходимо ОГН дифференцировать с IgA связанной нефропатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, вторичными гломерулонефритами, геморрагическими васкулитами и др. [1, 3, 17, 18]. При типичных клинико-лабораторных проявлениях и подтверждении перенесенной стрептококковой инфекции диагноз ОГН в большинстве случаев не вызывает сомнений.

Лечение

Обсуждая вопросы терапии пациентов с ОГН, Н.А. Мухин с соавт. (2015) отмечают, что назначение антибактериальных препаратов при отсутствии очагов активной инфекции, использование пентоксифиллина, а также профилактическая тонзиллэктомия, при отсутствии очевидности пользы их применения, часто сопровождаются большим количеством нежелательных явлений [4]. Поэтому именно учет особенностей течения заболевания и симптомов, преобладающих в клинической картине, должны лежать в основе выбора метода лечения ОГН [1]. Начало антибиотикотерапии ОПСГН способствует улучшению основных последствий заболевания (т.е. отека, гипертонии, гиперкалиемии и нарушений почечного клиренса). Как упоминалось ранее, эти последствия присутствуют на ранних этапах заболевания и имеют тенденцию быть кратковременными, но могут различаться по интенсивности, поэтому пациентам могут потребоваться частые (ежедневные или через день) повторные оценки клинико-лабораторных данных для их мониторинга.

Незамедлительное обращение к нефрологу оправдано у пациентов, у которых уровень креатинина повышен на 50% по сравнению с нормой или продолжает увеличиваться, у которых артериальное давление (АД) выше 99-го перцентиля по возрасту и росту, или у которых есть сопутствующая цереброваскулярная патология. В острый период заболевания необходимы постельный режим, покой. Расширение режима проводят по мере исчезновения отеков, коррекции АГ [60]. Своевременная антибактериальная терапия стрептококковой инфекции может помочь уменьшить развитие нефрита и предотвратить распространение инфекции. В развивающихся странах, где ОПСГН является более распространенным, профилактическое применение антибиотиков у лиц из группы риска эффективно сдерживало распространение нефритогенных штаммов стрептококка в периоды эндемии и эпидемии [60]. Имеются сообщения о случаях успешного лечения ОПИГН только антибактериальными препаратами [62, 63]. Хотя раннее лечение антибиотиками теоретически уменьшает

общее время воздействия стрептококкового антигена, а в последующем и иммунологического ответа, не было доказано, что оно предотвращает развитие ОПСГН. Кокрановский обзор, охвативший 17 исследований, посвященных оценке эффективности лечения стрептококкового тонзиллофарингита и предупреждения осложнений, включая ОПСГН, показал благоприятный эффект антибиотикотерапии, однако количество случаев развития было слишком малым, чтобы эта взаимосвязь была статистически значимой [64]. Аналогичным образом в исследованиях, сравнивающих эффективность различных цефалоспоринов (данные 5-дневного курса) по сравнению с традиционным 10-дневным курсом пенициллина, не было выявлено различий в частоте развития ОПСГН. Таким образом, нет очевидных фактов, свидетельствующих о том, что своевременная антибактериальная терапия стрептококковой инфекции имеет решающее значение для предупреждения развития ОПСГН [60].

Поскольку отеки и АГ при ОПИГН имеют общее происхождение, их начальное лечение должно включать в некоторой степени ограничение потребления жидкости и натрия наряду с усилением диуреза. Тиазидные диуретики могут быть эффективными препаратами первого ряда, тогда как петлевые диуретики следует рассматривать у пациентов с более значительными отеками или, в некоторой степени, снижением почечной функции, чтобы обеспечить эффективность действия, поскольку тиазиды не так эффективны, когда клубочковая фильтрация составляет менее 30 мл/мин, но следует избегать использования калийсберегающих диуретиков из-за существующего риска гиперкалиемии при ОПСГН. Терапия петлевыми диуретиками более эффективно снижает АД, чем другие антигипертензивные средства [17, 48]. Если необходим более жесткий контроль АД, то возможно рассмотреть добавление блокаторов кальциевых каналов или β -блокаторов. Использование блокаторов кальциевых каналов может сопровождаться задержкой жидкости и развитием отеков, следовательно, эти препараты не должны быть единственными используемыми средствами, вероятно, они будут эффективными при использовании в комбинации с диуретиками. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II часто рассматриваются с осторожностью при ОПСГН. Теоретически, они могут быть не столь эффективны при перегрузке жидкостью, потому что у этих пациентов низкий уровень ренина и альдостерона в сыворотке крови. Однако внутрипочечные уровни ренина, вероятно, будут повышены у пациентов со сниженной клубочковой капиллярной перфузией. Исследования показали, что у пациентов, получавших иАПФ, лучше удавалось контролировать АД и предупреждать развитие кардиальных осложнений, чем при применении других антигипертензивных средств, включая пет-

левые диуретики [48]. Тем не менее, озабоченность возможным ухудшением клубочковой фильтрации и развитием гиперкалиемии при использовании этих препаратов требует тщательного контроля за клинико-лабораторными данными пациентов. Следовательно, тиазидные и/или петлевые диуретики остаются основой для контроля АД при ОПСГН. Гиперкалиемия, как правило, может контролироваться путем ограничения потребления пищи в краткосрочной перспективе, наряду с использованием диуретиков. Можно рассматривать калийсвязывающие обменные смолы, такие как полистирол натрия, но они являются источником повышения натриевой нагрузки в организме пациента. Неконтролируемая гиперкалиемия, объемная перегрузка левого желудочка, быстрое нарастание креатинина крови — всё это является показаниями к проведению ГД.

По рекомендациям НОНР пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при сохраняющемся более двух недель нефротическом синдроме (НС), стабильно повышенном уровне креатинина (без тенденции к дальнейшему нарастанию и нормализации) и при невозможности проведения нефробиопсии [48]. Имеются несколько сообщений об успешном лечении резистентных случаев ОПСГН благодаря ГКС без рецидива инфекции [59, 61]. Для пациентов, у которых симптомы достаточно выражены и имеются показания к нефробиопсии, можно обсуждать назначение высоких доз ГКС внутривенно, особенно если имеются гистологические свидетельства, указывающие на выраженную степень острого воспаления. Проведение терапии с использованием сверхвысоких доз ГКС показано при выявлении более 30% полулуний в нефробиоптате и/или быстро прогрессирующем гломерулонефрите [48]. Тем не менее, нет никаких доказательств того, что иммуносупрессия ГКС полезна при лечении ОГН даже в более тяжелых случаях. Есть несколько сообщений об успешном лечении резистентных случаев ОПСГН ГКС без рецидива инфекции [59, 61]. Роль стероидов у этих пациентов может быть объяснена патогенетическими особенностями ОПСГН, которые включают взаимодействие иммунной системы хозяина с бактериальным антигеном. Преимущества использования ГКС с точки зрения воздействия на качество жизни и снижения риска терапии ГД могут считаться значительными, если у пациента имелись НС и тенденция к снижению почечной функции [48].

Прогноз

Касаясь вопросов прогноза ОПСГН, следует отметить, что, несмотря на ограниченные возможности лечения заболевания, общий прогноз при этом заболевании довольно благоприятный. Перегрузка объемом организма и развитие отеков разреша-

ются быстро, обычно в течение 10 дней, а уровень креатинина в сыворотке возвращается к исходному уровню в течение 3-4 недель. Любая ассоциированная протеинурия часто имеет тенденцию нивелироваться до полного исчезновения вскоре после этого, тогда как микроскопическая гематурия может сохраняться от нескольких месяцев до нескольких лет. Рецидивы ОПСГН встречаются крайне редко, хотя были случаи, когда это происходило, главным образом у лиц с кожной формой стрептококковой инфекции с разными нефритогенными штаммами. Показатели смертности, связанные с ОПСГН, варьируют от 0,02 до 0,4 случаев на 100 тыс. населения по сообщениям из развивающихся стран, в то время как смертельные случаи в развитых странах крайне редки. Причинами смертности у этих пациентов, как правило, являются осложнения, связанные с перегрузкой объемом с развитием сердечной недостаточности [64].

Долгосрочные результаты прогноза ОПСГН первоначально были отмечены как удовлетворительные с очень небольшой долей пациентов с какими-либо постоянными последствиями в течение 5-10 лет. Тем не менее, в течение последнего десятилетия, были изучены результаты десятилетнего прогностического наблюдения с несколько иными результатами. Сохраняющаяся гематурия или протеинурия, были выявлены у 5-20% пациентов с ОПСГН. АГ наблюдалась у 3% пациентов, азотемия отмечалась менее чем в 1% случаев. Считается, что отсутствие динамики уровня фракций С3 и С4 комплемента, признаки НС и результаты биопсии с преобладанием полулуний в нефробиоптате — все это предикторы неблагоприятного долгосрочного прогноза [64].

Заключение

В настоящее время многое в патогенезе ОГН остается не вполне ясным, так как неуклонно увеличивается количество инфекционных возбудителей, расширяется спектр сенсибилизации организма, частота введения вакцин и сывороток, что может приводить к развитию заболевания. Наличие латентного периода между стрептококковой инфекцией и развитием ОГН является отличительной чертой ОПСГН, причем этот период длится от 1 до 2 недель с носоглоточной или от 2 до 6 недель с кожной локализацией нефритогенных штаммов стрептококка. Исследование уровня С3 и С4 фракций комплемента может быть полезным в диагностике стрептококковой этиологии ОГН. Наиболее эффективным средством лечения АГ и отеков при ОПСГН являются петлевые или тиазидные диуретики, которые также могут снижать гиперкалиемию. ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ II рассматриваются в качестве эффективных средств в контроле АД, но могут приводить к гиперкалиемии и временно ухудшают восстановление функ-

ции почек. Несмотря на благоприятный прогноз ОГН, его ухудшение наблюдается при снижении С3 комплемента, наличии признаков НС и преобладании полулуний в нефробиоптате.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией
И.Т. Муркамилов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

И.С. Сабиров (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): разработка концепции и дизайна

В.В. Фомин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Ж.А. Муркамилова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор и анализ первичных клинических данных

К.А. Айтбаев (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): разработка концепции и дизайна

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

I.T. Murkamilov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

I.S. Sabirov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): concept and design development

V.V. Fomin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Zh.A. Murkamilova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection and analysis of primary clinical data

K.A. Aitbaev (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): concept and design development

Список литературы / References:

1. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. Терапевтический архив. 2015;87(6): 4-9. doi: 10.17116/terarkh20158764-9.
Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Acute glomerulonephritis in the XXI century. Therapeutic Archive. 2015;87(6):4-9. doi: 10.17116/terarkh20158764-9 [in Russian].
2. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Острый гломерулонефрит, и не только, в XXI веке. Нефрология. 2015;19(6):14-9.
Shulutko B.I., Makarenko S.V. Acute glomerulonephritis, and not only in the xxi century. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015;19(6):14-9. [in Russian].
3. Kupin W.L. Viral-Associated GN: Hepatitis B and other viral infections. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(9):1529-33. doi: 10.2215/CJN.09180816.
4. Prasad N., Novak J.E., Patel M.R. Kidney diseases associated with parvovirus B19, hanta, Ebola, and dengue virus infection: a brief review. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(3):207-19. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006.
5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Абу-Асба Н. Этиология острого гломерулонефрита. Нефрология. 1999;3(4):7-16. http doi: 10.24884/1561-6274-1999-3-4-7-16.
Ryabov S.I., Rakityanskaya I.A., Abo-Asba N. Etiology of acute glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg). 1999;3(4):7-16. doi: 10.24884/1561-6274-1999-3-4-7-16 [in Russian].

6. Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007;688 с. Nephrology. Textbook for postgraduate education, ed. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-Media. 2007; 688 p. [in Russian].
7. Хасабов Н.Н., Малкох А.В. Современные представления о гломерулонефритах. В кн.: Нефрология детского возраста (под ред. В.А. Таболина и др.). М.: ИД Медпрактика-М. 2005; 306–90. Khasabov N.N., Malkoch A.V. Modern ideas about glomerulonephritis. In the book: Nephrology of childhood (under the editorship of V.A. Tabolin and others). M.: Publishing House Medpraktika-M. 2005; 306–90. [in Russian].
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология. СПб: Сотис. 1997; 712 с. Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology. St. Petersburg: Sotis. 1997; 712 p. [in Russian].
9. Floege J., Barbour S.J., Catran D.C. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2019;95(2):268–80. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018.
10. Volovăţ C., Cărunţu I., Costin C. et al. Changes in the histological spectrum of glomerular diseases in the past 16 years in the North-Eastern region of Romania. *BMC nephrology*. 2013; 14(1):148. doi: 10.1186/1471-2369-14-148.
11. Wetmore J.B., Guo H., Liu J. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney international*. 2016; 90(4):853–60. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.026.
12. Ralph A.P., Carapetis J.R. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 368: 1–27. doi: 10.1007/82_2012_280.
13. Каган М.Ю. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(1):25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497
Kagan M.Yu. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(1):25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497 [in Russian].
14. Bhalla K., Gupta A., Nanda S. et al. Epidemiology and clinical outcomes of acute glomerulonephritis in a teaching hospital in North India. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(3): 934–37. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_57_19
15. Sharmin M., Chowdhury A.M., Ali M.A. et al. Clinical Profile and Immediate Outcome of Children Admitted With Acute Glomerulonephritis in Pediatrics Department of A Tertiary Level Hospital. *Mymensingh Med J*. 2020; 29(1): 5–15.
16. Bullen A., Shah M.M. De novo postinfectious glomerulonephritis secondary to nephritogenic streptococci as the cause of transplant acute kidney injury: A case report and review of the literature? *Case Rep Transplant*. 2018;2018:2695178 doi: 10.1155/2018/2695178.
17. Catran D.C., Feehally J., Cook H.T. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):139–274. doi: 10.1038/kisup.2012.9
18. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). Нефрология. 2015; 19(6): 73–82. Shilov E.M., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva J.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(6): 73–82. [in Russian].
19. Vitaliti G., Falsaperla R., Giunta L. et al. Acute glomerulonephritis in a child with Chlamydia pneumoniae infection: a case report. *Case Rep Med*. 2013; 2013:570921. doi: 10.1155/2013/570921.
20. Kanodia K.V., Vanikar A.V., Kute V.B., et al. Plasmodium vivax malaria associated with acute post infectious glomerulonephritis. *Renal failure*. 2013; 35(7):1024–26. doi: 10.3109/0886022X.2013.810119.
21. Stetson C.A., Rammelkamp C.H., Krause R.M. et al. Epidemic acute nephritis: studies on etiology, natural history and prevention. *Medicine (Baltimore)*. 1955; 34(4): 431–50.
22. Anthony B.F., Kaplan E.L., Wannamaker L.W. et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest*. 1969; 48(9): 1697–1704. doi: 10.1172/JCI106135.
23. Baiter S., Baiter S., Benin A. et al. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *The Lancet*. 2000; 35(9217): 1776–80. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02265-0.
24. Edwards P.R., Broh-Kahn R. A Note on the Hydrolysis of Sodium Hippurate by the Hemolytic Streptococci. *Journal of bacteriology*. 1934;27(5):535–38. PMID: 16559718.
25. Rodríguez-Iturbe B., Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int*. 2007;71(11):1094–1104. doi: 10.1038/sj.ki.5002169.
26. Jankauskiene A., Pundziene B., Vitkevicius R. Postinfectious glomerulonephritis in children in Lithuania during 1995–2004: prevalence and clinical features. *Medicina (Kaunas)*. 2007; 43:16–22. PMID: 17551271.
27. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(1):21–32. doi: 10.1097/md.0b013e318161b0fc.
28. Kersnik Levart T. Post-vaccine glomerulonephritis in an infant with hereditary C2 complement deficiency: case study. *Croatian medical journal*. 2013;54(6):569–73. doi: 10.3325/cmj.2013.54.569.
29. Martire B., Azzari C., Badolato R. et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018; 36(24): 3541–3554. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061.
30. Fiorentino M., Bolignano D., Tesar V. et al. ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in 2015—from epidemiology to evidence-based indications. *American Journal of Nephrology*. 2016; 43(1):1–19. doi: 10.1159/000444026.
31. Goździk M., Płuciennik A., Zawiasa-Bryszewska A. et al. Acute Kidney Injury Following Exposure to Calcineurin Inhibitors in a Patient with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Drug safety-case reports*. 2019;6(1):9. doi: 10.1007/s40800-019-0103-x.
32. Мамедов М.К. Учение об эпидемическом процессе, как идеологическая основа развития эпидемиологии инфекционно-паразитарных болезней. Биомедицина (Баку). 2012;2:25–36. Mamedov M.K. The doctrine of the epidemic process as an ideological basis for the development of the epidemiology of infectious and parasitic diseases. *Biomedicine (Baku)*. 2012;2:25–36. [in Russian].
33. Stevens D.L., Bryant A.E. Impetigo, erysipelas and cellulitis. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424> (date of the application: 05.02.2020).
34. Bessa G. Bacterial Infections. *Dermatology in Public Health Environments*. Springer, Cham. 2018; 157–72. doi: 10.1007/978-3-319-33919-1_9.

35. Pinto S.W., Sesso R., Vasconcelos E. et al. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am.J. Kidney Dis.* 2001;38(2):249–55. doi: 10.1053/ajkd.2001.26083.
36. Sesso R., Pinto S.W. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol. Dial Transplant.* 2005;20(9):1808–12. doi: 10.1093/ndt/gfh904.
37. Zheng M.H., Jiao Z.Q., Zhang L.J. et al. Genetic analysis of group A streptococcus isolates recovered during acute glomerulonephritis outbreaks in Guizhou Province of China. *J Clin Microbiol.* 2009;47(3):715–20. doi: 10.1128/jcm.00747-08.
38. Abraham T., Sistla S. Trends in antimicrobial resistance patterns of Group A streptococci, molecular basis and implications. *Indian journal of medical microbiology.* 2018;36(2):186. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_18_107.
39. Muhtarova A., Mihova K., Markovska R. et al. Molecular emm typing of Bulgarian macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica.* 2019;1-4. doi: 10.1556/030.66.2019.033.
40. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. СПб.: СпецЛит. 2013; 767 с.
Ryabov S.I., Rakityanskaya I.A. Nephrology: a guide for doctors: in 2 volumes. SPb.: SpetsLit. 2013; 767 p. [in Russian].
41. Малкоч А.В., Николаев А.Ю., Филатова Н.Н. Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломеруло-нефрит. *Лечащий врач.* 2017; 1: 44-8. ISSN: 1560-5175.
Malkoch A.V., Nikolaev A.Yu., Filatova N.N. Acute post-streptococcal (post-infectious) glomerulonephritis. *Lechaschii Vrach.* 2017; 1: 44-8. [in Russian]. ISSN: 1560-5175.
42. Oda T., Yoshizawa N., Yamakami K. et al. Significance of glomerular cell apoptosis in the resolution of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(3): 740-48. doi: 10.1093/ndt/gfl712
43. Yoshizawa N., Oshima S., Sagel I. et al. Role of a streptococcal antigen in the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease. *J.Immunol.* 1992;148(10):3110-6.
44. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия — фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология.* 2015;19(2):33-44.
Bobkova I.N., Shestakova M.V., Schukina A.A. Diabetic nephropathy — focus on podocytes damage. *Nephrology.* 2015;19(2):33-44. [in Russian].
45. Gadau J., Peters H., Kastner C. et al. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2009;75(7):699-710. doi: 10.1038/ki.2008.649.
46. Torban E., Braun F., Wanner N. et al. From podocyte biology to novel cures for glomerular disease. *Kidney international.* 2019;96(4):850-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.015.
47. Viera N., Pedreanez A., Rincon J. et al. Streptococcal zymogen type B induces angiotensin II in mesangial cells and leukocytes. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(5):1005-11. doi: 10.1007/s00467-008-1105-6.
48. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Камышева Е.С. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение острого пост-стрептококкового гломерулонефрита» Москва. 2014; 16 с.
Shilov E.M., Bobkova I.N., Kamysheva E.S. et al. Clinical recommendations «Diagnosis and treatment of acute post-streptococcal glomerulonephritis» Moscow. 2014; 16 p. [in Russian].
49. Haider D.G., Friedl A., Peric S. et al. Kidney biopsy in patients with glomerulonephritis: is the earlier the better? *BMC nephrology.* 2012;13(1):34. doi: 10.1186/1471-2369-13-34
50. Gashti C.N., Baxi P.V., Whittier W.L. et al. The Renal Biopsy in Chronic Kidney Disease. *Chronic Renal Disease.* Academic Press. 2020;1207-22. doi: 10.1016/B978-0-12-815876-0.00073-5.
51. Pezeshki Rad M., Taghavi M., Hashemi J. et al. Renal biopsy in glomerulonephritis. *Rev Clin Med.* 2014; 1(2):71-4. doi: 10.17463/RCM.2014.02.007.
52. Sievers L.K., Eckardt K.U. Molecular mechanisms of kidney injury and repair in arterial hypertension. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(9):2138. doi: 10.3390/ijms20092138.
53. Eng D.G., Kaverina N.V., Schneider R.R. et al. Detection of renin lineage cell transdifferentiation to podocytes in the kidney glomerulus with dual lineage tracing. *Kidney international.* 2018;93(5):1240-6. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.014.
54. Тирикова О.В., Филатова И.А. Гломерулонефриты: учебное пособие. Под ред. Н.М. Козловой; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Кафедра факультетской терапии. Иркутск: ИГМУ. 2017; 44с.
Tirikova O.V., Filatova I.A. Glomerulonephritis: a training manual. Ed.N. M. Kozlova; FSBEI IN IGMU of the Ministry of Health of Russia. Department of Faculty Therapy. Irkutsk: IGMU. 2017; 44 p. [in Russian].
55. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews.* 2000;13(3):470-511. doi: 10.1128/CMR.13.3.470.
56. Sanjad S., Tolaymat A., Whitworth J. et al. Acute glomerulonephritis in children: a review of 153 cases. *South Med J.* 1977;70(10):1202-6. doi: 10.1097/00007611-197710000-00015
57. Lange K., Azadegan A.A., Seligson G. et al. Asymptomatic post streptococcal glomerulonephritis in relatives of patients with symptomatic glomerulonephritis. *Diagnostic value of endostreptococcal antibodies.* *Child Nephrol Urol.* 1988;9(1-2):11-5.
58. Pan C.G., Avner E.D. Acute post streptococcal glomerulonephritis. In: Nelson's textbook of pediatrics. Ed. Kliegman R.M., Stanton B.M., St. Geme J., Schor N., Behrman R.E. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015;2498–501
59. Parks T., Smeesters P.R., Curtis N. et al. ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):845–9. doi: 10.1007/s10096-014-2303-8
60. Blyth C.C., Robertson P.W., Rosenberg A.R. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(6):446-50 doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01109.x
61. Paula J.S., Cruz A.A. V., Akaishi P.M., Burman T. Acute hypocomplementemic post-infectious glomerulonephritis as a complication of sinus-related orbital cellulitis: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):579-80. doi: 10.1590/S0004-27492008000400021
62. Eison T.M., Ault B.H., Jones D.P. et al. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:165–80. doi: /10.1007/s00467-010-1554-6.
63. René G. Van De Voorde III. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatrics in review.* 2015;36(1):3-12. doi: 10.1542/ pir.36-1-3
64. Van Driel M.L., De Sutter A.I., Keber N. et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4):CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.