



МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

**С. Боровой,
2011**

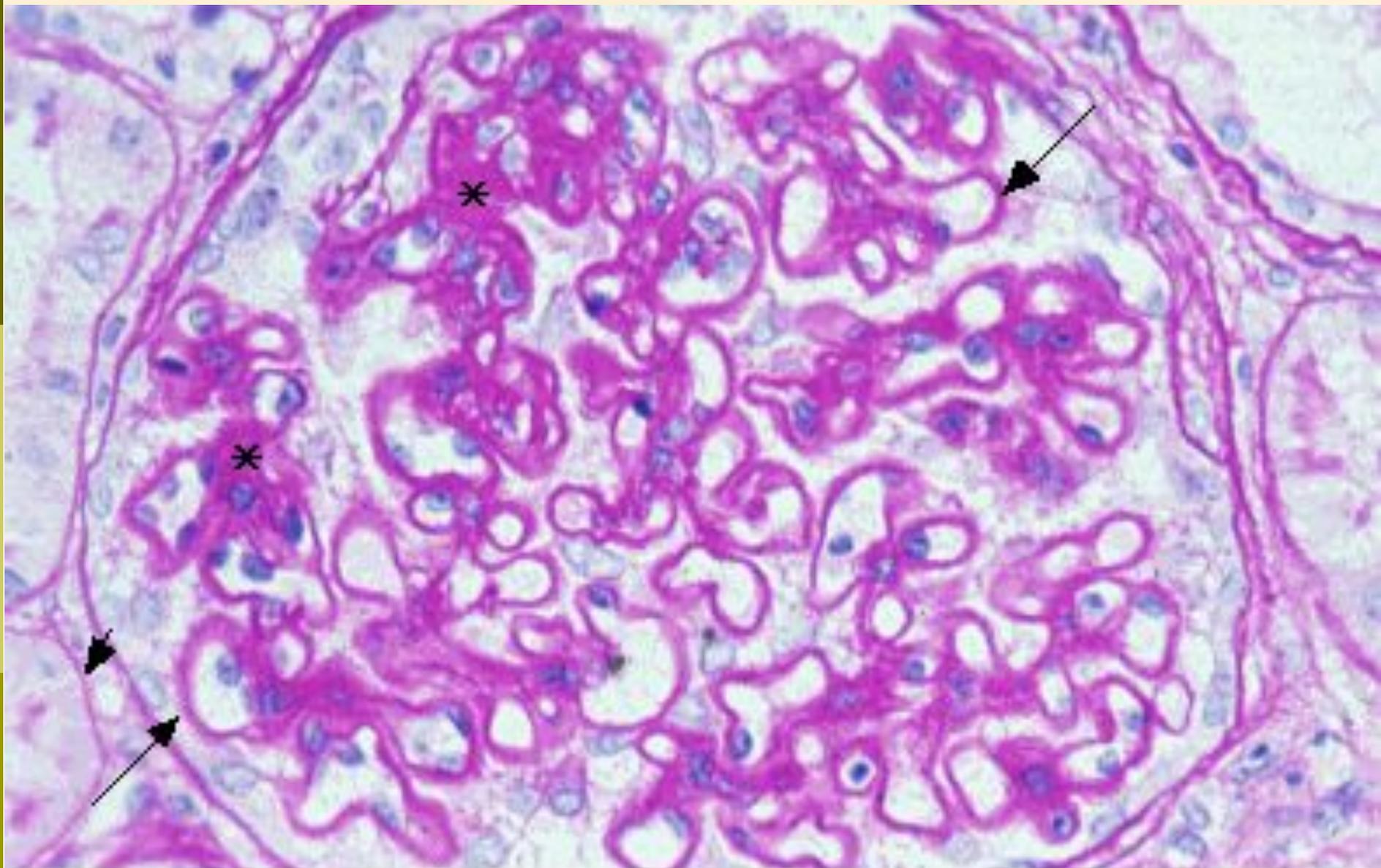
Больной М., 42 лет, обратился к врачу из-за внезапно развившихся отеков. Раньше считал себя здоровым, каких-либо анамнестических указаний на болезнь почек не было.

При осмотре: массивные отеки ног и поясницы. Одышки нет. АД 135/80.

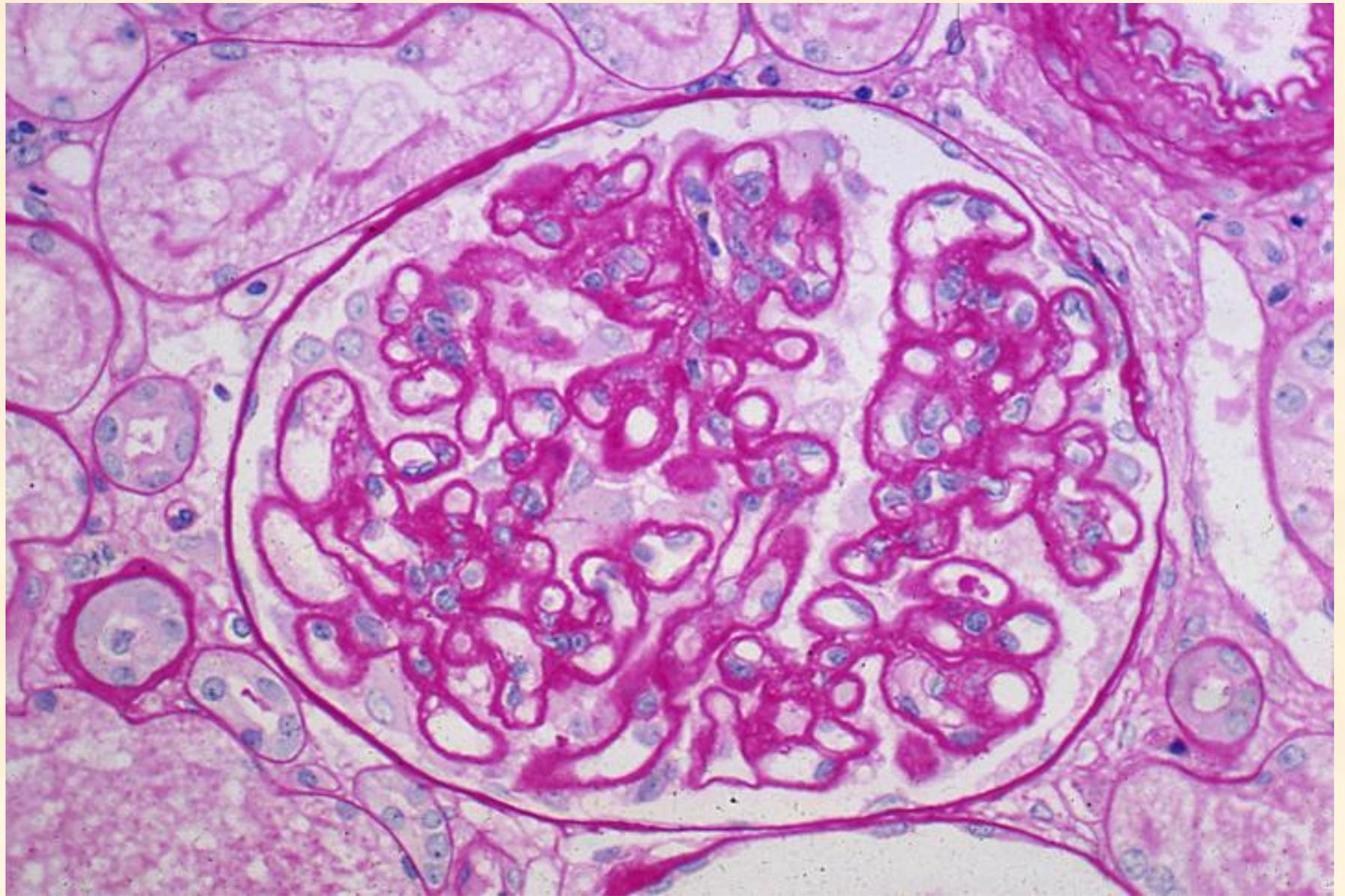
Лабораторные данные: креатинин сыворотки крови 0,11 ммоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л, общий белок 49 г/л, альбумин 17 г/л.

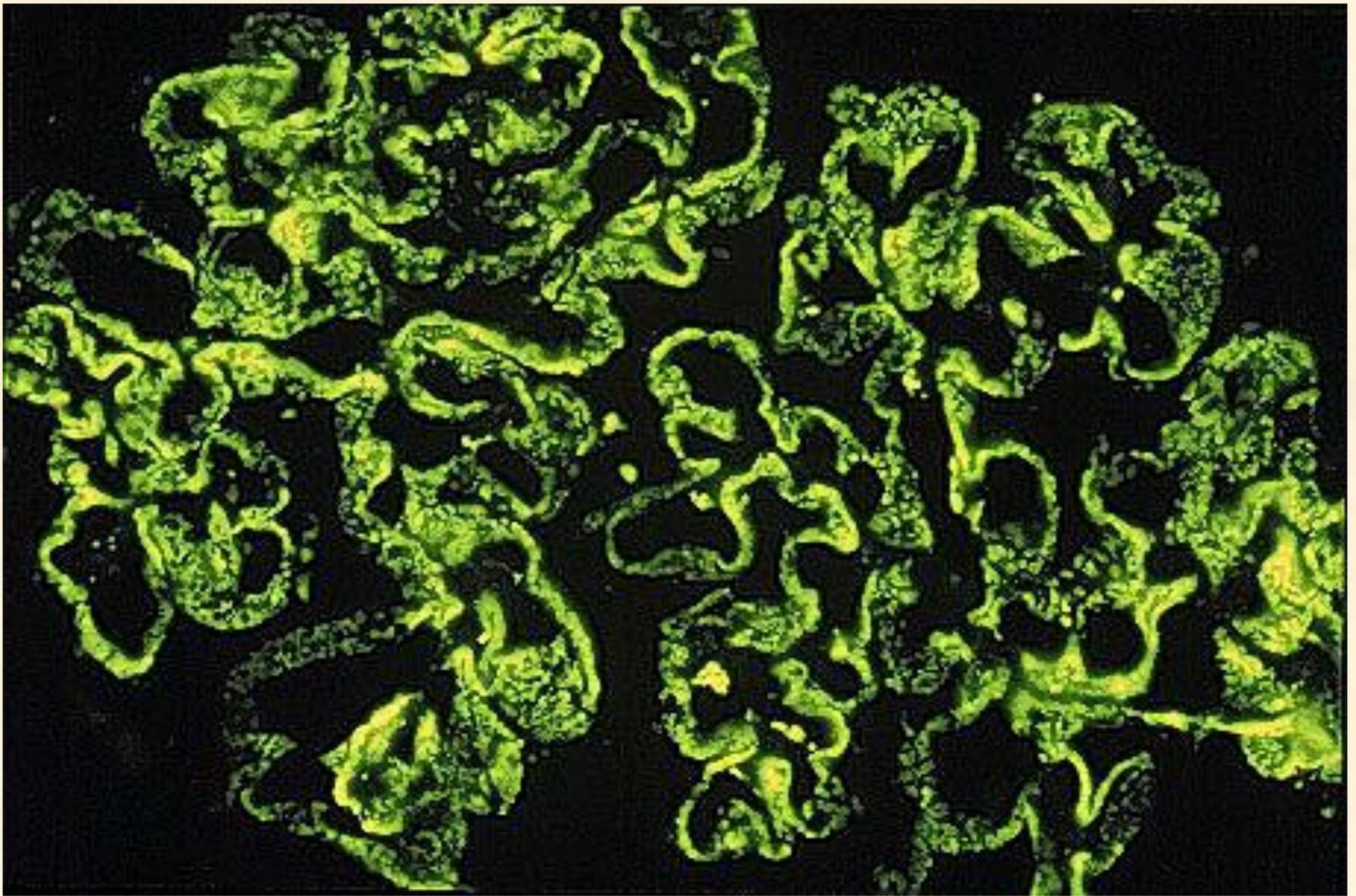
Протеинурия 6,8 г/л. Осадок мочи: эритроцитов 1-3 в п. зр., лейкоцитов 4-6 в п. зр., редкие гиалиновые цилиндры, овальные жировые тельца.

Диагноз: Мембранозная нефропатия, нефротический синдром при сохраненной функции почек.

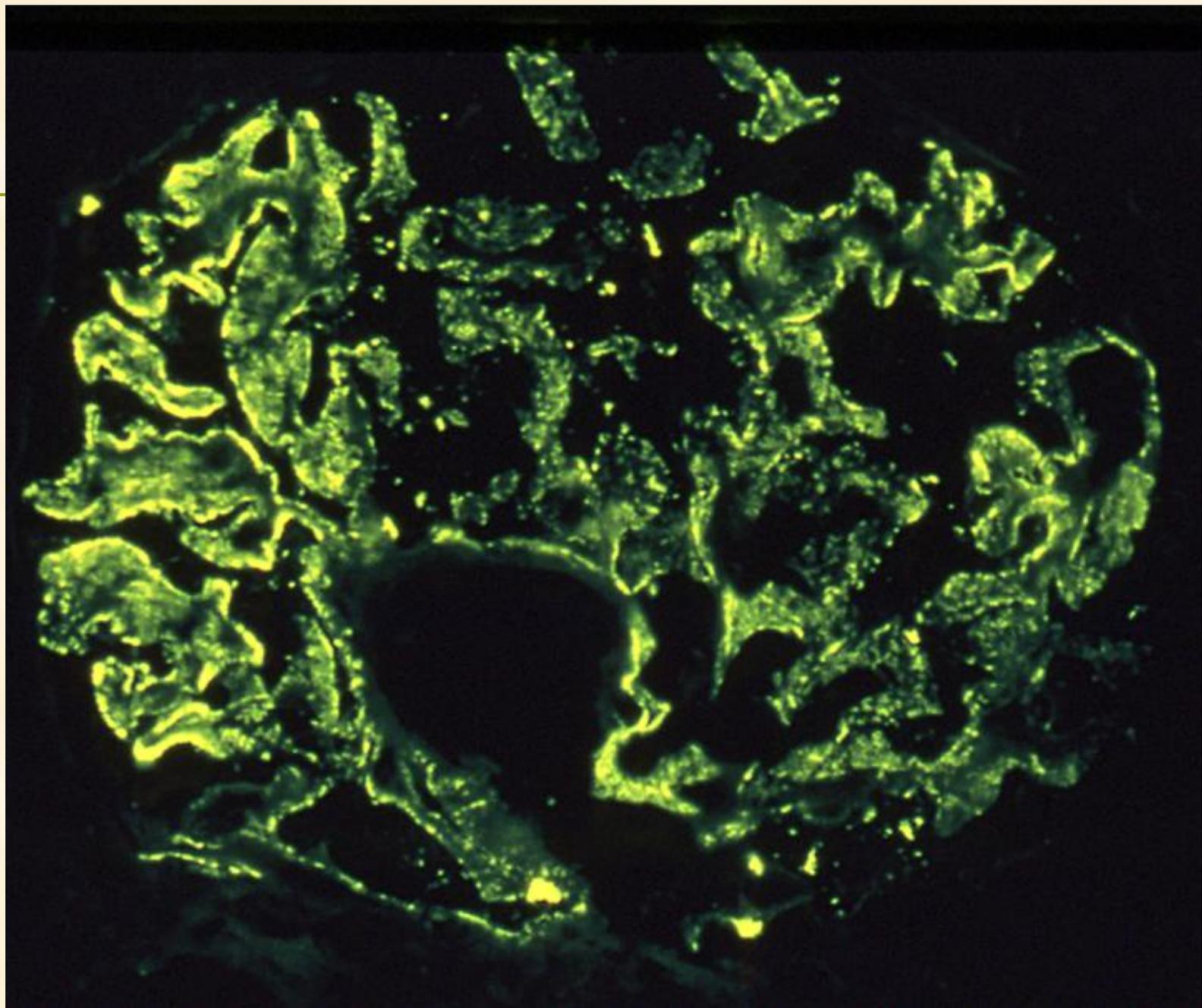


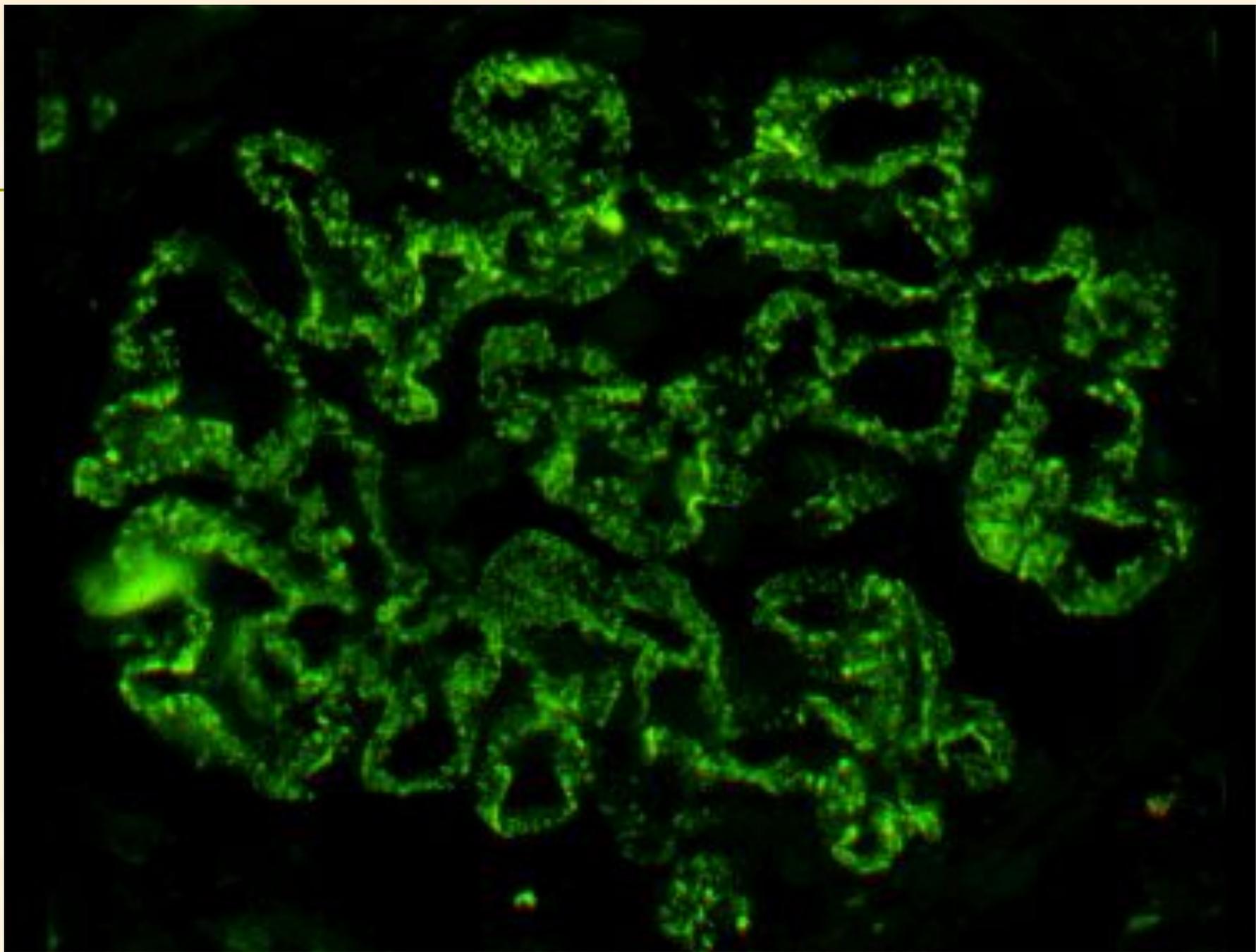
PAS – явное утолщение ГБМ и небольшое расширение мезангиального матрикса без гиперклеточности. Утолщение ГБМ очевидно путем сравнения ее с канальцевой базальной мембраной.





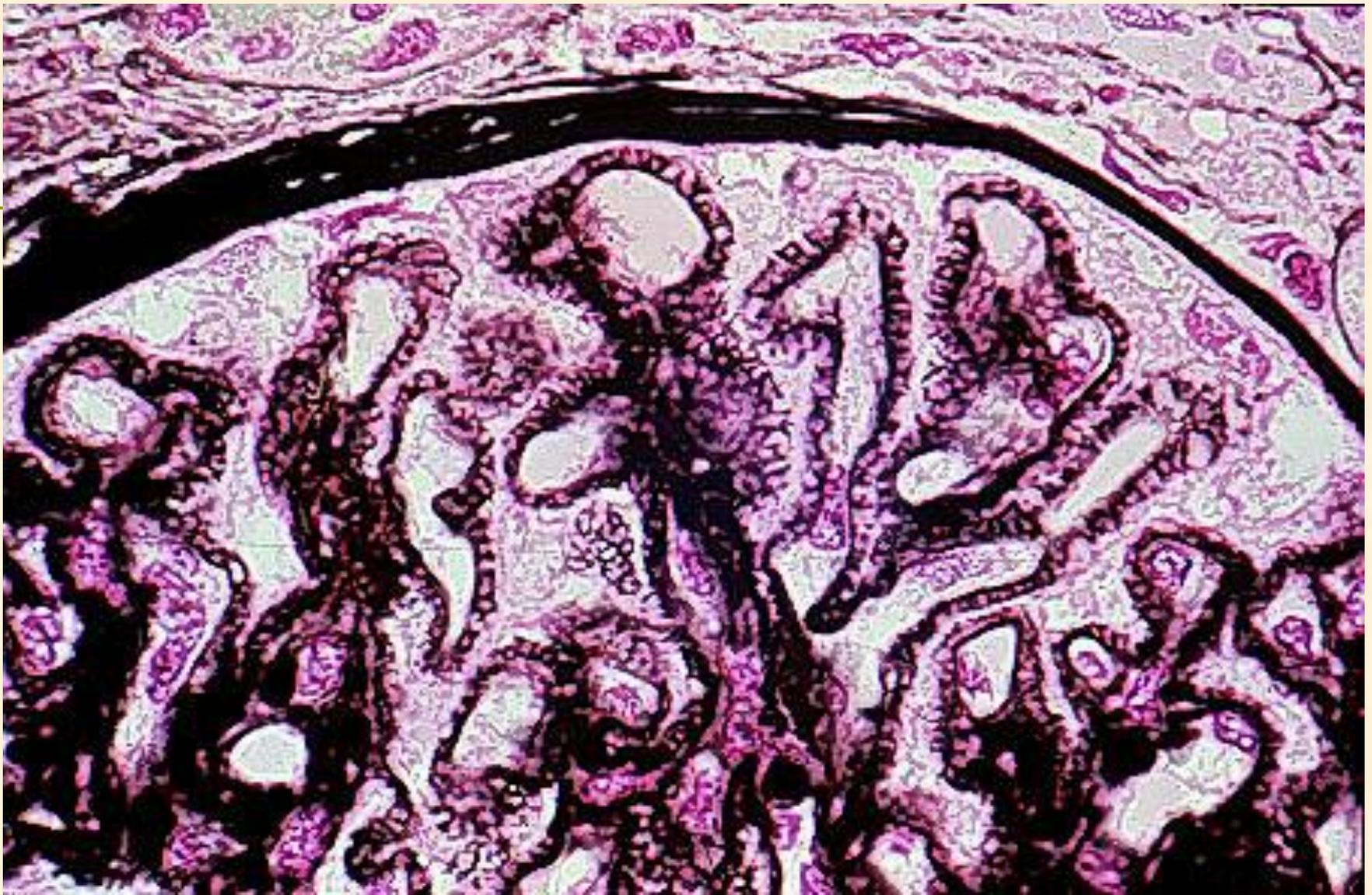
Анти-ГБМ иммунофлуоресценция обнаруживает зернистые депозиты вдоль ГБМ. Дискретная природа депозитов хорошо видна на тангенциальных срезах ГБМ.



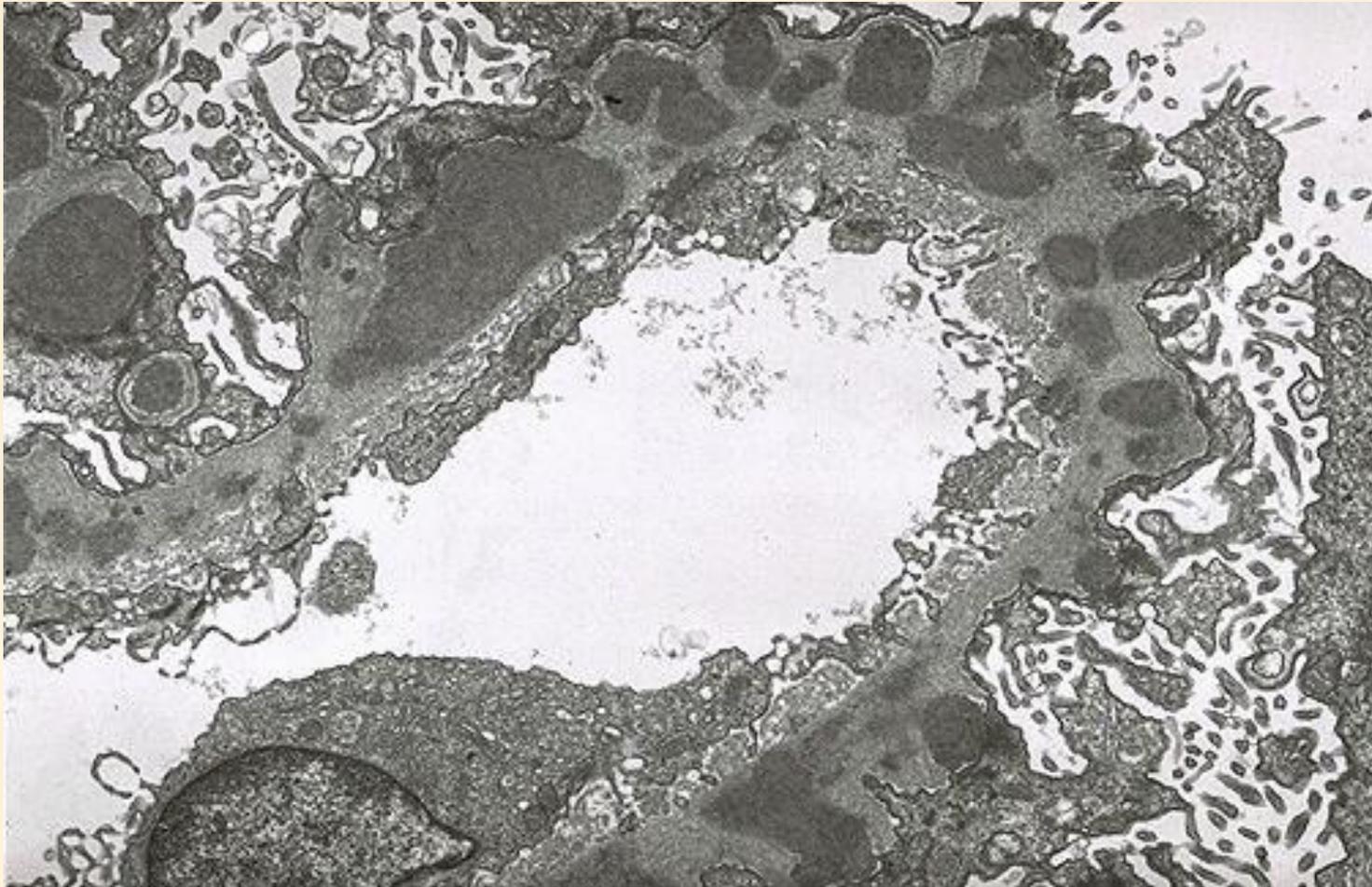




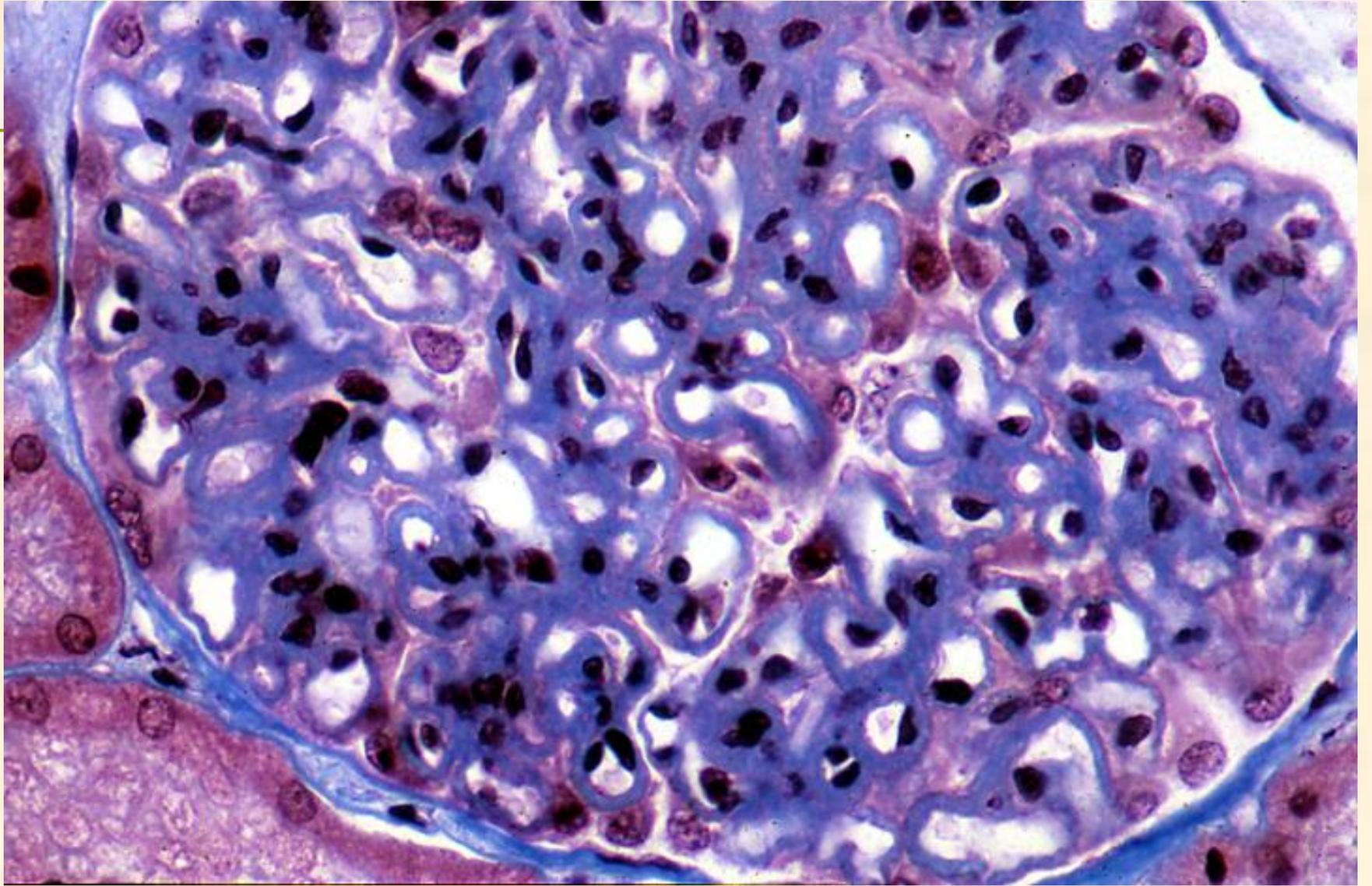
Электронноплотные (темные) депозиты на эпителиальной поверхности ГБМ (субэпителиальные). Каждый из них отделен друг от друга, а некоторые включены в вещество, подобное ГБМ (II–III стадия мембранозной нефропатии). Малые ножки подоцитов сливаются между собой.

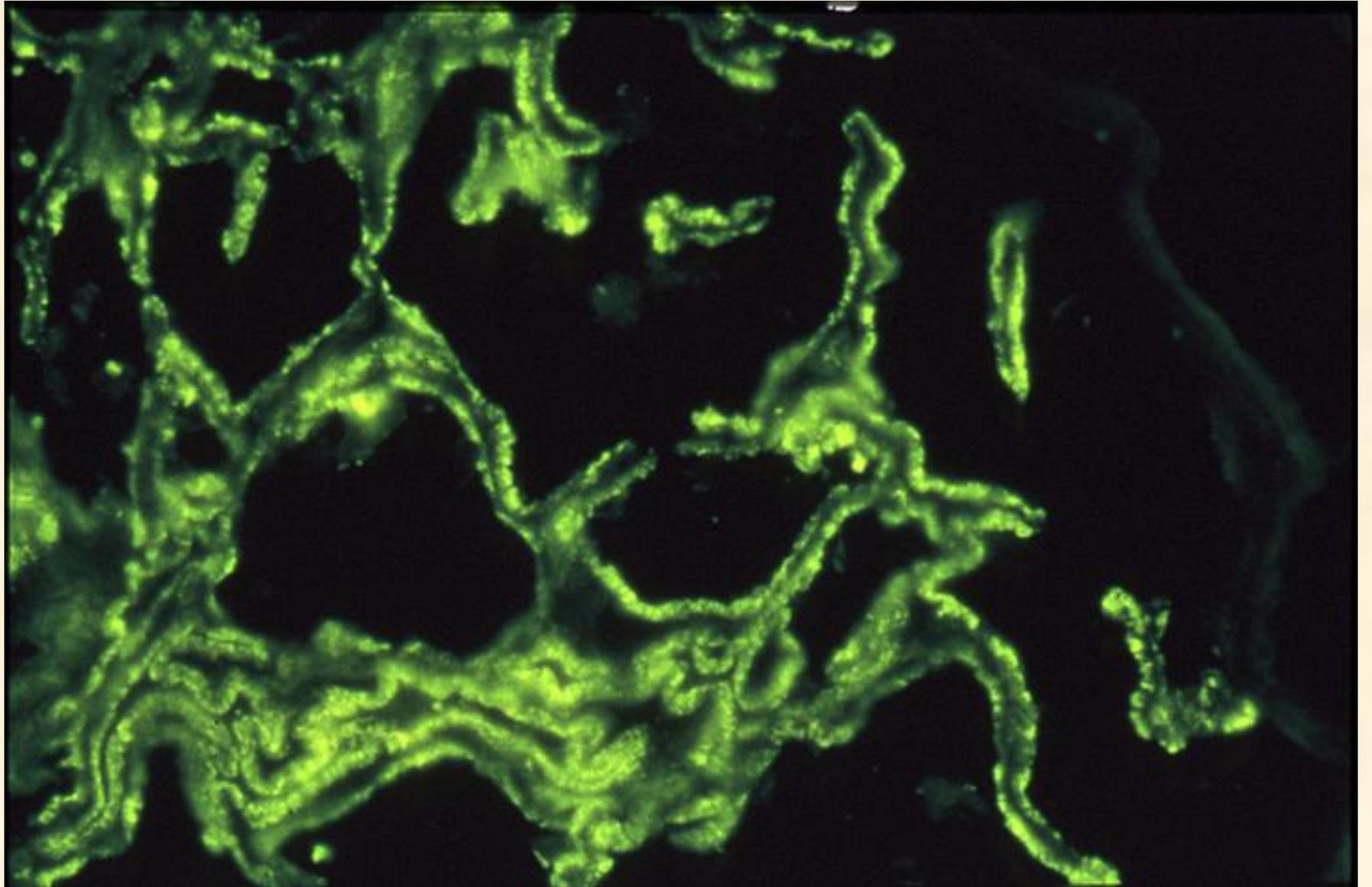


При серебрении хорошо выявляются исходящие из ГБМ кнаружи отростки, располагающиеся между иммунными депозитами.



By electron microscopy in membranous glomerulonephritis, the darker electron dense immune deposits are seen scattered within the thickened basement membrane. The "spikes" seen with the silver stain represent the intervening matrix of basement membrane between the deposits.





МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- Синонимы:**
- мембранозная нефропатия
 - мембранозная гломерулонефропатия
 - мембранозный нефрит с субэпителиальными депозитами
 - экстрамембранозный нефрит

Морфологический критерий

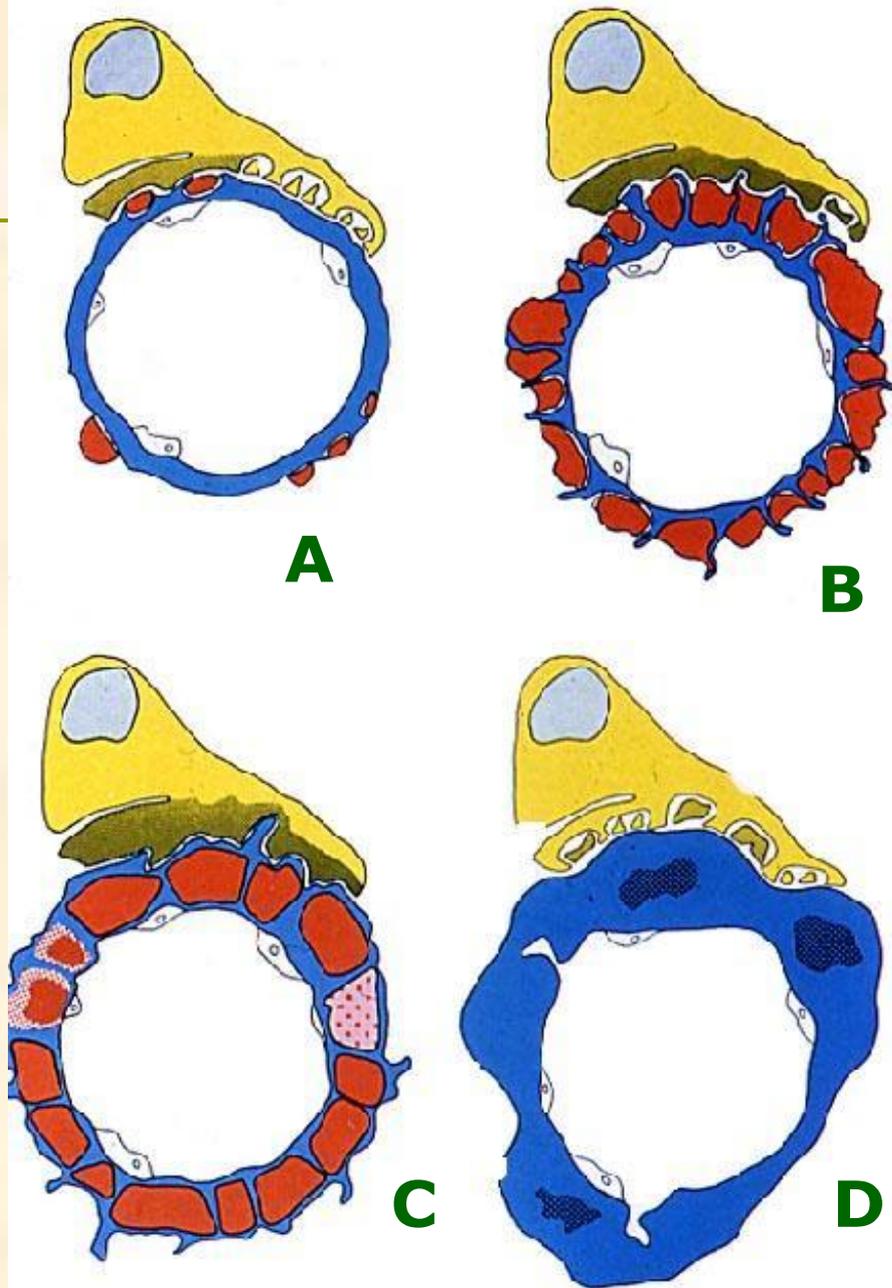


Гистологические стадии:

- 1) субэпителиальные депозиты без шипов ("шпильки" и "куполообразные" депозиты, инкорпорированные в вещество базальной мембраны)
- 2) мембраны, резорбированными депозитами
- 3) толстая мембрана с "швейцарскому сыру" (или "ведерная молью"), подобная

Морфологический признак активности – мелкие субэпителиальные депозиты

Эволюция изменений ГБМ при мембранозной нефропатии



- A. Мелкие субэпителиальные депозиты (IgG)**
- B. «Шипы»**
- C. «Купола»**
- D. Резорбция иммунных депозитов**

Churg et al., 1995
Churg J, Churg J, Ehrenreich T, 1973

СТАДИИ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

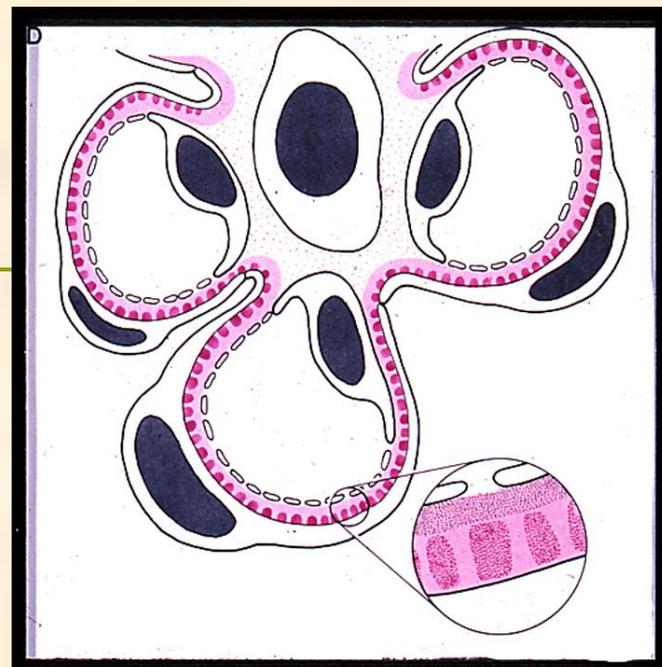
по Zollinger u Minatsch (1978)

- 1** Субэпителиальные иммунные депозиты без каких-либо изменений ГБМ
- 2** Образование шипов (выступы ГБМ)
- 3** Включение депозитов в ГБМ, что делает её утолщенной
- 4** **Стадия восстановления;** ГБМ нерегулярно утолщена, не содержит электронноплотных депозитов или лакун
- 5** Капиллярный коллапс и гломерулярный склероз с сегментарными полулуниями
- 6** Новообразованные субэпителиальные депозиты и «шипы» в сегментарно склерозированных клубочках, как признак обострения мембранозной нефропатии

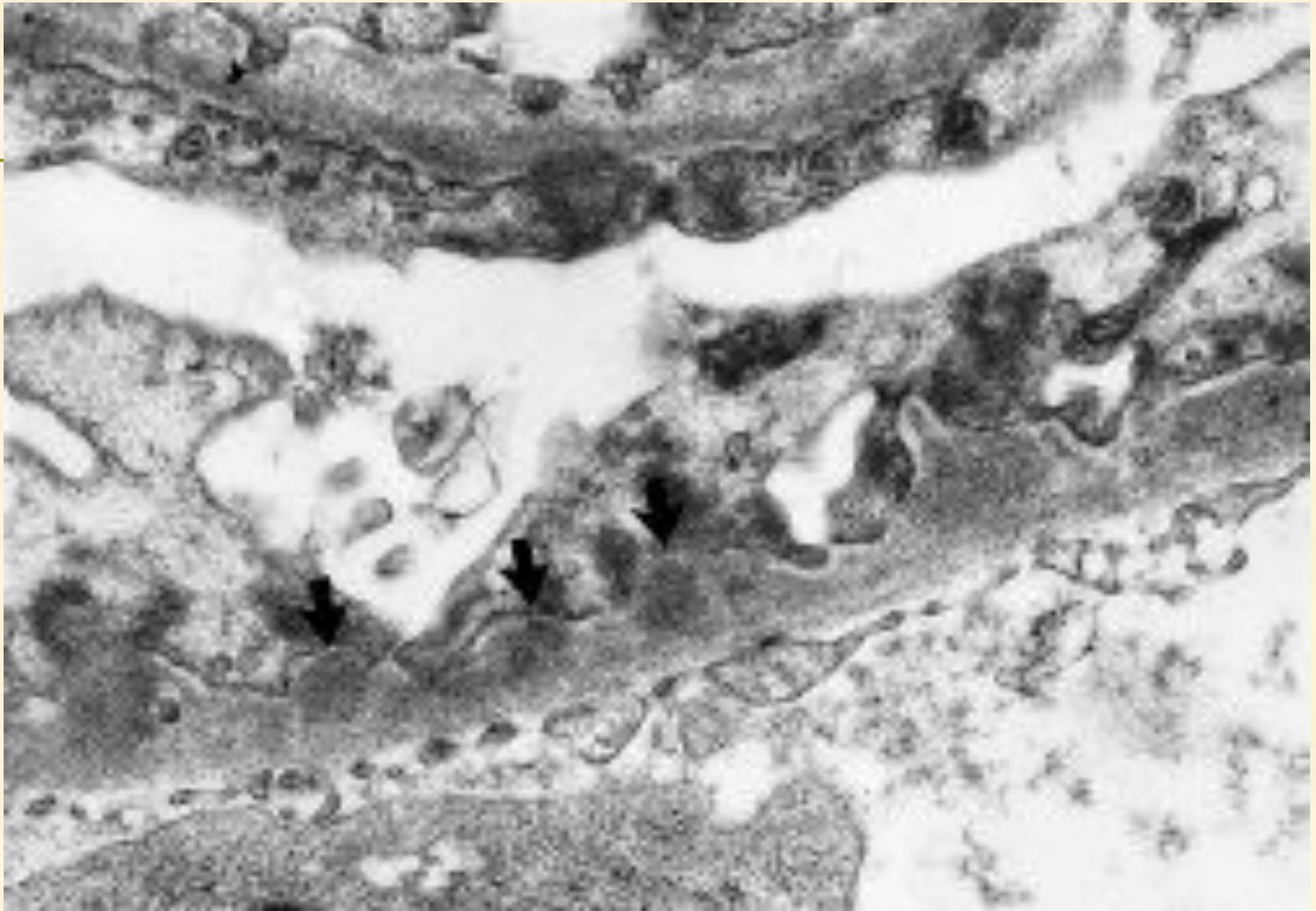
**Эпителий – слившиеся
ножки подоцитов**

**Утолщенная
базальная
мембрана**

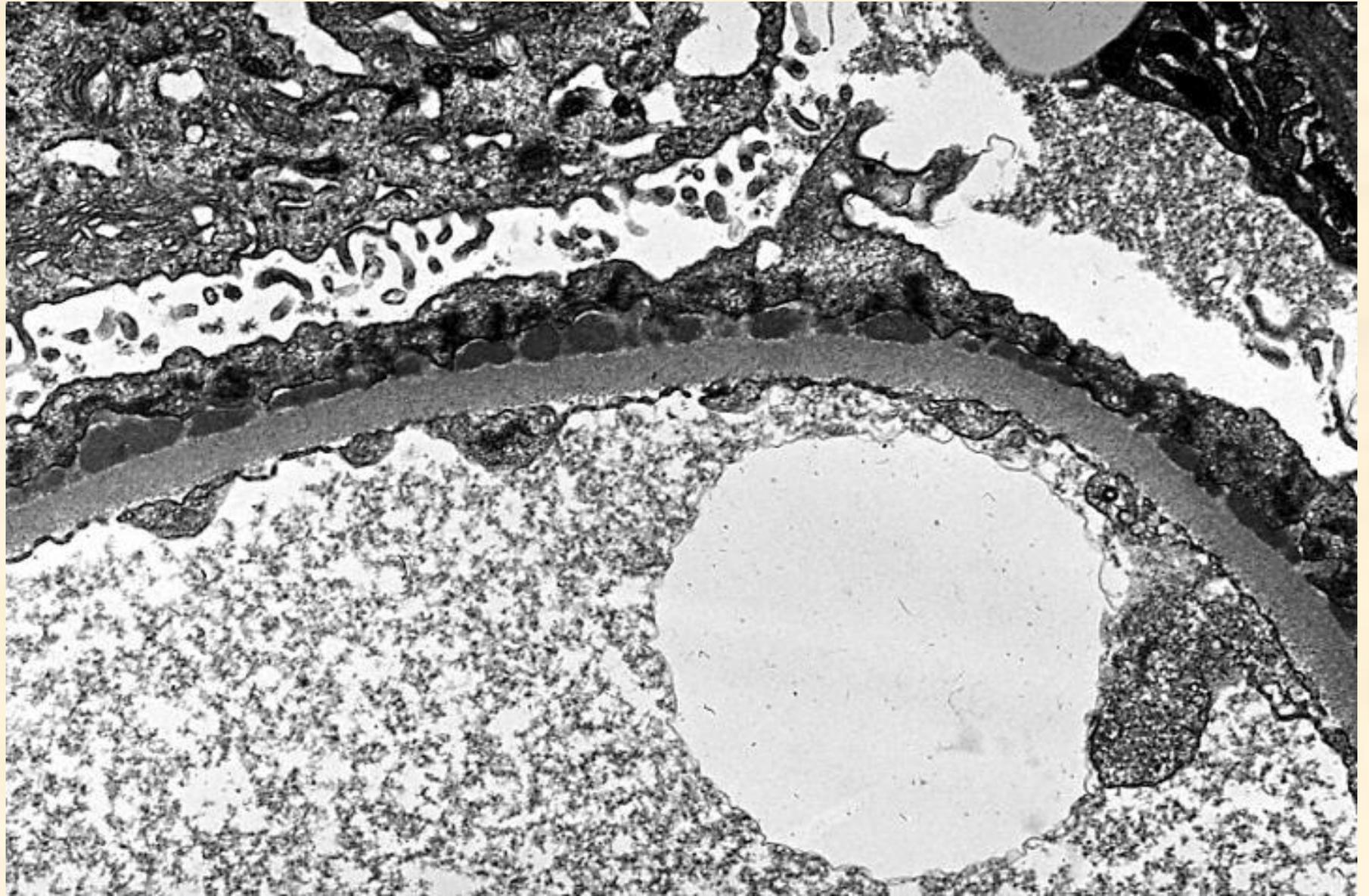
**Субэпителиаль-
ные депозиты**

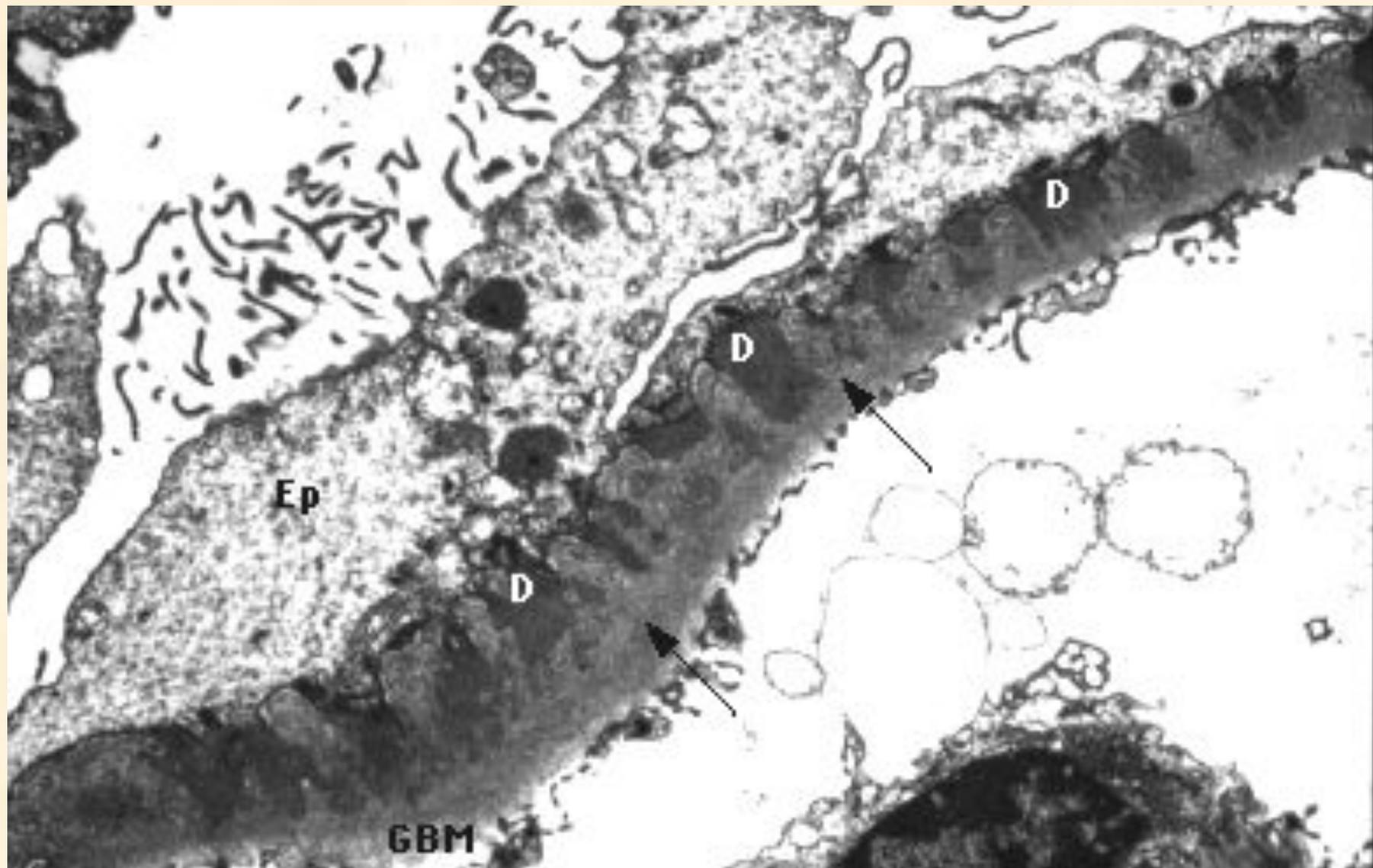


**Схема мембранозной
нефропатии**

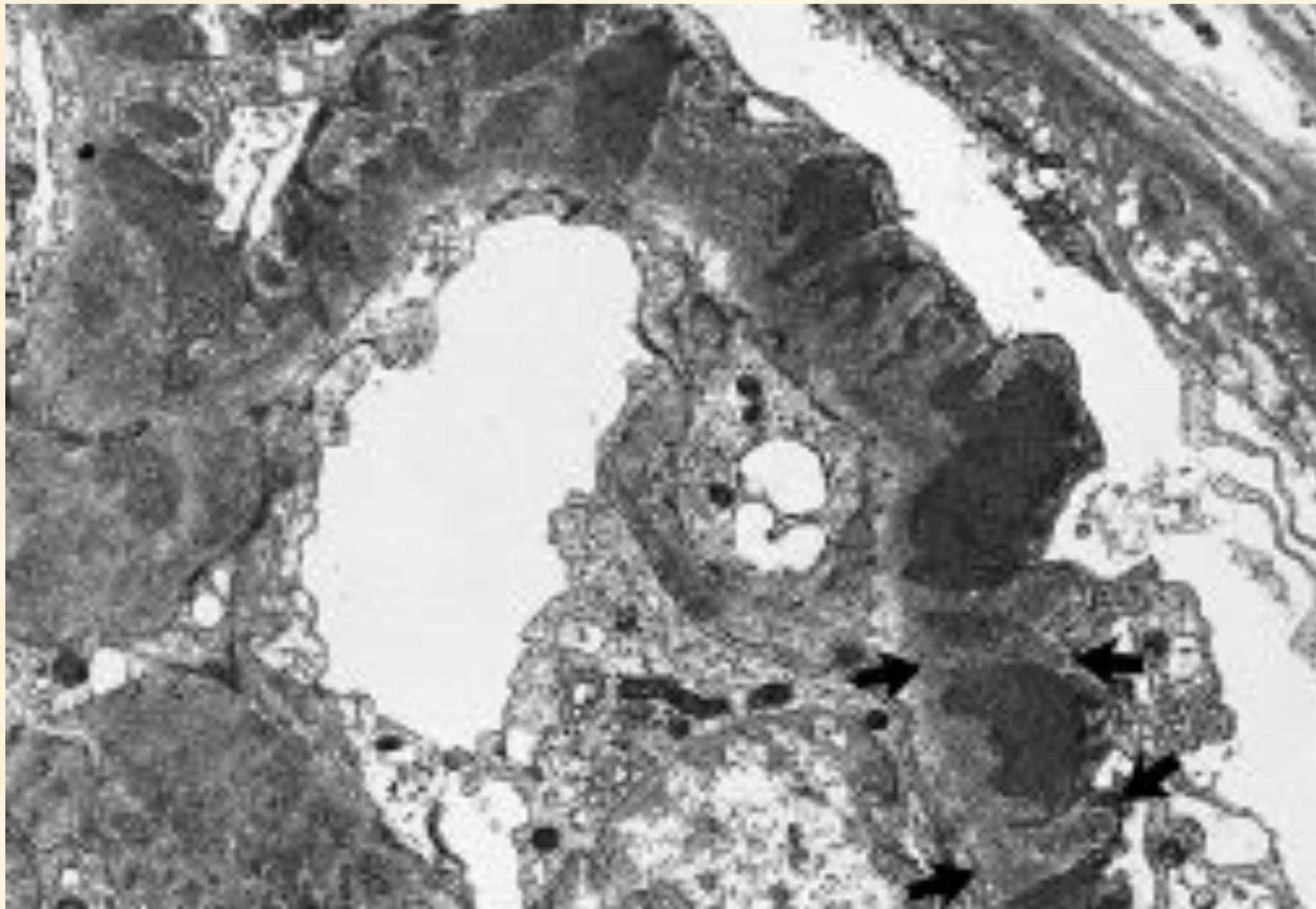


Мембранозная нефропатия, I стадия

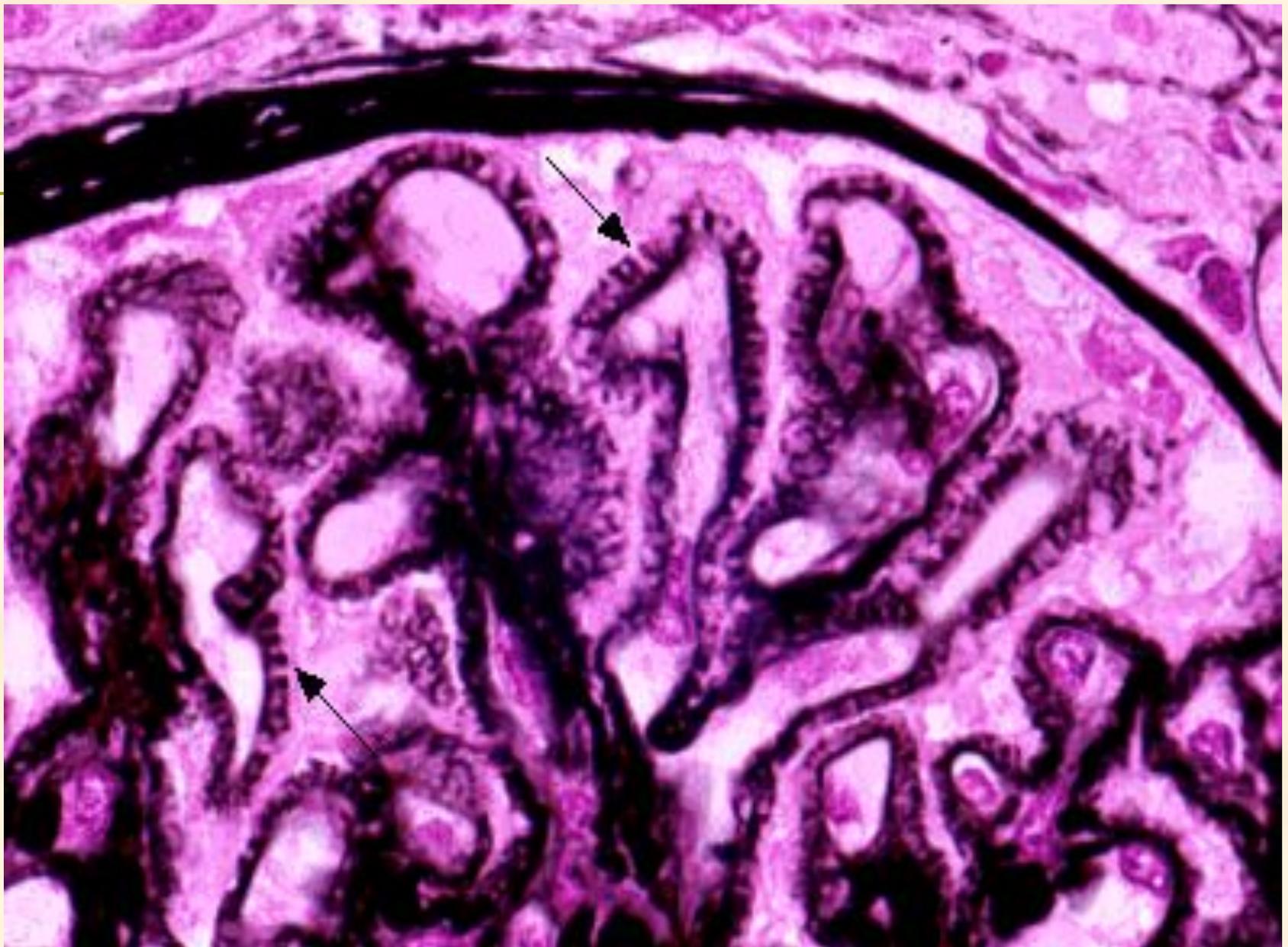




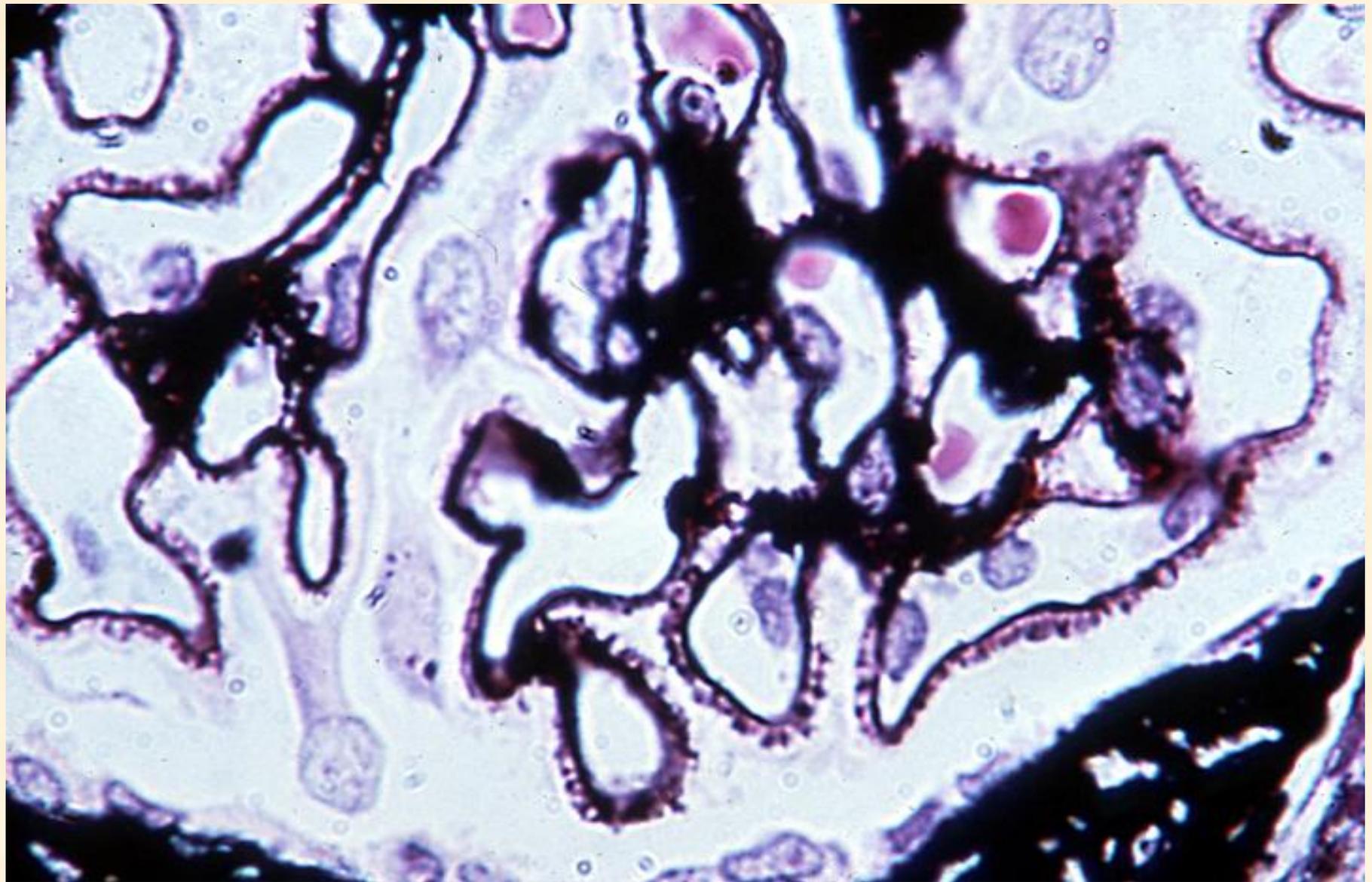
Мембранозная нефропатия

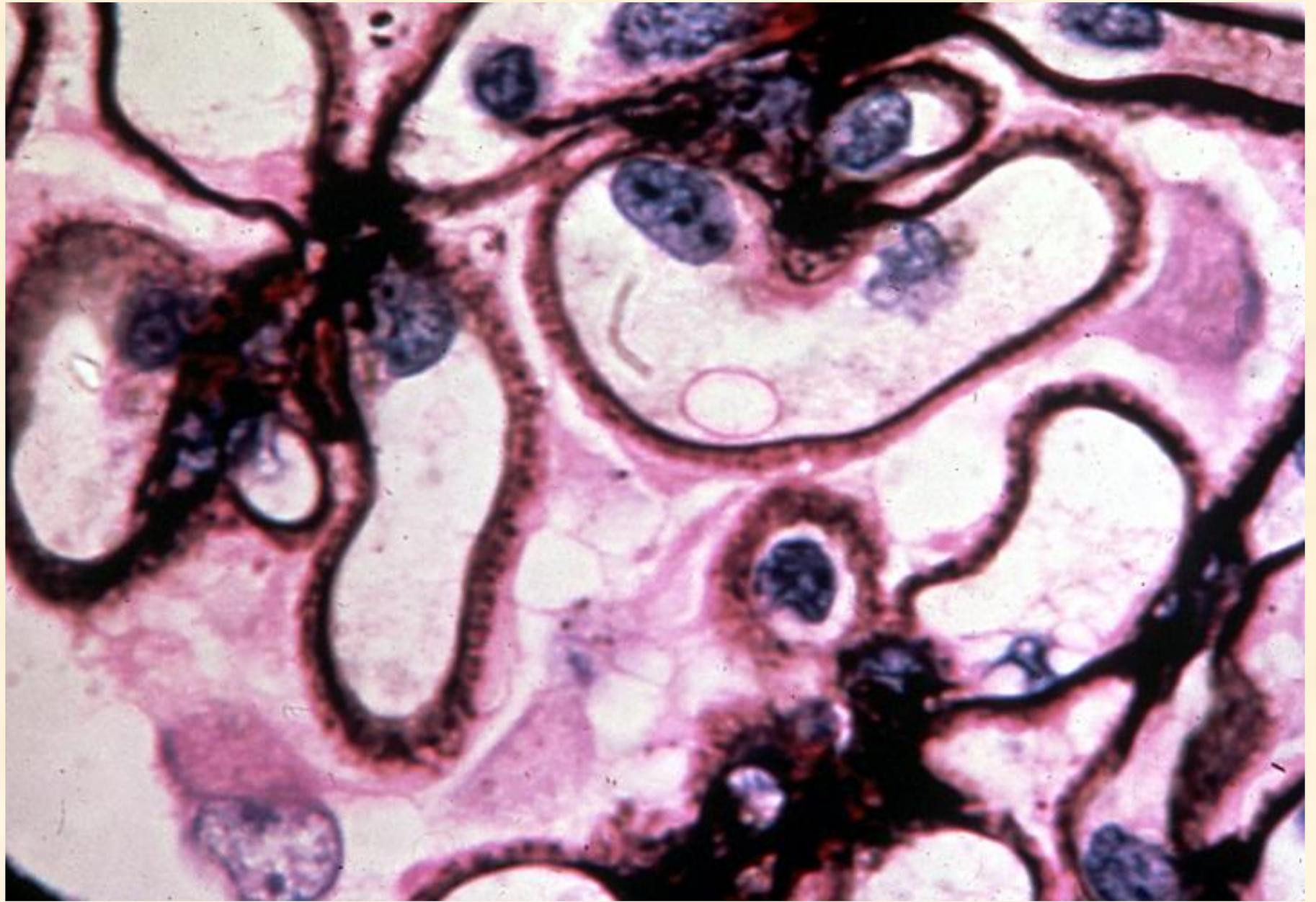


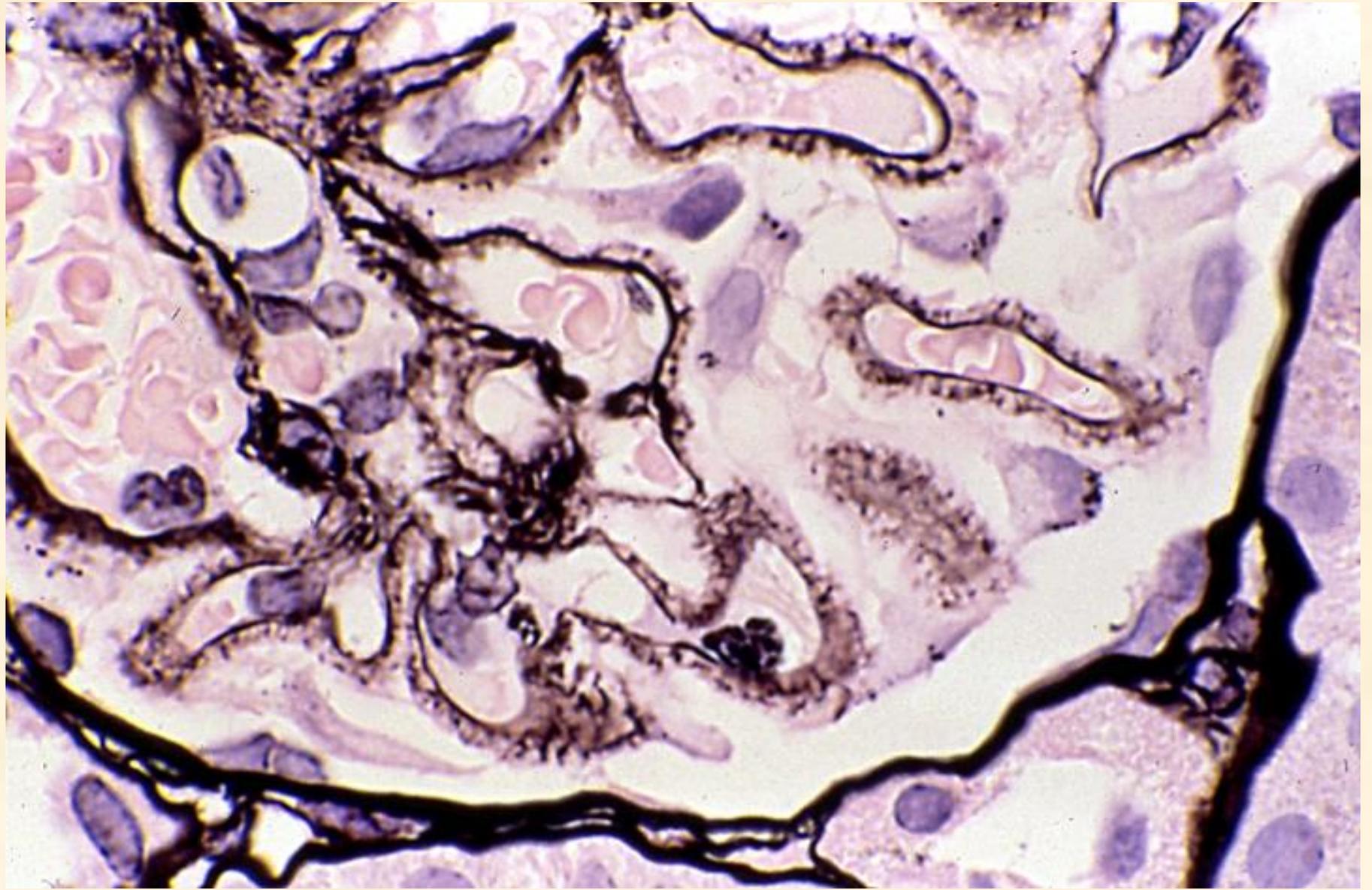
Мембранозная нефропатия

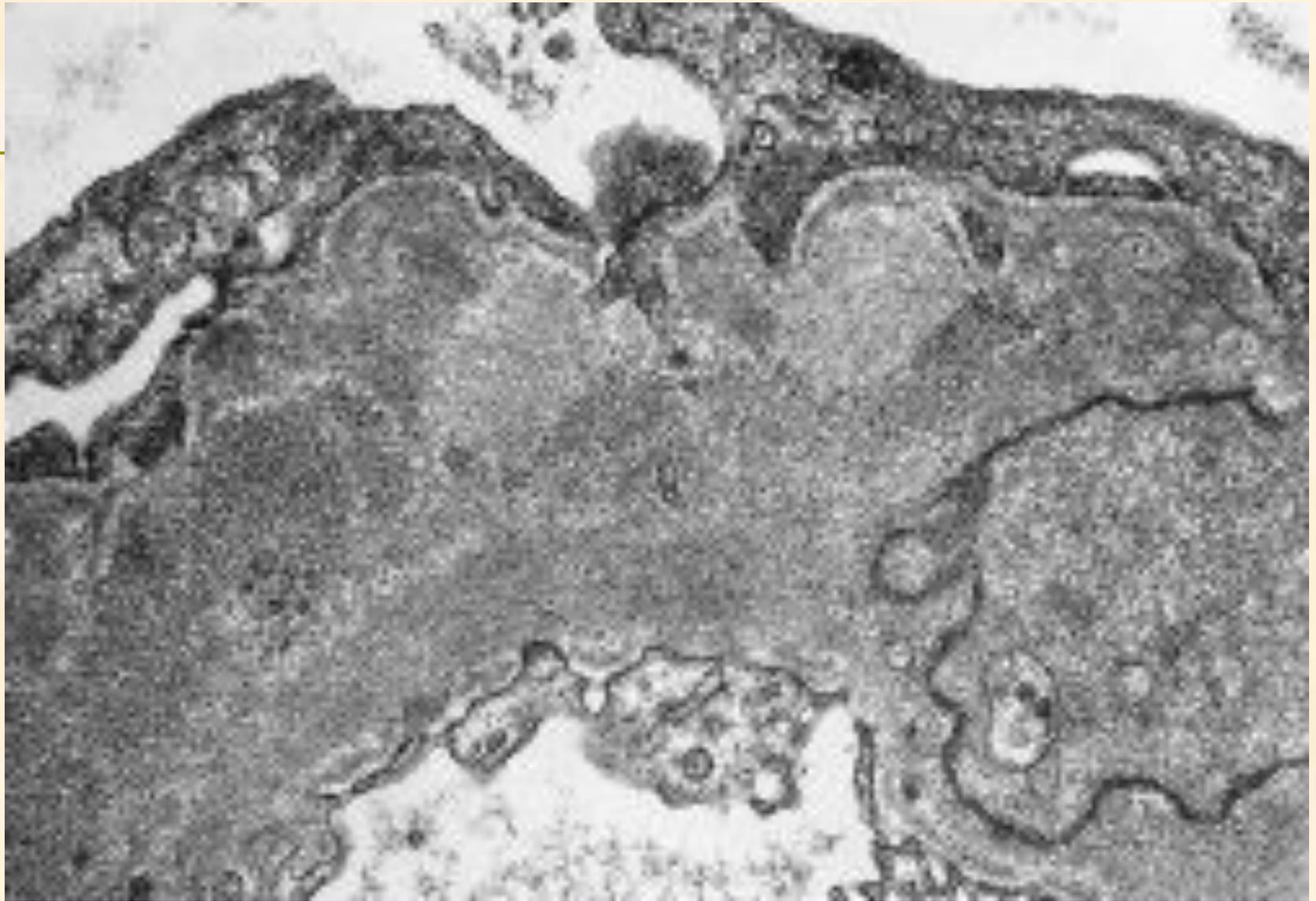


Мембранозная нефропатия

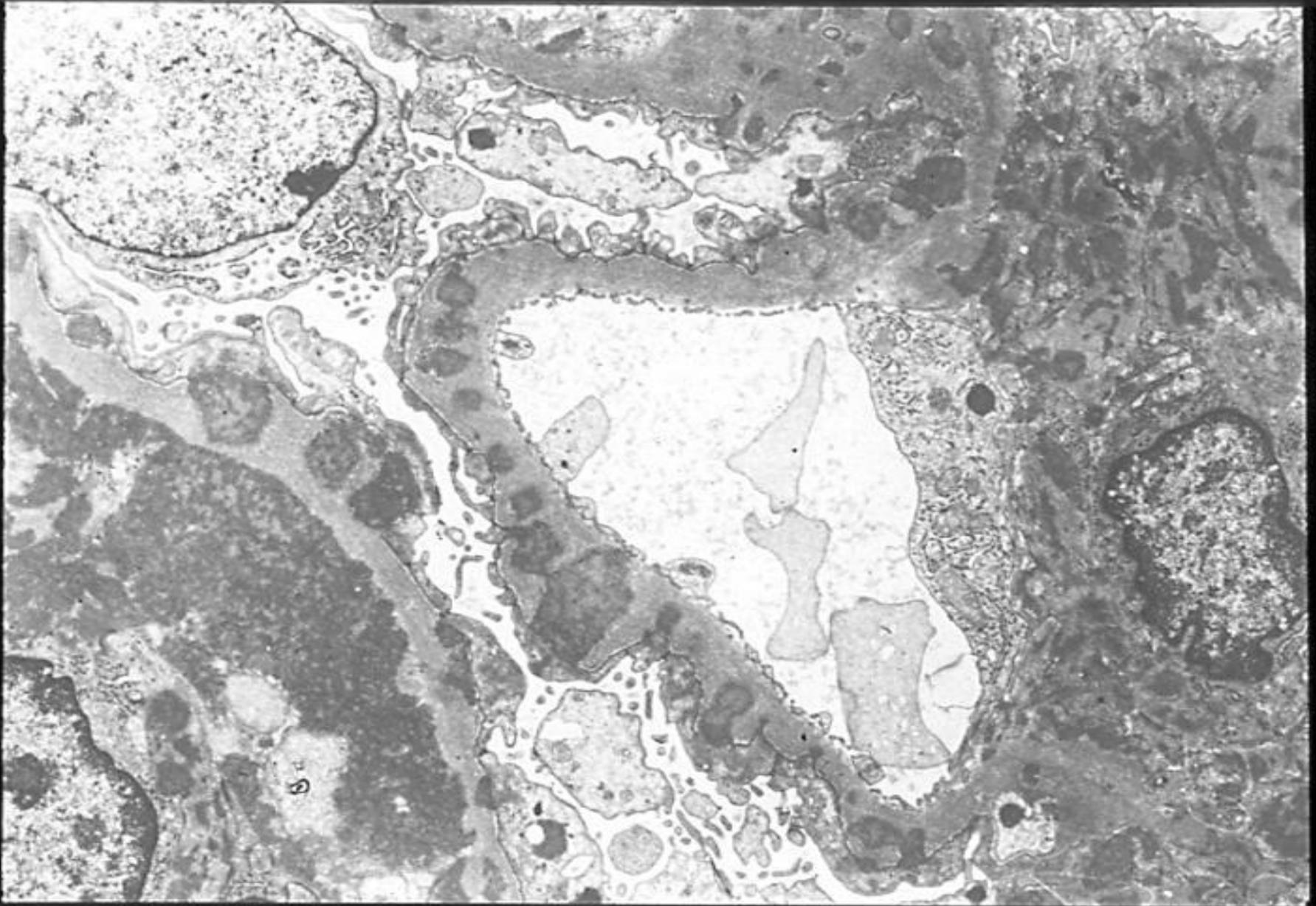






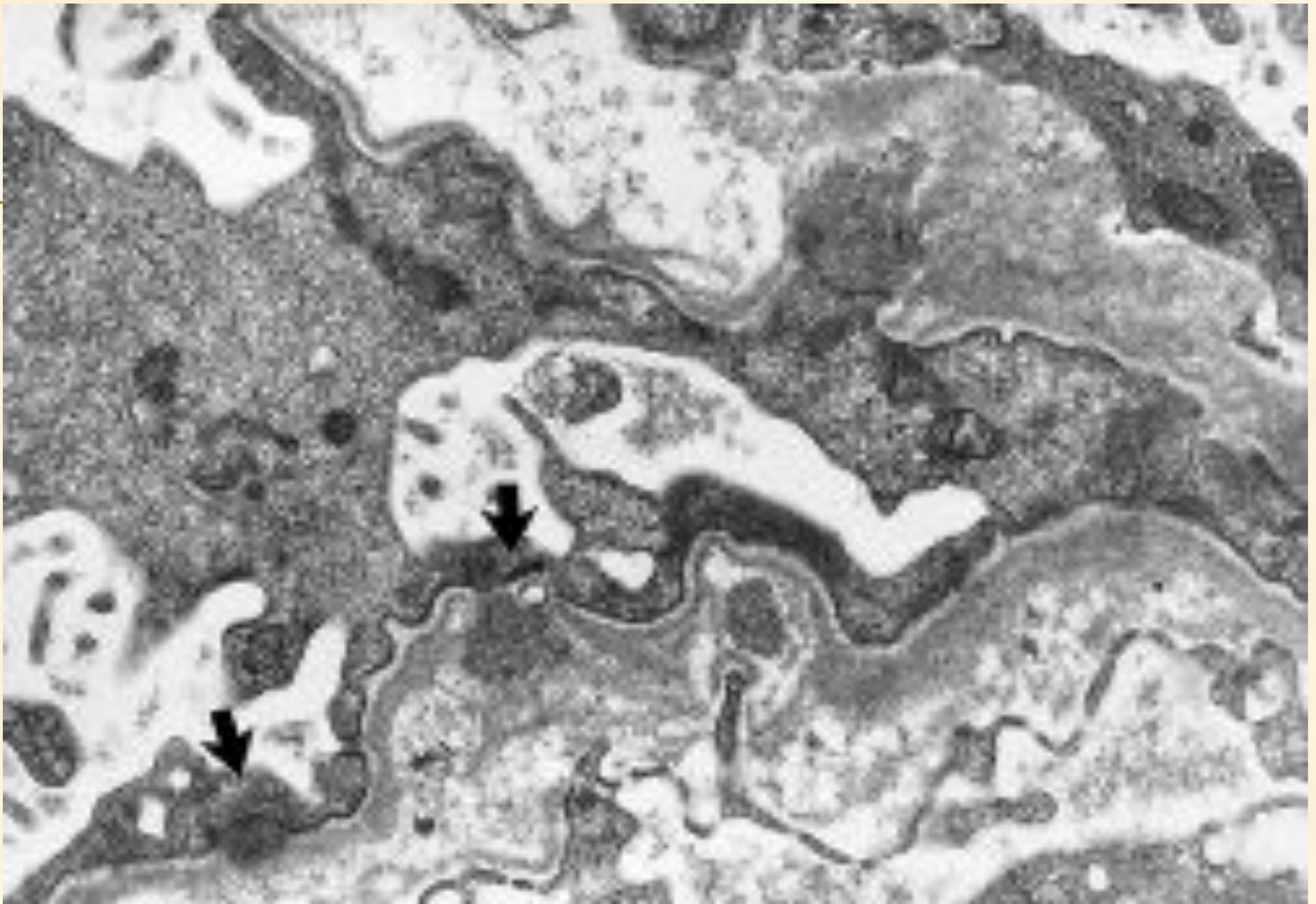


Мембранозная нефропатия, III стадия

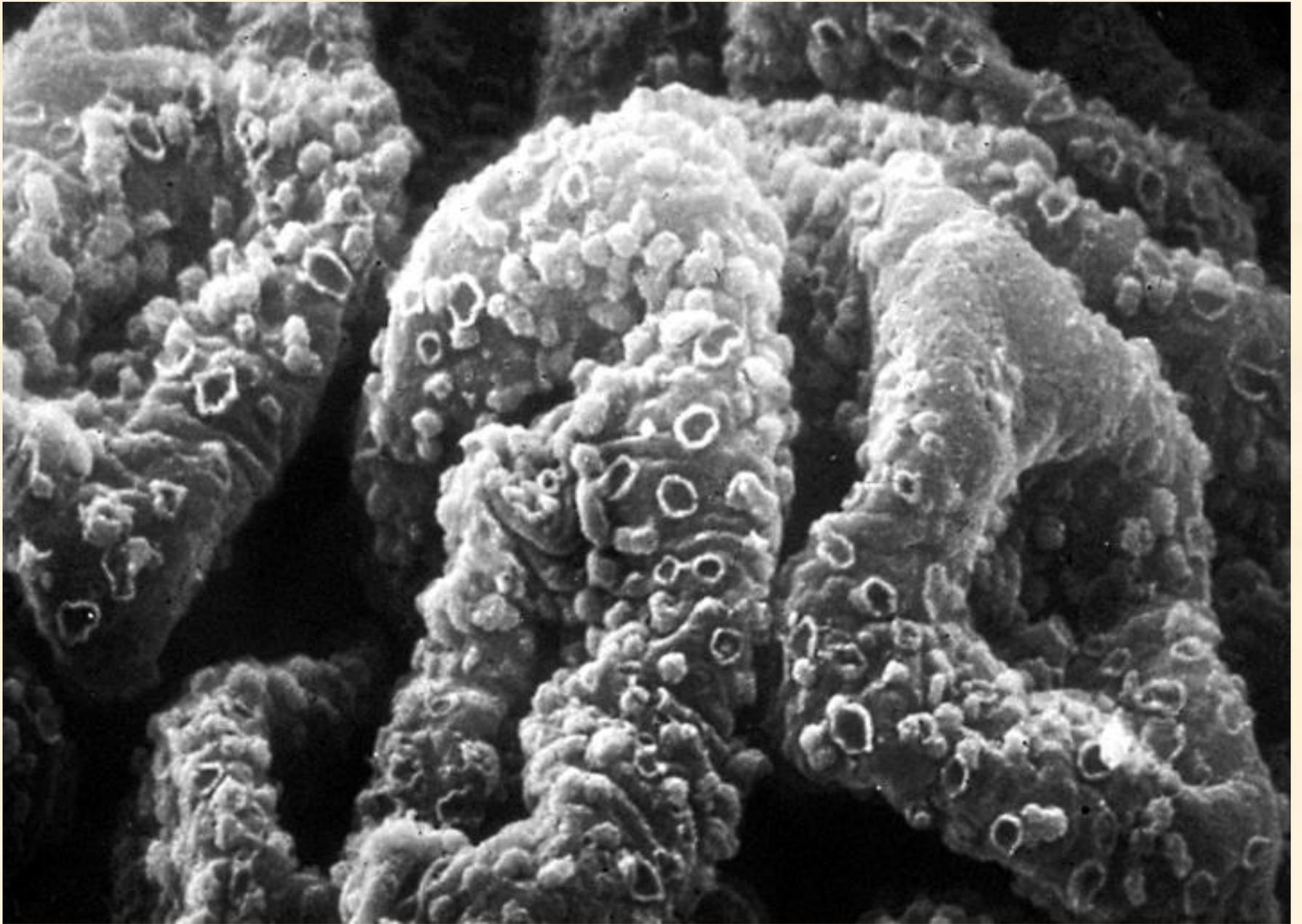


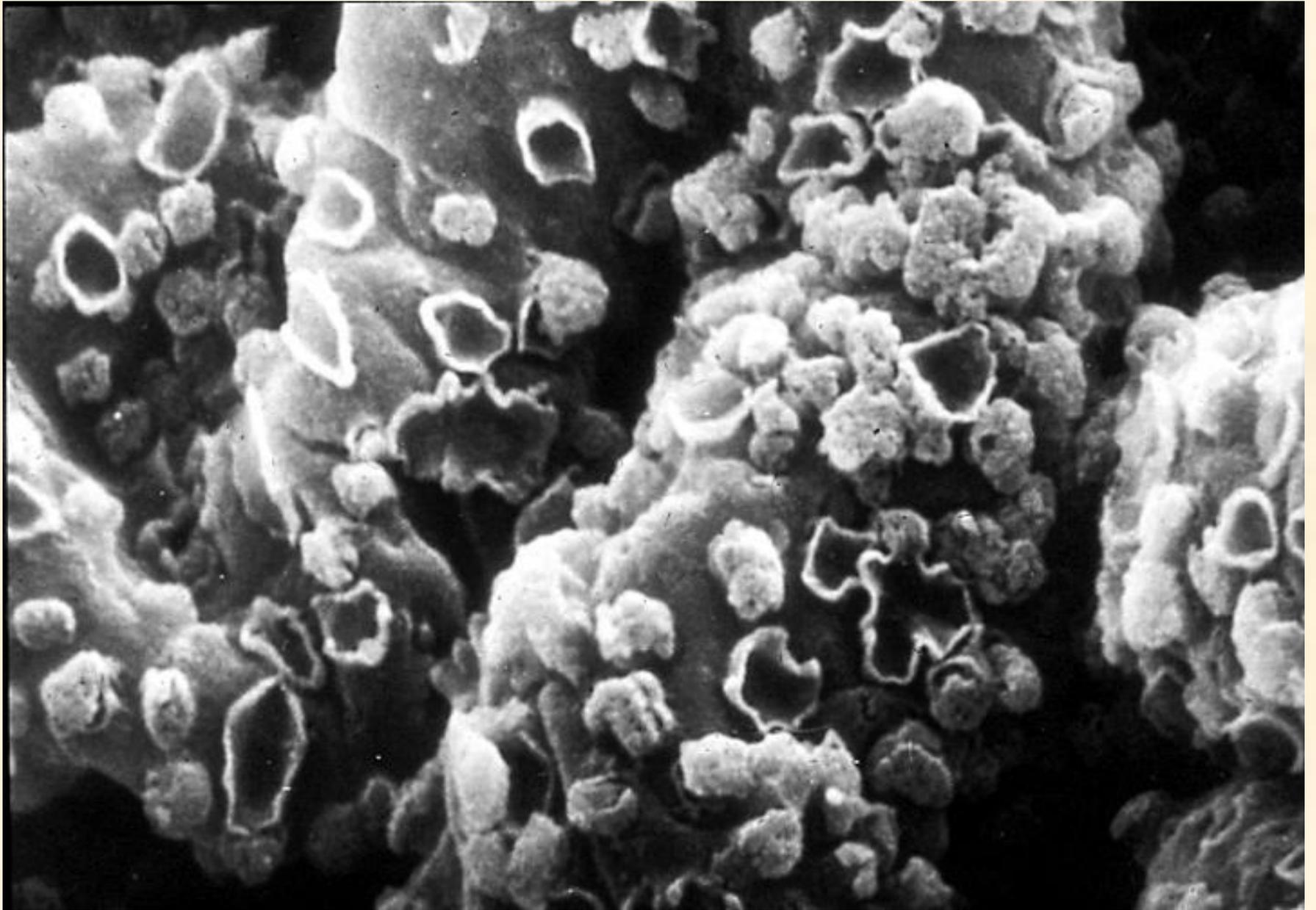
Мембранозная нефропатия, III стадия (депозиты, инкорпорированные в ГБМ)

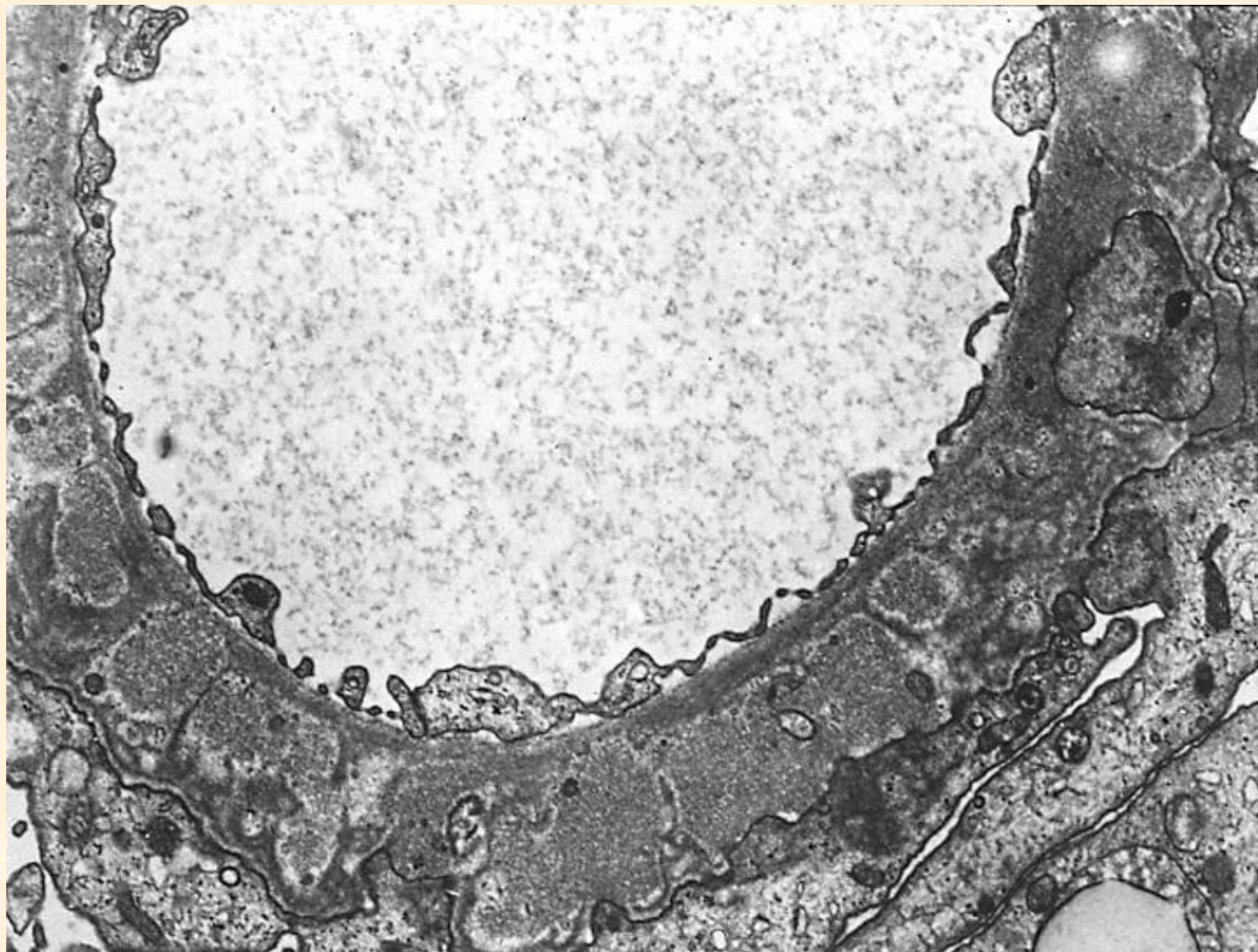


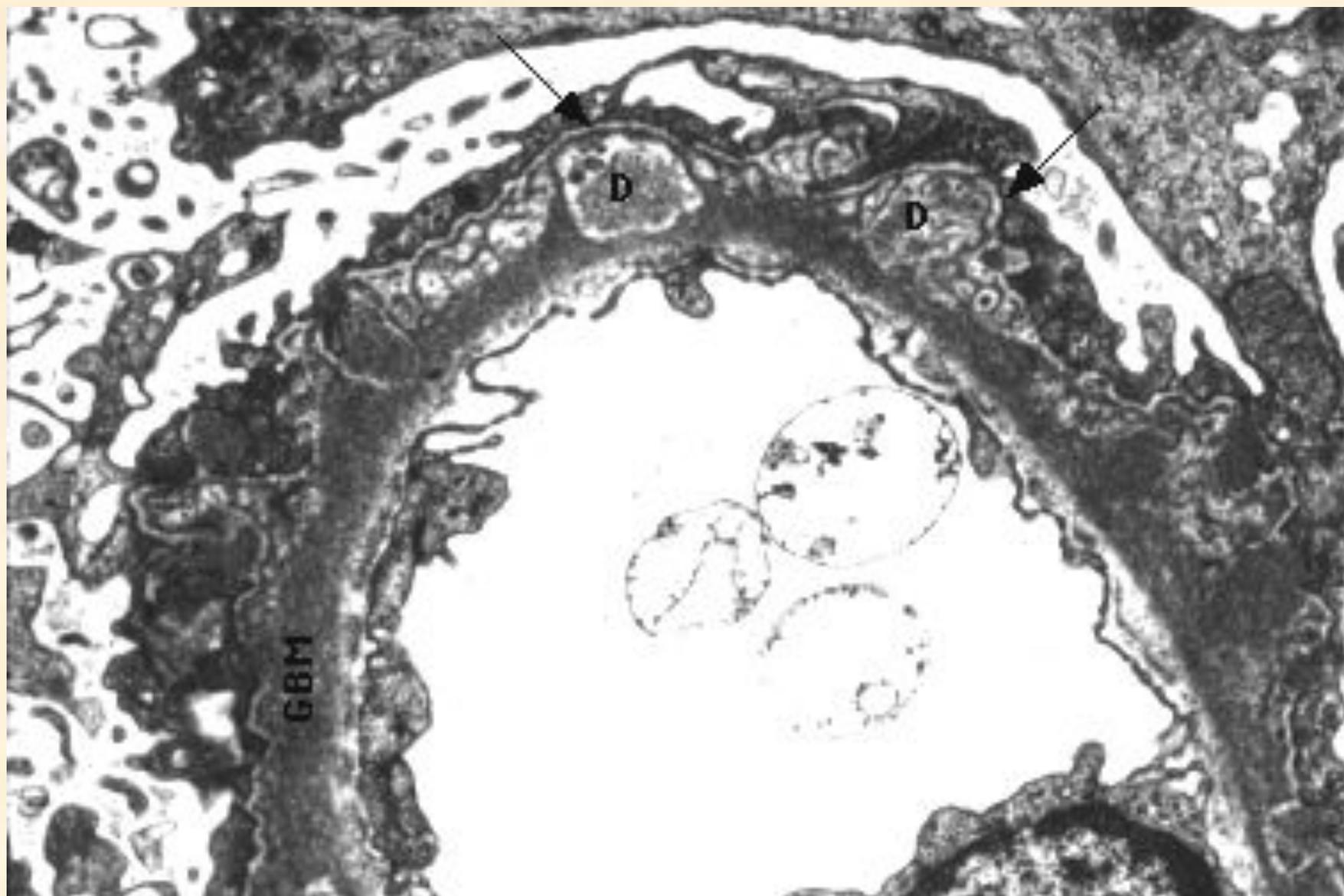


**Мембранозная нефропатия, IV стадия, обострение
(мелкие субэпителиальные депозиты)**

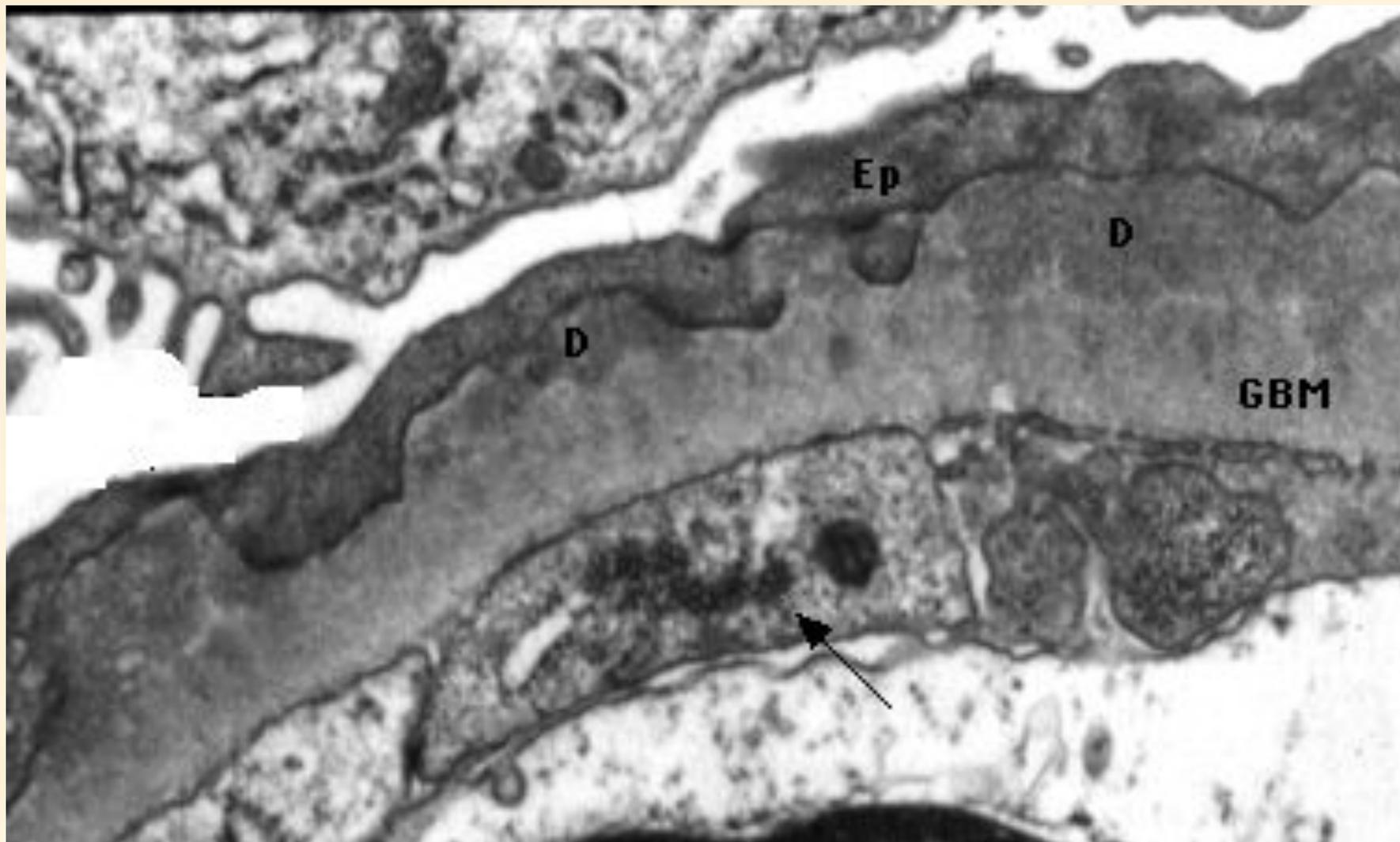




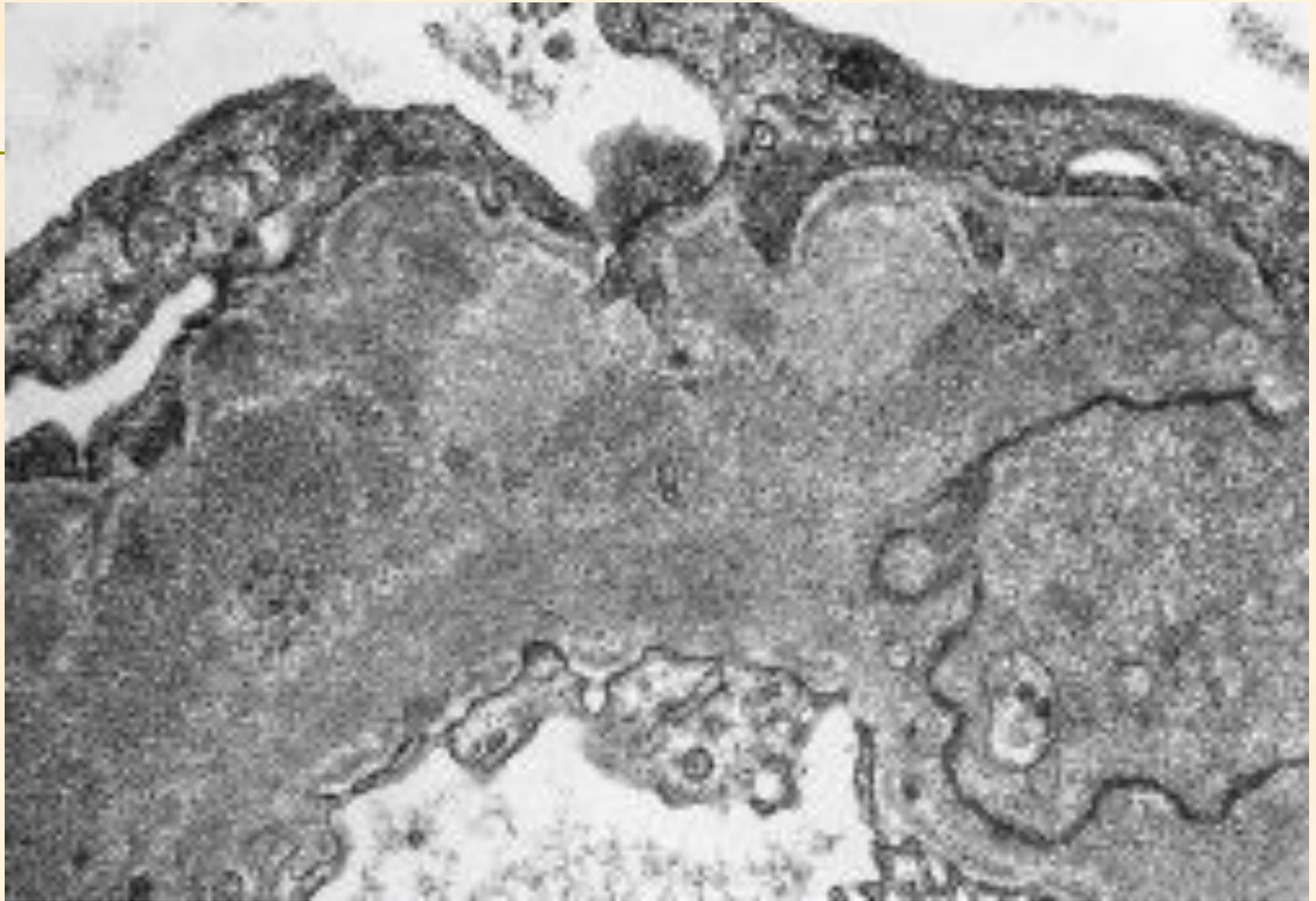




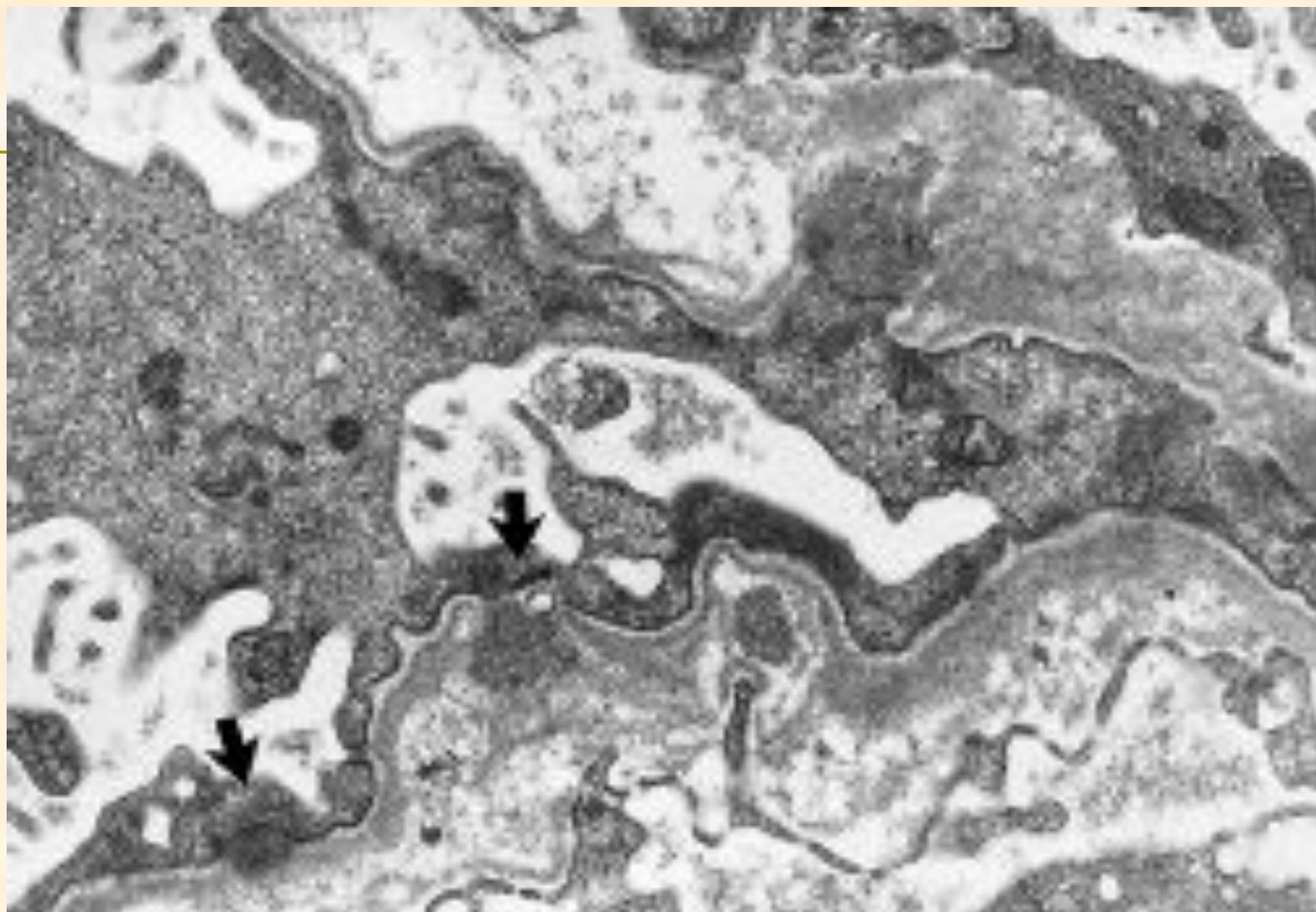
Мембранозная нефропатия



Мембранозная нефропатия при СКВ. Субэпителиальные электронно-плотные депозиты и вирусоподобные частицы в цитоплазме эндотелия.



Мембранозная нефропатия, III стадия



Мембранозная нефропатия, IV стадия, обострение
(мелкие субэпителиальные депозиты)

Экспериментальные модели нефрита:

III. нефрит Heymann

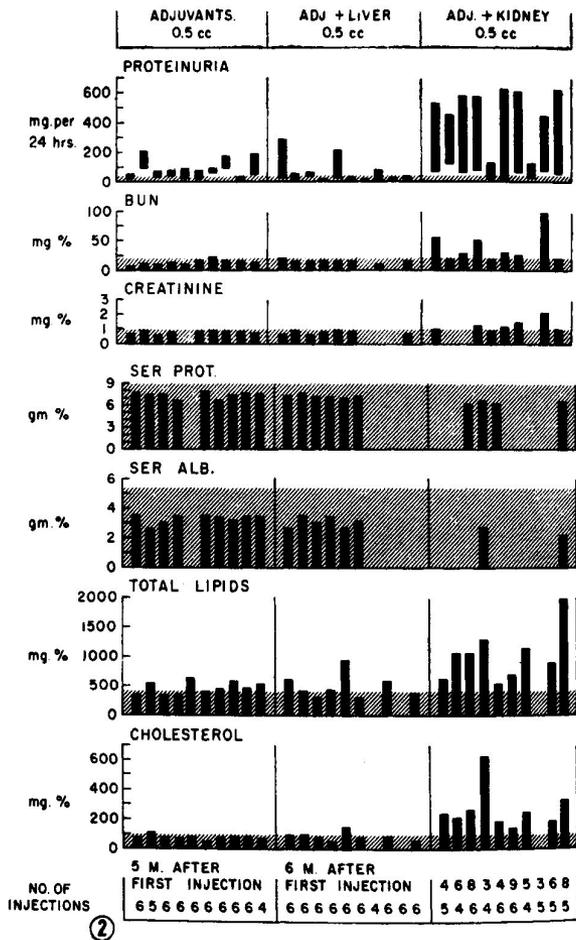


FIG. 2. Same as Fig. 1, except for use of 0.5 cc of Freund's adjuvants.

Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund's Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. * (24736)

WALTER HEYMANN, DONALD B. HACKEL, SARGENT HARWOOD, SYDNEY G. F. WILSON AND JANET L. P. HUNTER

Babies and Children's Hospital, and Cleveland Metropolitan General Hospital, Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, O.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 180: 660-664, 1951

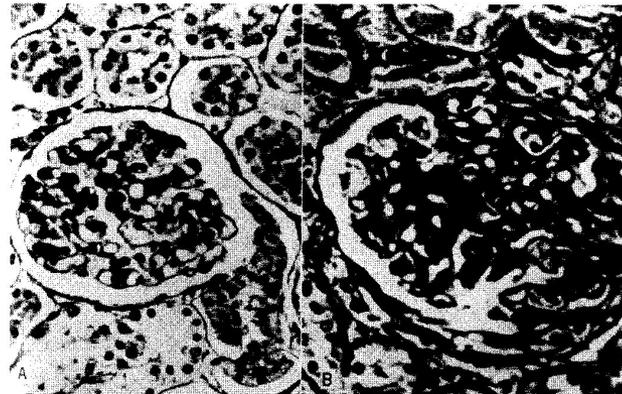
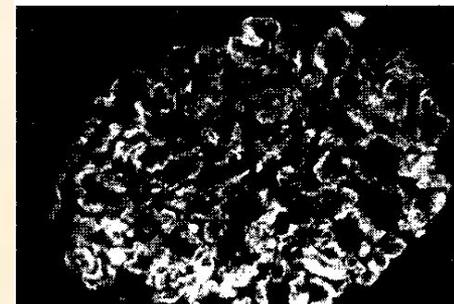
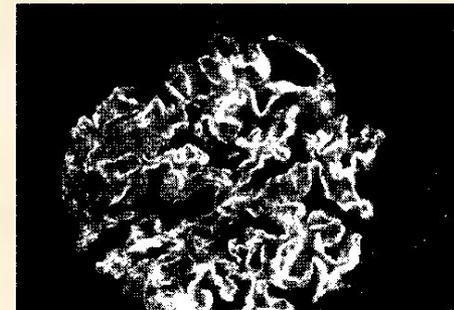
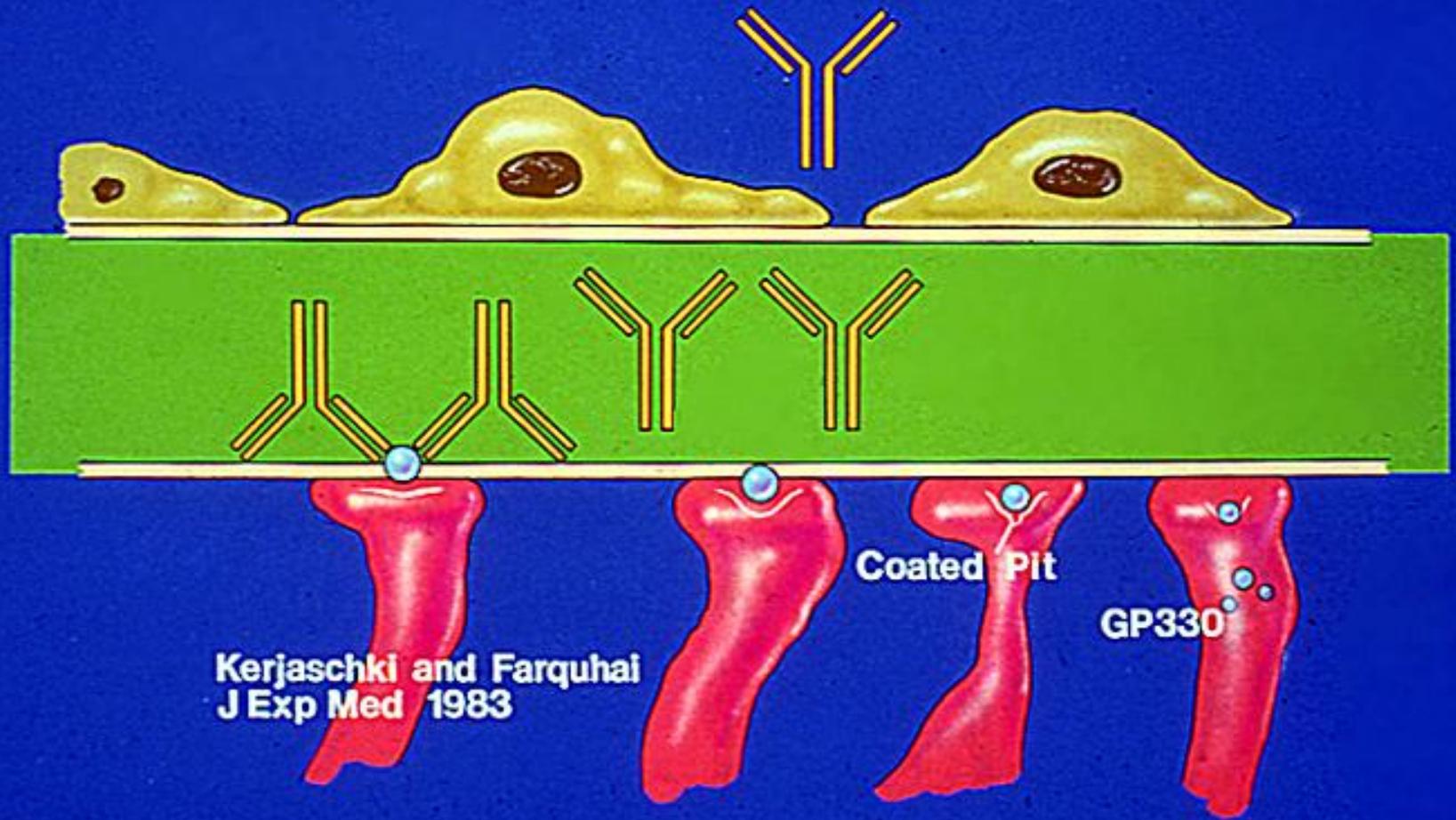


FIG. 3. (A). Normal kidney. Note patent glomerular capillaries, thin basement membrane. Periodic-acid Schiff stain. 480 \times .

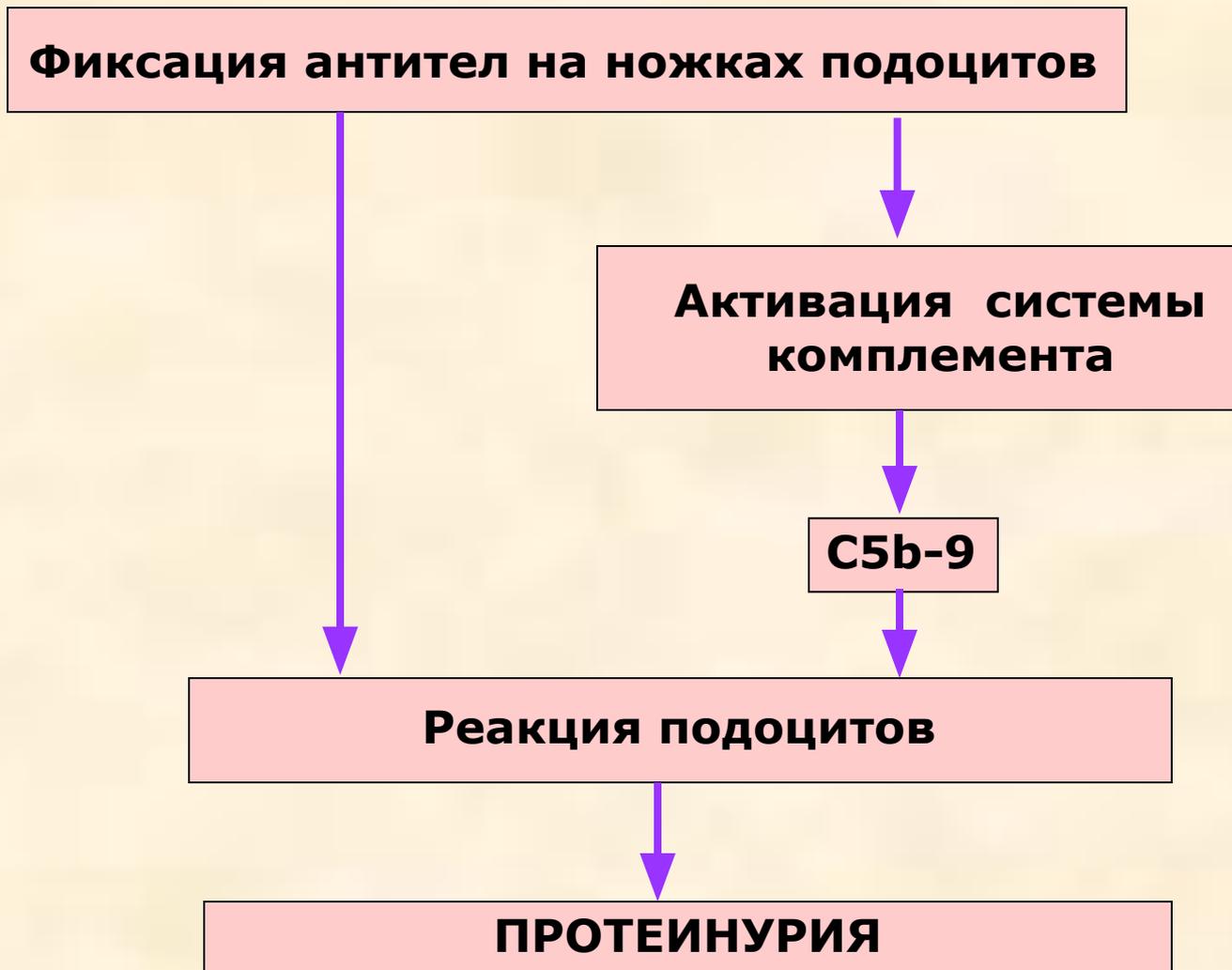
FIG. 3. (B). Kidney of rat inj. With adjuvants plus rat kidney suspension. Note marked thickening of basement membrane regions, synechiae, and slight cellular proliferation of capsular epithelium. Periodic-acid Schiff stain. 480 \times .



Молекулярные механизмы экспериментального нефрита W. Heumann



МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

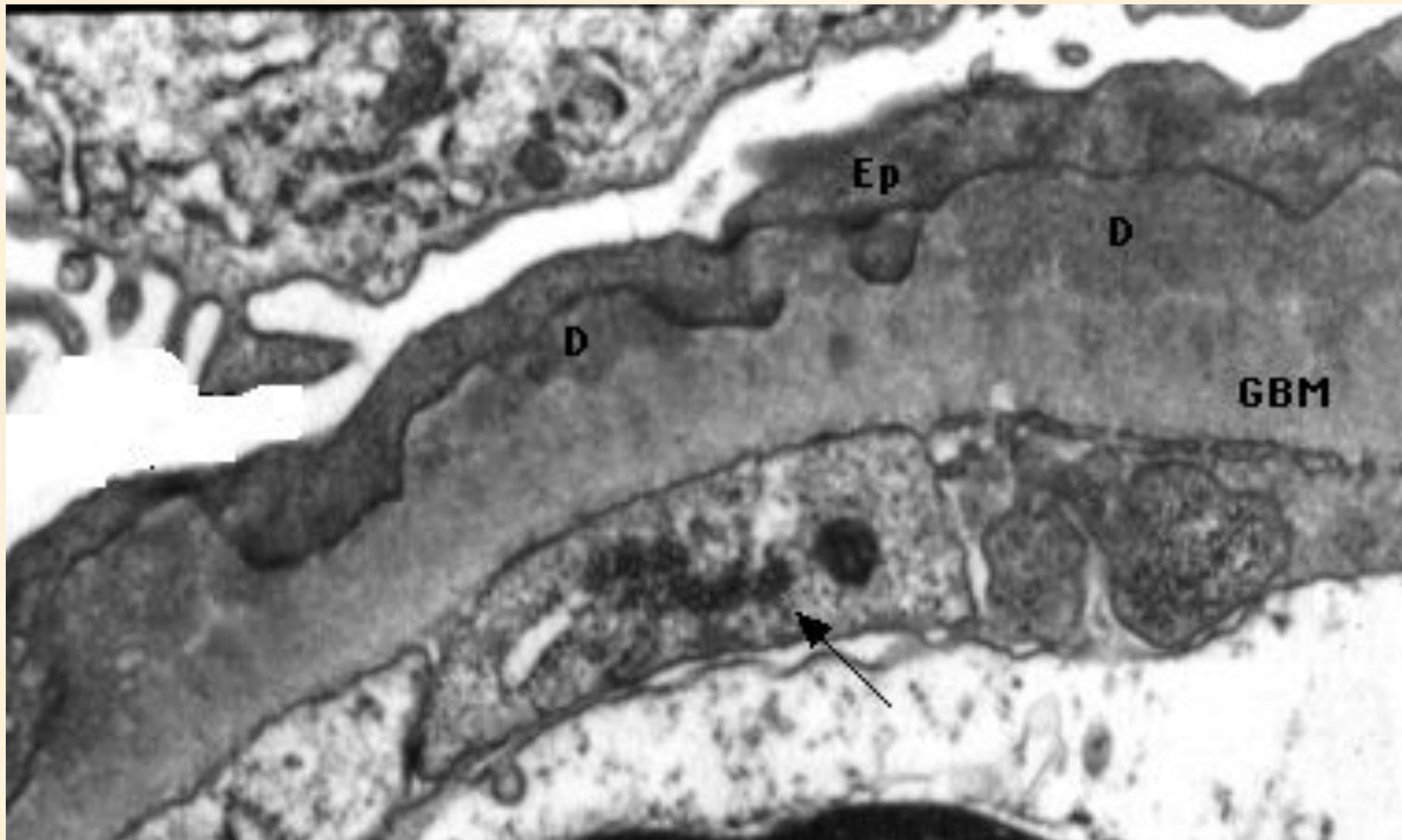


КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

- **I. Идиопатическая (первичная)**
- **II. Вторичная**
 - **А. Ассоциированная с другими болезнями**
 - **Б. Индуцированная лекарствами или токсическими веществами**
 - **В. Связанная с инфекциями**

БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

- **Опухоли (карцинома легких, желудка, кишечника, молочных желез; лимфома, редко лейкемия)**
- **Системная красная волчанка**
- **Аутоиммунный тиреоидит**
- **Герпетиформный дерматит**
- **Саркоидоз**
- **Синдром Шегрена**
- **Серповидноклеточная болезнь**
- **Хроническое отторжение почечного трансплантата**
- **Сахарный диабет**
- **Синдром Фанкони**
- **Болезнь Кимуры**
- **Болезнь Вебера-Крисчена**
- **Синдром Гарднера-Даймонда**
- **Буллезный пемфигоид**
- **Синдром Гуллиана-Барре**
- **Ревматоидный артрит**
- **Синдром Шарпа**
- **Дерматомиозит**
- **Тромбоз почечных вен (??)**



Отличительные признаки мембранозной нефропатии при СКВ: субэпителиальные электронноплотные депозиты, сочетающиеся с вирусоподобными частицами в цитоплазме эндотелия.

ЛЕКАРСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

- **D-Пеницилламин**
- **Тяжелые металлы
(ртуть, органическое золото)**
- **Каптоприл**
- **Пробенецид**
- **Триметадион**
- **Органические растворители**
- **Нестероидные противовоспалительные**

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕМБРАНОЗНУЮ НЕФРОПАТИЮ

- Гепатит В, хронический активный гепатит
- Малярия
- Лепра
- Стрептококковая инфекция
- Филяриоз
- Шистосомиаз
- Эхинококкоз
- Сифилис (врожденный и вторичный)

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHROPATHY AT
UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER
AT DALLAS (104 biopsies)

1970-1983

Idiopathic MGN	64
SLE	24
+ANA ?SLE	5
In Diabetes	3
In Transplant	3
Congenital N.S.	2
Following Gold Therapy	2
Malaria	} 1 of each
Thyroid disease	
Myoglobulinuria	
IV Drug abuse	
Sickle cell disease	
?Goodpasture's Disease	
Following fire ant bite	
Obesity	
Rheumatoid arthritis without gold tx. (varicella)	
UP obstruction/reflux	
Following throat infection	

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHROPATHY AT OU

1994-1997

40 Patients:

20 Patients: Idiopathic (50%)

15 Patients: SLE (38%)

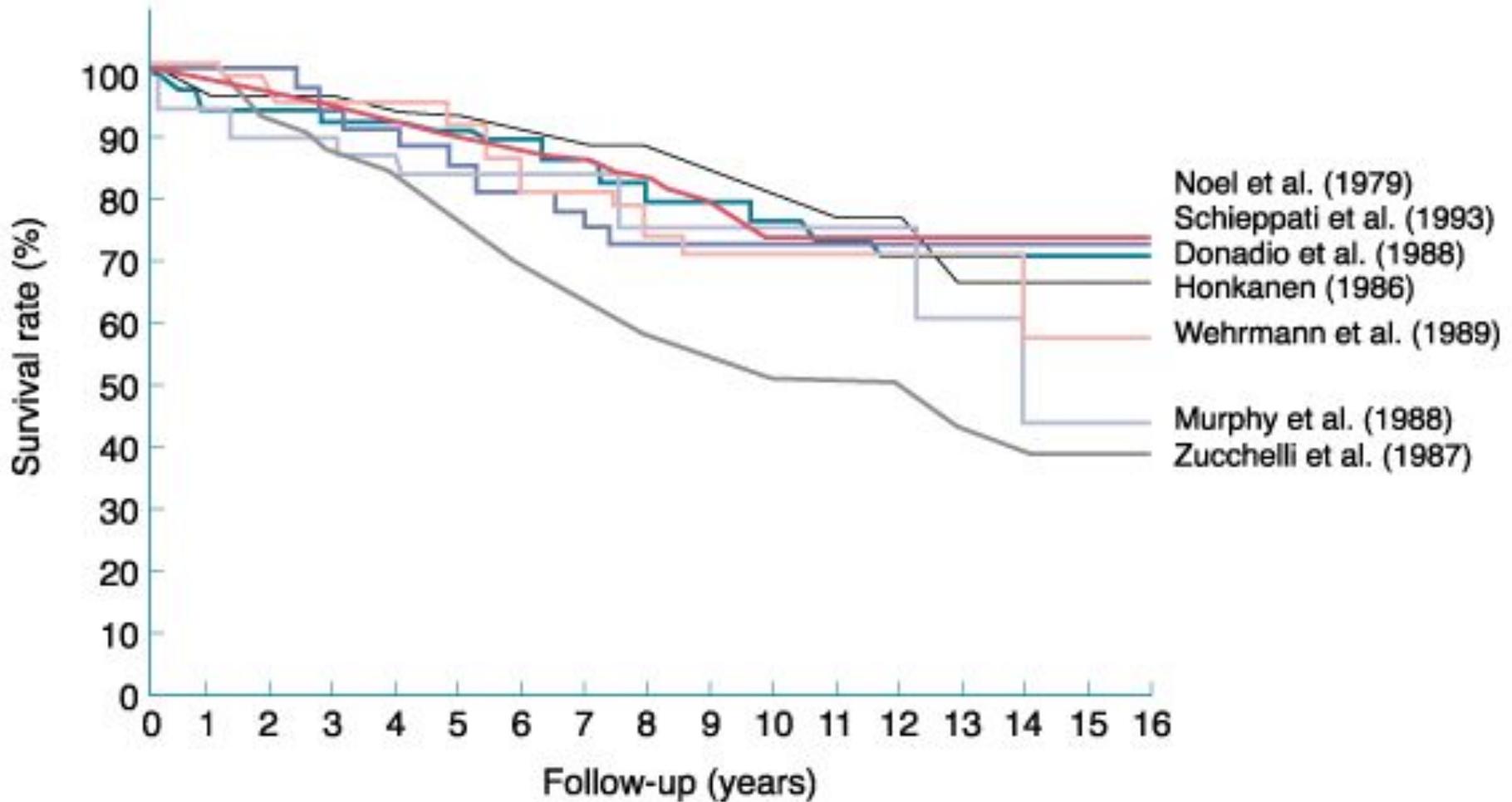
3 Patients: ?SLE (atypical)

1 Patient: HIV

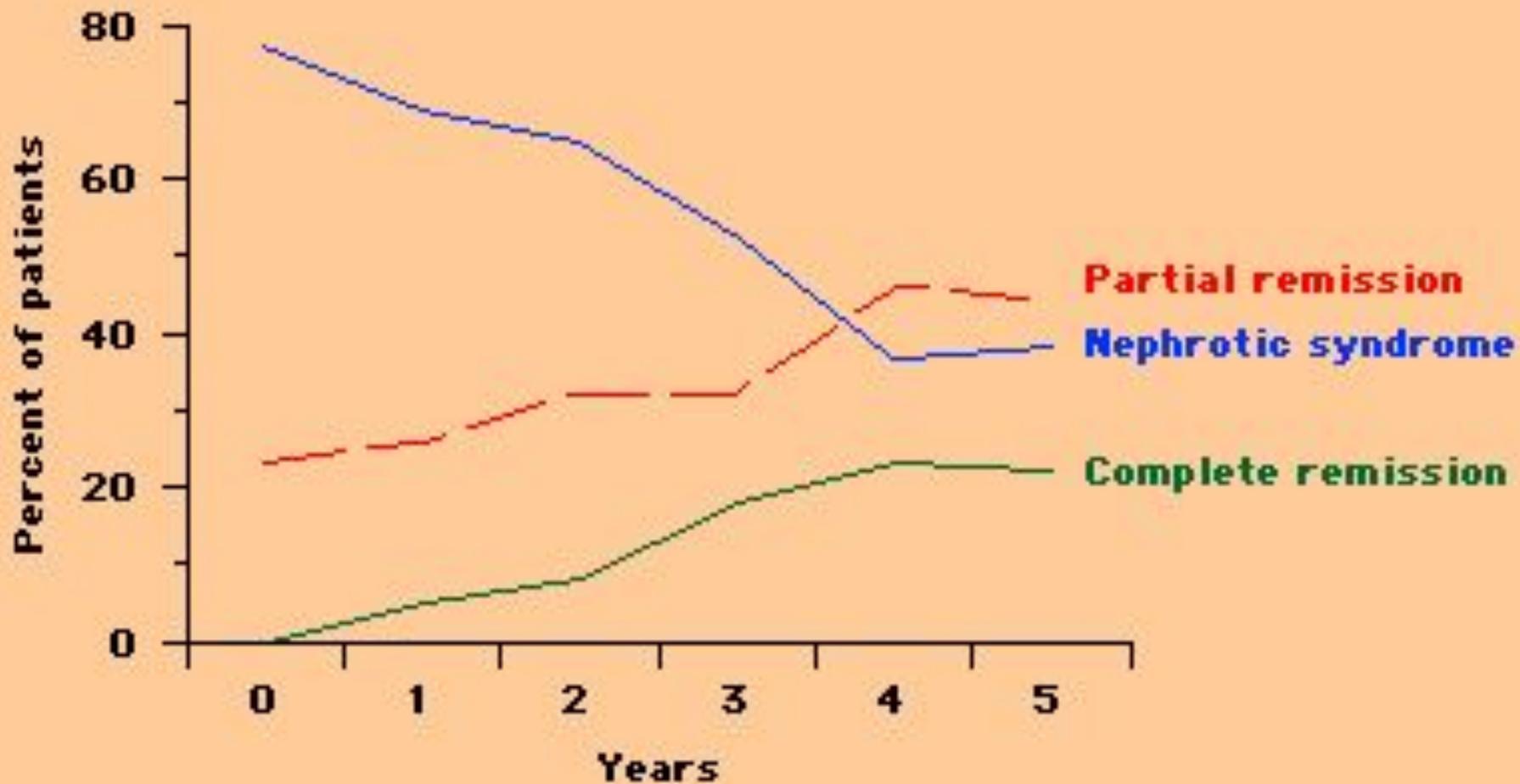
1 Patient: Rheumatoid arthritis / Gold Tx

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

	Noel AJM, 1979	Donadio Kidney Int, 1988	Schieppati NEJM, 1993
n	116	140	100
Возраст	37,6	51±17	51±17
Мужской пол	–	66%	68%
↑ АД	10%	30%	55%
Гематурия	55%	–	–
Нефротический с-м	76%	83%	76%
Протеинурия >10 г/сут	–	31%	10%



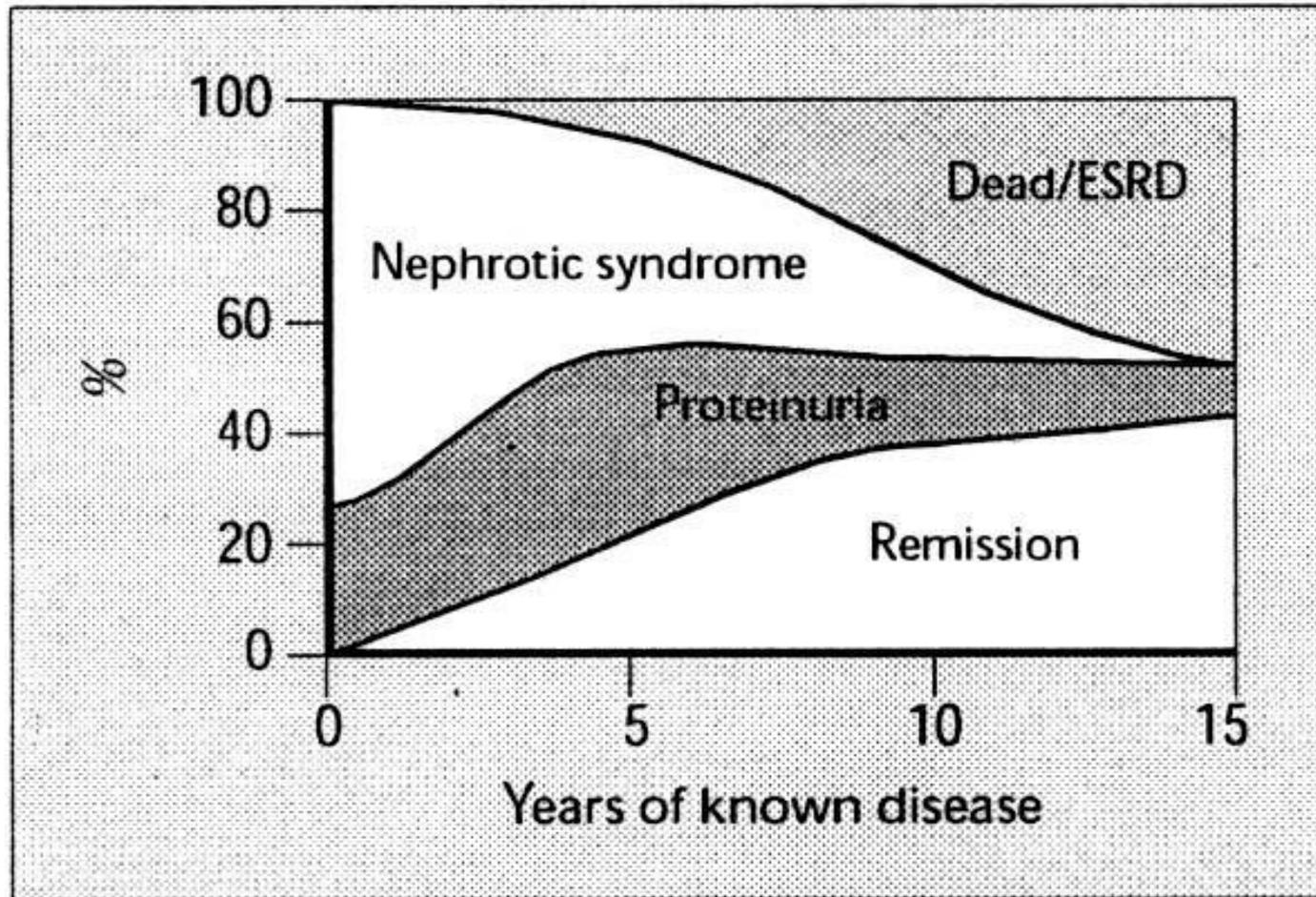
Показатели выживаемости больных мембранозной нефропатией



Естественное течение идиопатической мембранозной нефропатии

Schieppati et al., NEJM 1993, 329:85

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО МЕМБРАНОЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА



Около половины больных входит в ремиссию (в том числе в спонтанную), однако у 25 - 40% больных развивается терминальная ХПН.

«ИТАЛЬЯНСКАЯ» СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

Kidney International, Vol. 48 (1995), pp. 1600–1604

A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy

CLAUDIO PONTICELLI, PIETRO ZUCHELLI, PATRIZIA PASSERINI, BRUNO CESANA, FRANCESCO LOCATELLI,
SONIA PASQUALI, MAURO SASDELLI, BRUNO REDAELLI, CLAUDIO GRASSI, CLAUDIO POZZI,
DANIELA BIZZARRI, and GIOVANNI BANFI

*Division of Nephrology and Dialysis, IRCCS, Ospedale Maggiore Milano, Ospedale Malpighi Bologna, Ospedale Civile Lecco, Ospedale Civile Arezzo,
Ospedale San Gerardo dei Tintori Monza, and Ospedale Predabissi Melegnano, Italy*

«ИТАЛЬЯНСКАЯ» СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

**1 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут**

2 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг

**3 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут**

4 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг

**5 мес. Метилпреднизолон 1 г в/в №3
преднизолон 30 мг/сут**

6 мес. Лейкеран 0,2 мг/кг

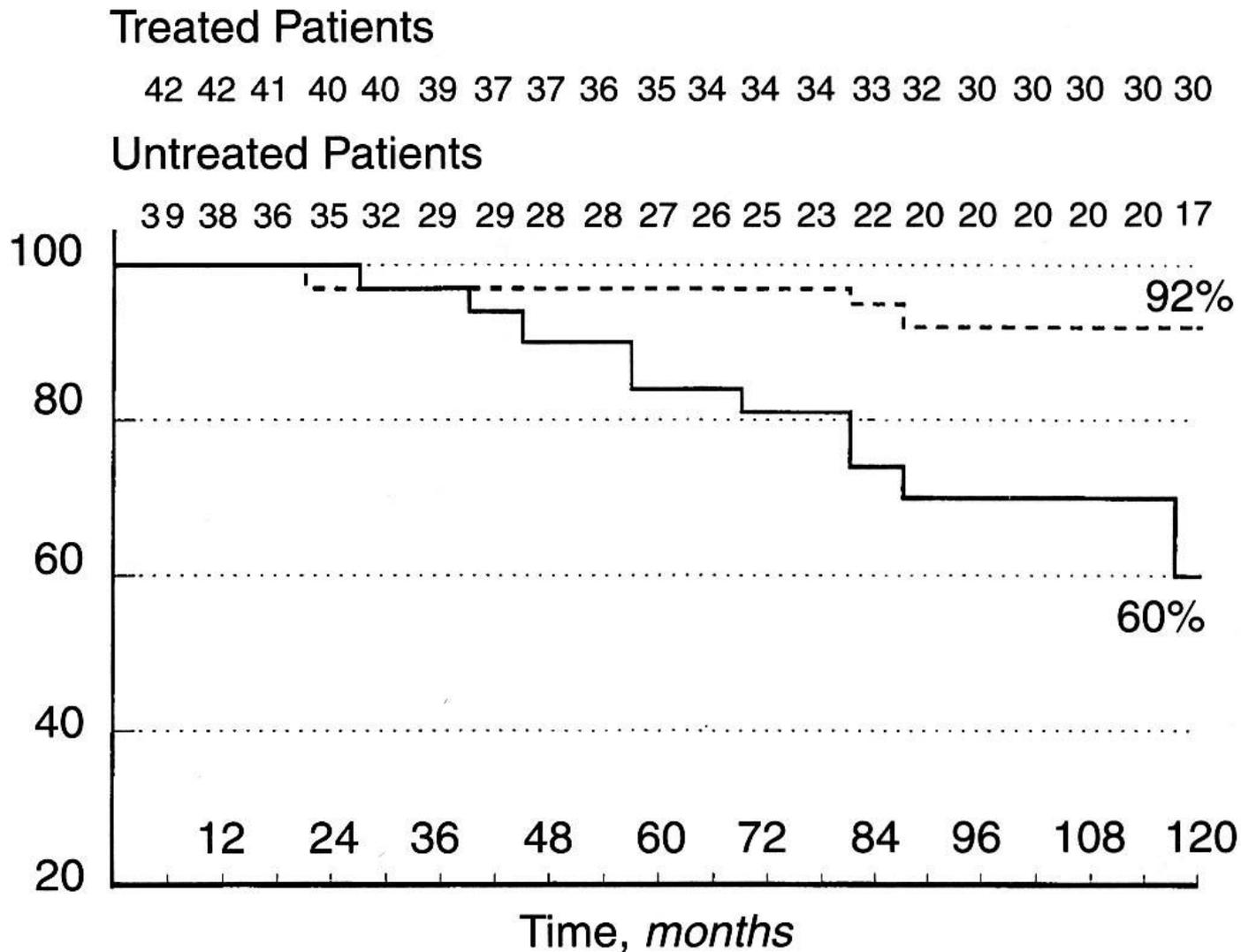


Fig. 1. Cumulative probability of survival without dialysis in patients who received treatment (- - -) and in untreated controls (—). The difference is significant ($P = 0.0038$).

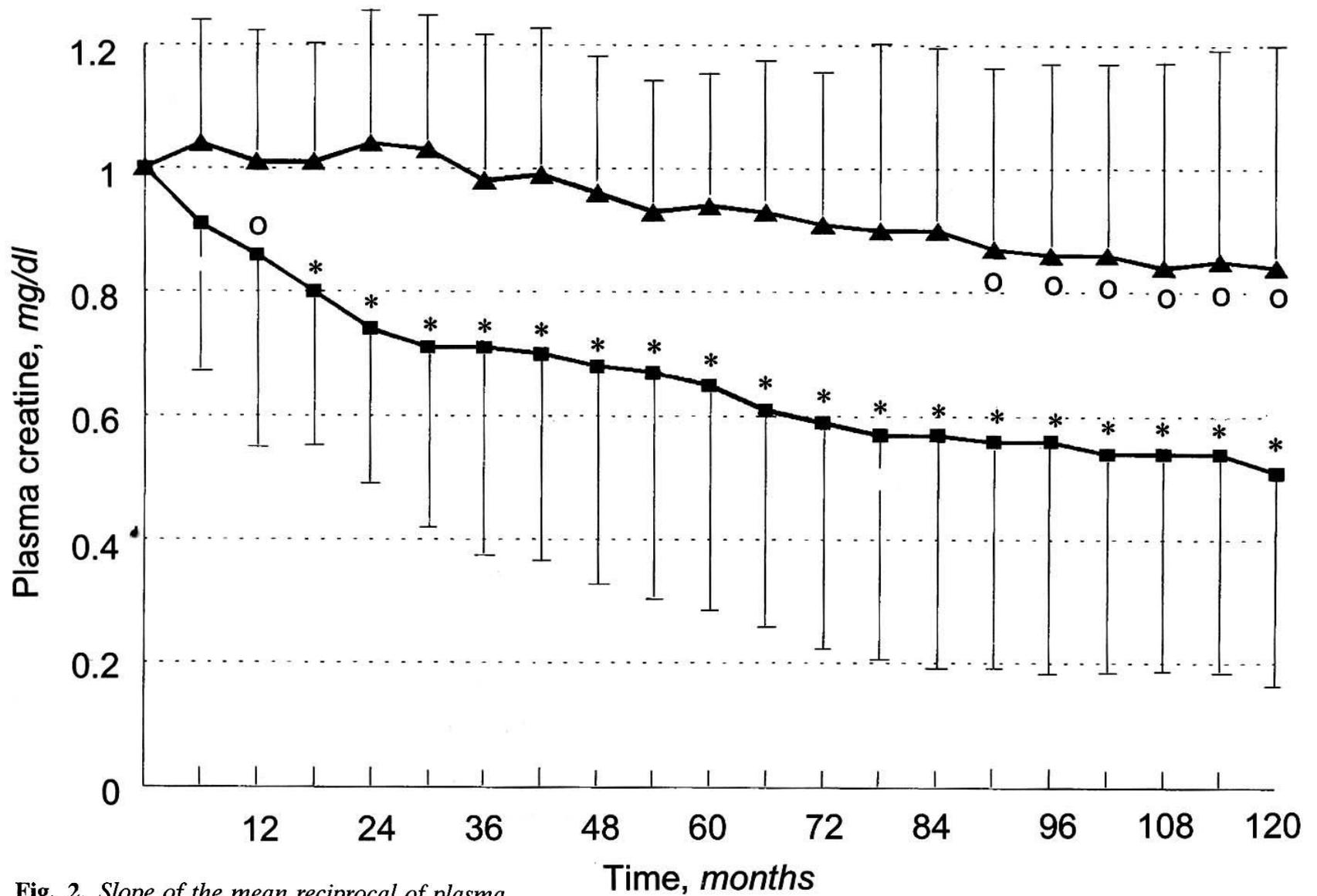


Fig. 2. Slope of the mean reciprocal of plasma creatinine in 31 treated patients (—▲—) and in 25 untreated controls (—■—) followed for 10 years. ° $P < 0.05$ compared to the basal value. * $P < 0.01$ compared to the basal value. The difference between the two slopes is also statistically significant ($P = 0.035$).

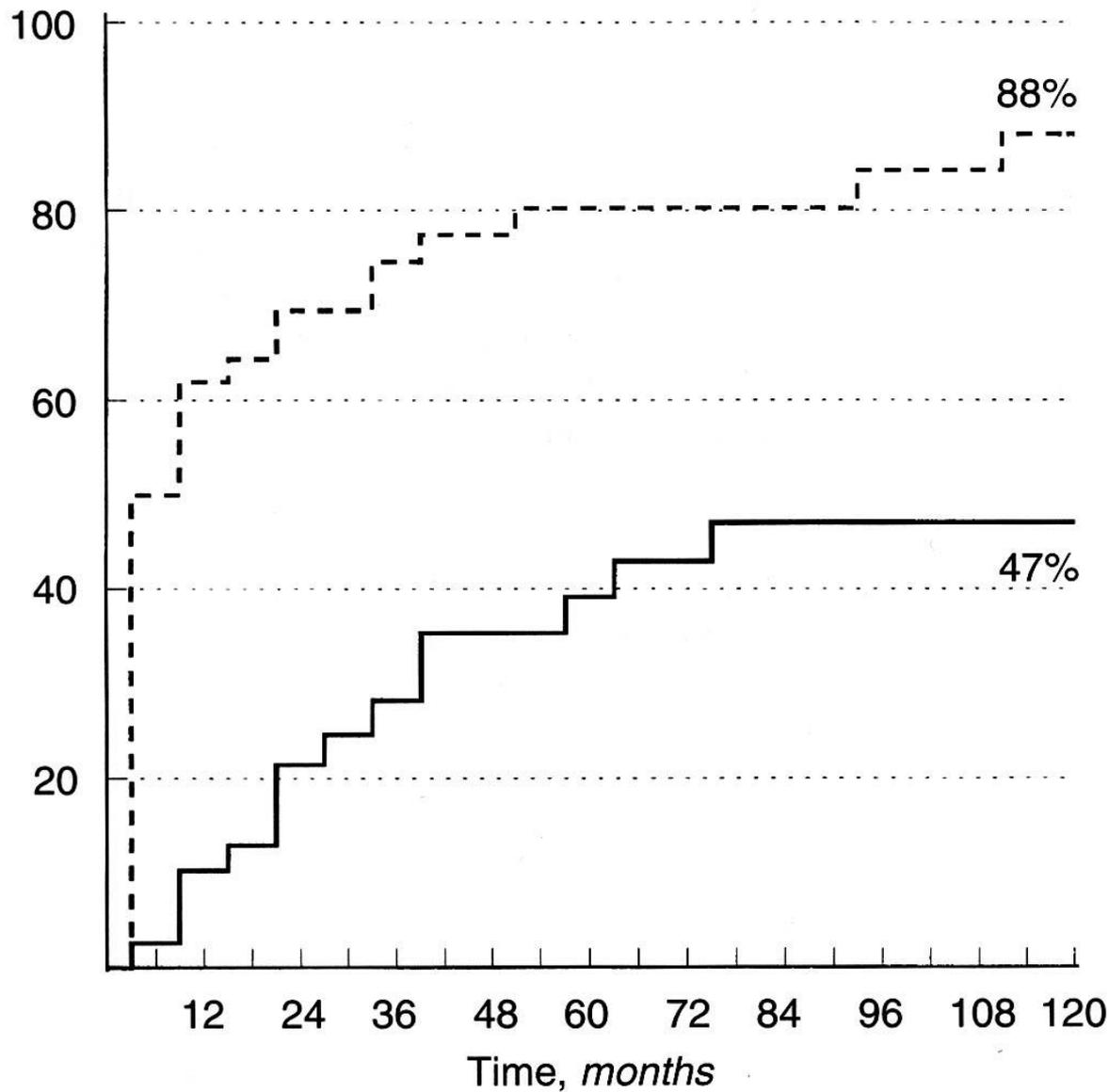
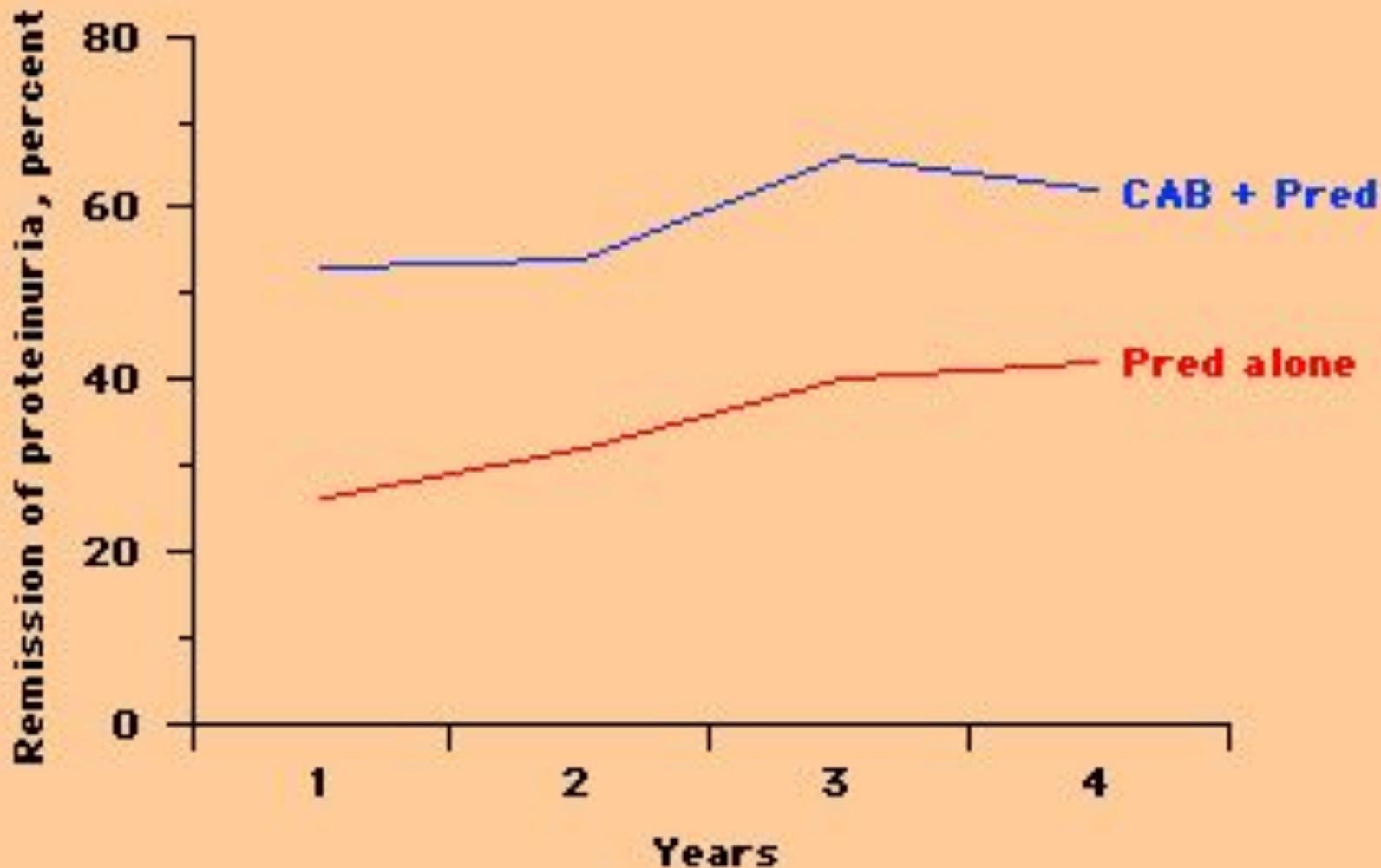


Fig. 3. Probability of complete or partial remission of the nephrotic syndrome as a first event in the treated group (- - -) and in control group (—). The difference between the two curves is statistically significant ($P = 0.0000$).



Сравнение эффективности лечения мембранозной нефропатии преднизолоном и его комбинацией с хлорамбуцилом

Ponticelli et al., NEJM 1992, 327:599

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

Благоприятный прогноз

- ▣ Протеинурия < 5 г/сут
- ▣ Стабильно сохранная функция почек
- ▣ Отсутствие артериальной гипертензии

Неблагоприятный прогноз

- ▣ Протеинурия > 5 г/сут
- ▣ Нарастание (удвоение) уровня креатинина плазмы
- ▣ Персистирующая артериальная гипертензия



Алгоритм лечения больных с мембранозной нефропатией

ЛЕЧЕНИЕ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ В/В ИММУНОГЛОБУЛИНА

I группа - 20 больных с сохраненной функцией почек

II группа - 6 больных с ХПН (СКФ 52 ± 13 мл/мин)

ПРОТОКОЛ:

- три курса IgG 0,4 г/кг в/в №3 один раз в 3 недели

- далее IgG 0,4 г/кг один раз в 3 недели в течение 10 мес.

РЕЗУЛЬТАТ:

I группа: 9 - полная ремиссия, 7 - неполная ремиссия

II группа: 2 - полная ремиссия, 1 - неполная ремиссия

ОСНОВНОЕ ПРЕПЯТСТВИЕ: высокая стоимость лечения

ГИПОТЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ВЫСОКИХ ДОЗ В/В ИММУНОГЛОБУЛИНА

- 1) торможение синтеза антител механизмом обратной связи**
- 2) увеличение клиренса антигенов, вызывающих мембранозную нефропатию**
- 3) неспецифическая блокада антигена Fc-фрагментом иммуноглобулина, приводящая к снижению иммунной активности**
- 4) стимуляция T-супрессоров посредством образования антиидиотипических антител**

Тромбоз почечных вен

