

Требования к обучающимся

1. В процессе занятия не отвлекайтесь, внимательно знакомьтесь с предоставляемой информацией.
2. Настоящее занятие проводится в дистанционной форме, не является лекцией и не заменяет ее.
3. В ходе проведения занятия будет проводиться контроль присутствия
4. В ходе проведения занятия будут появляться задания, на которые Вы должны дать ответы в письменной форме (протокол занятия).
Подготовьте ручку и бумагу.
5. Протокол занятия необходимо подписать (указать ФИО, номер группы)

Требования к обучающимся

6. В конце занятия каждый обучающийся отправляет старосте группы фотографию (либо скан) написанного протокола занятия.

Название фотографии:

Номер группы_ФИО_Синдромы ЗЛ

Например: 301_ИвановИ.И._СиндромыЗЛ

Если фотографий несколько – пронумеруйте их:

Например: 301_ИвановИ.И._СиндромыЗЛ_1

301_ИвановИ.И._СиндромыЗЛ_2

7. **Староста группы в одном письме** в течение одного часа после окончания занятия пересылает все полученные фотографии (сканы) с протоколами занятия студентов на электронную почту кафедры пропедевтики внутренних болезней.

8. Фотографии будут распечатаны и переданы преподавателю.

**Почта кафедры пропедевтики внутренних болезней:
kafedra.propedevtiki.spbgmu@mail.ru**

Домашнее задание

1. Синдром инфекции мочевыводящих путей
2. Острый пиелонефрит
3. Хронический пиелонефрит
4. Синдром обструкции МВП
5. Синдром канальцевых дисфункций
6. Острый интерстициальный нефрит
7. Острое повреждение почек
8. Хроническая болезнь почек
9. Терминальная почечная недостаточность

Синдромы заболеваний почек. Часть 1

Синдромы поражения почек

Синдромы поражения почечного клубочка (гломерулярные синдромы):

Нефротический синдром

Нефритический синдром
(изолированный мочевои синдром,
острый, быстро прогрессирующий,
хронический)

Экстрагломерулярные синдромы:

Синдром канальцевых дисфункций

Синдром инфекции МВП

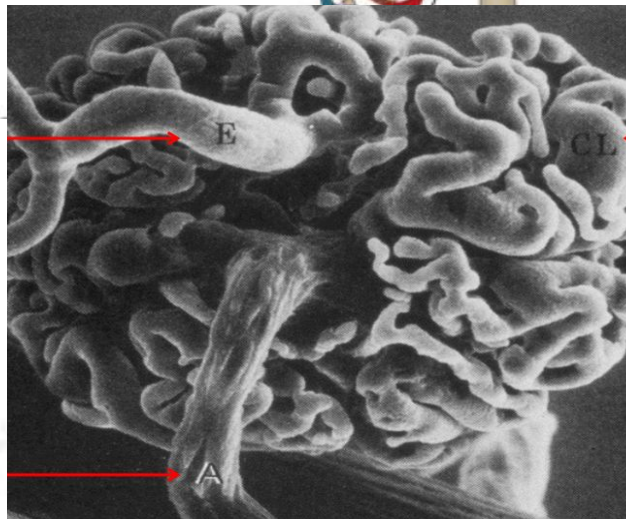
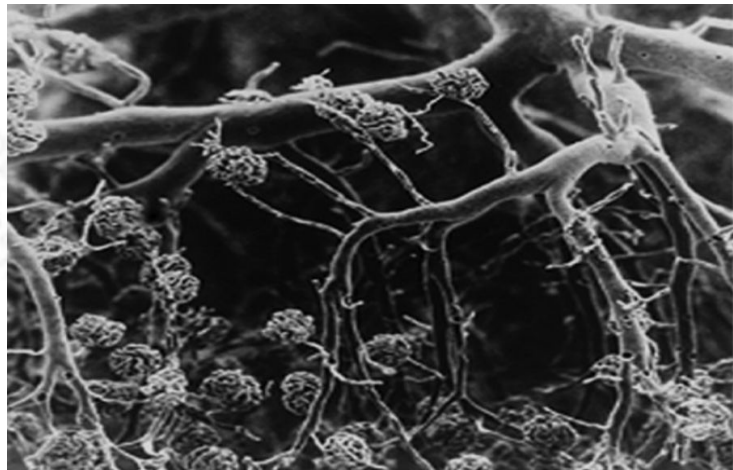
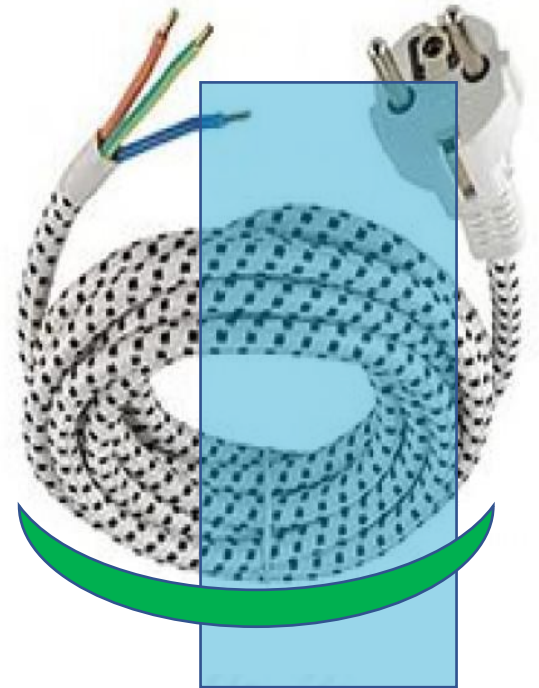
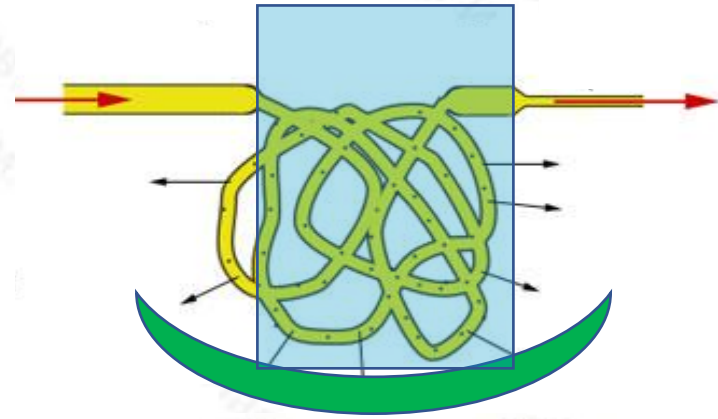
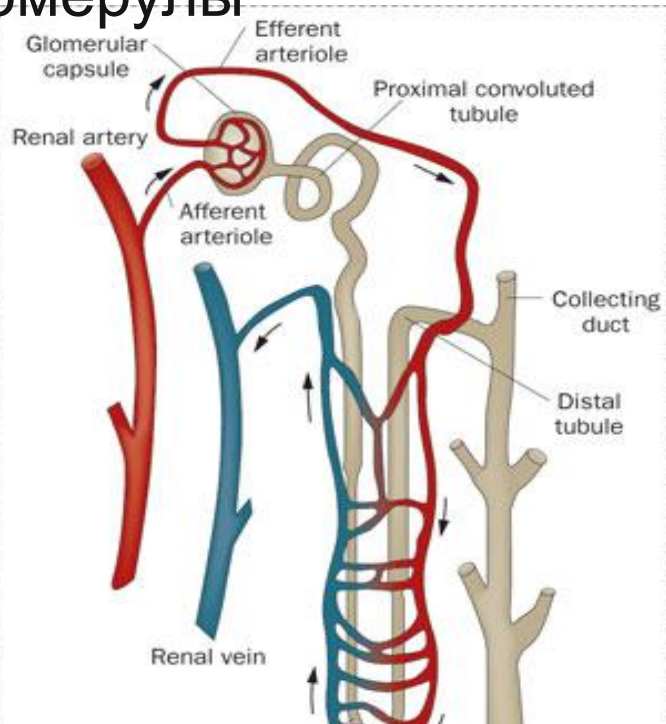
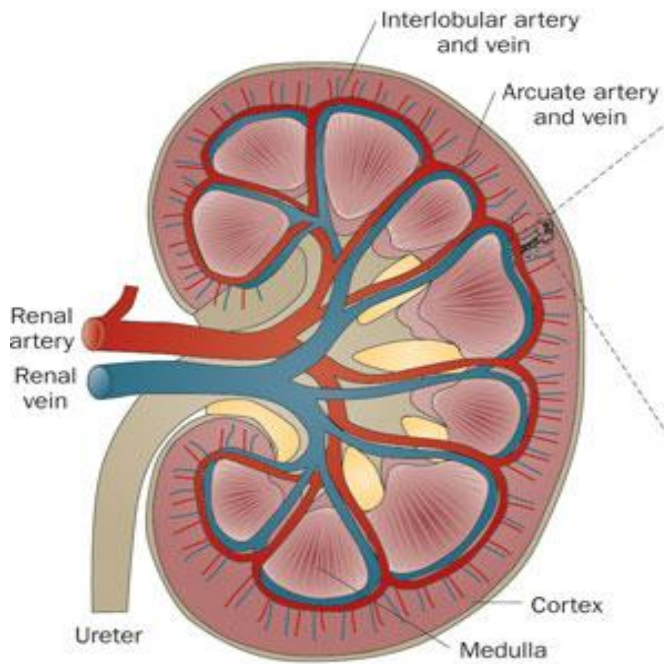
Синдром обструкции МВП

Синдром глобальной дисфункции почек:

Острое повреждение почек

Хроническая болезнь почек

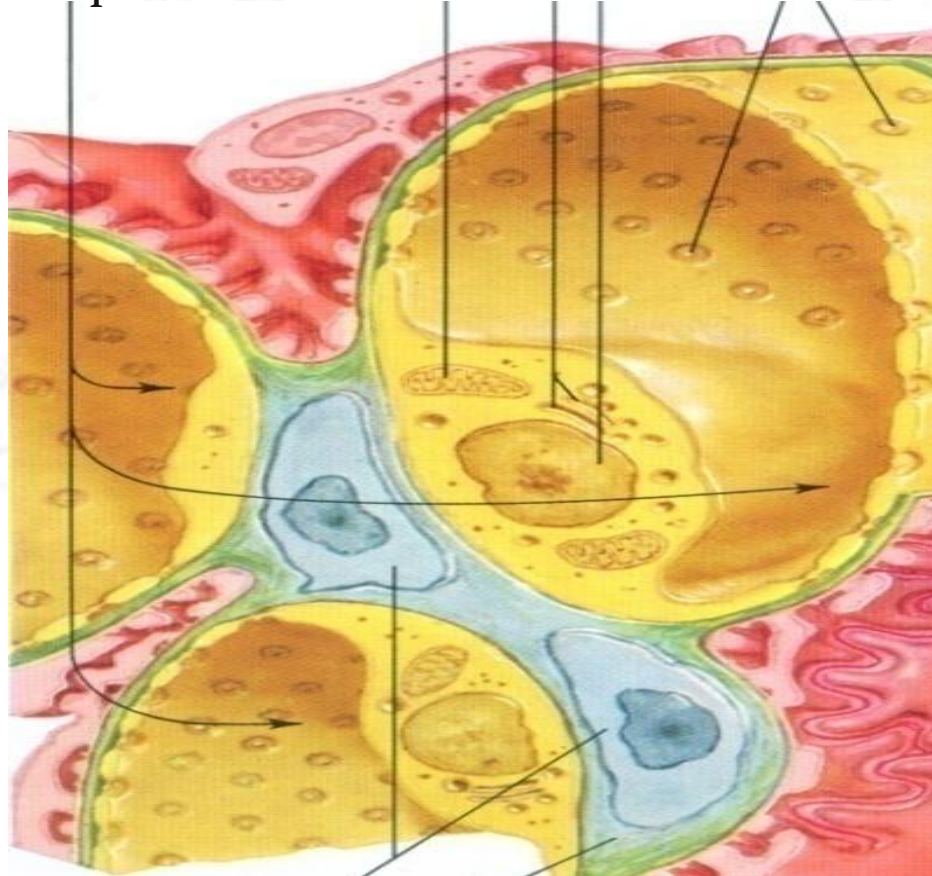
Анатомия гломерулы



Строение капилляров клубочков почки

Просвет капилляров

Эндотелий, органеллы
и фенестры

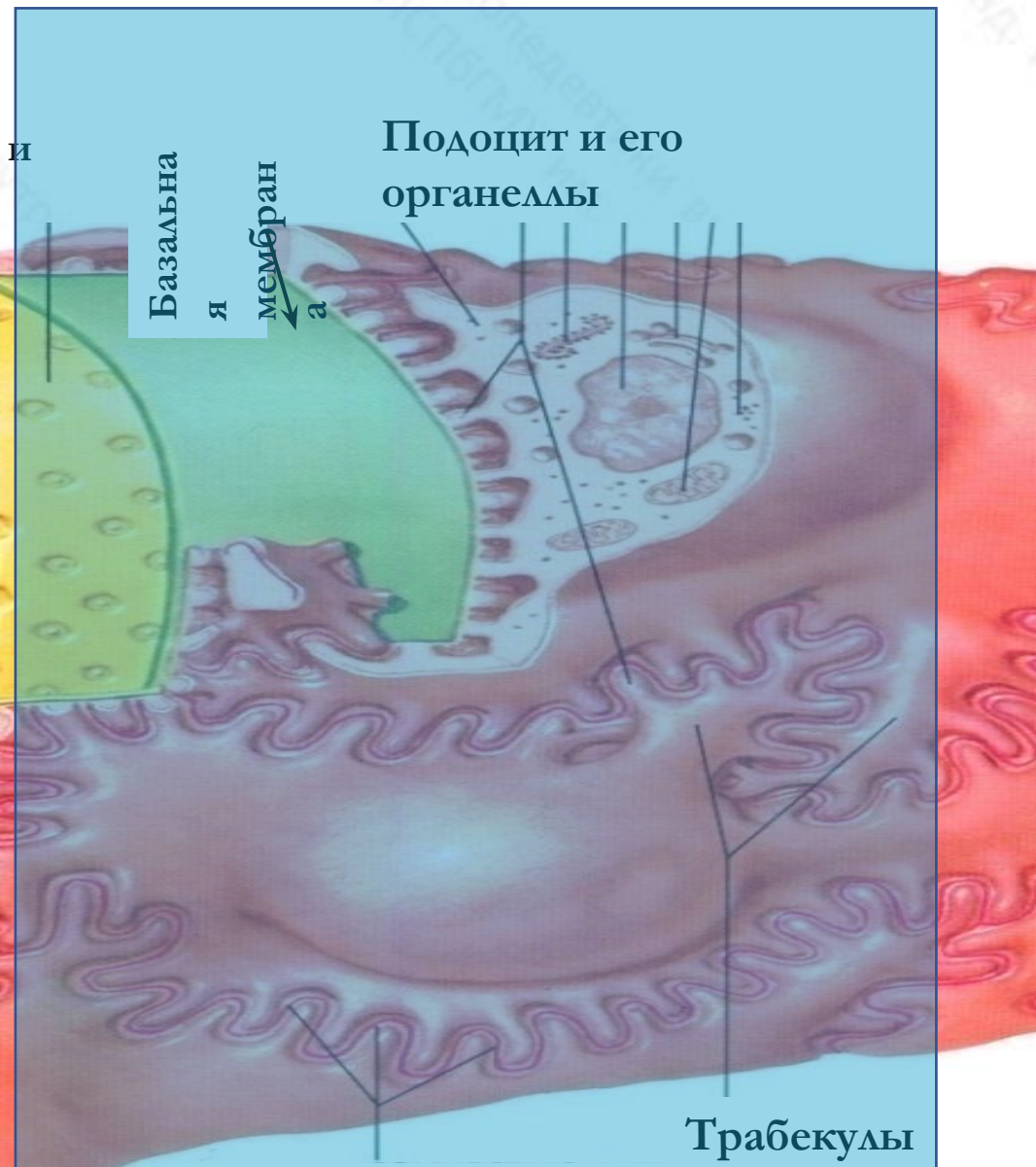


Мезангиальные
клетки и матрикс

Базальна
я

мембран
а

Подоцит и его
органеллы



Трабекулы

Педикелы

Анатомическое строение гломерулярного аппарата

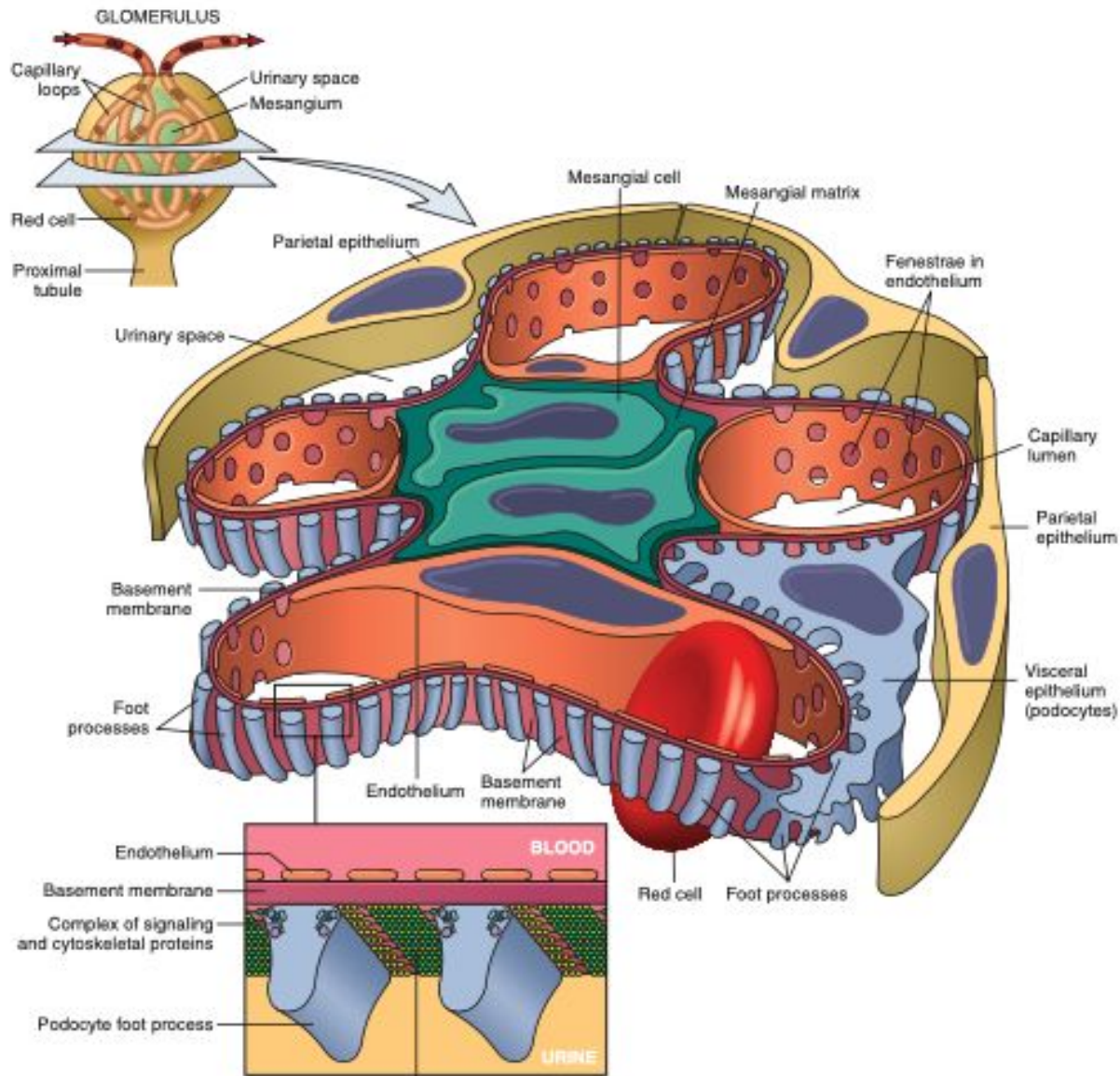


Figure 13-1 Schematic diagram of a lobe of a normal glomerulus.

Вопрос № 1

Время ответа - 5 минуты

Какие клетки образуют щелевую диафрагму?

Механизмы повреждения клубочка

Повреждение структур клубочка

С депозицией (отложением) иммунных комплексов в структурах клубочка

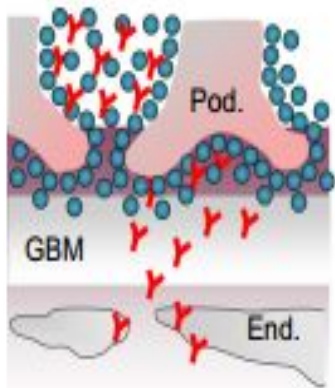
Иммунные поражения клубочков - группа неоднородных по этиологии иммуноопосредованных заболеваний с первичным/вторичным поражением клубочков и с последующим вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона, интерстициальной ткани, с исходом в нефросклероз и развитие дисфункции почек (см. далее)

Без депозиции (отложения) иммунных комплексов в структурах клубочка

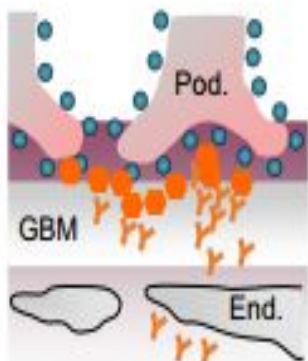
- Воздействие различных, в т.ч. иммунных факторов, на структуры клубочка, но без депозиции ИК (поражение почек при диабете; болезнь минимальных изменений и проч.)
- Генетические дефекты структур клубочка (ФСГС, синдром Альпорта)
- Механические факторы

Иммунные механизмы повреждения клубочков

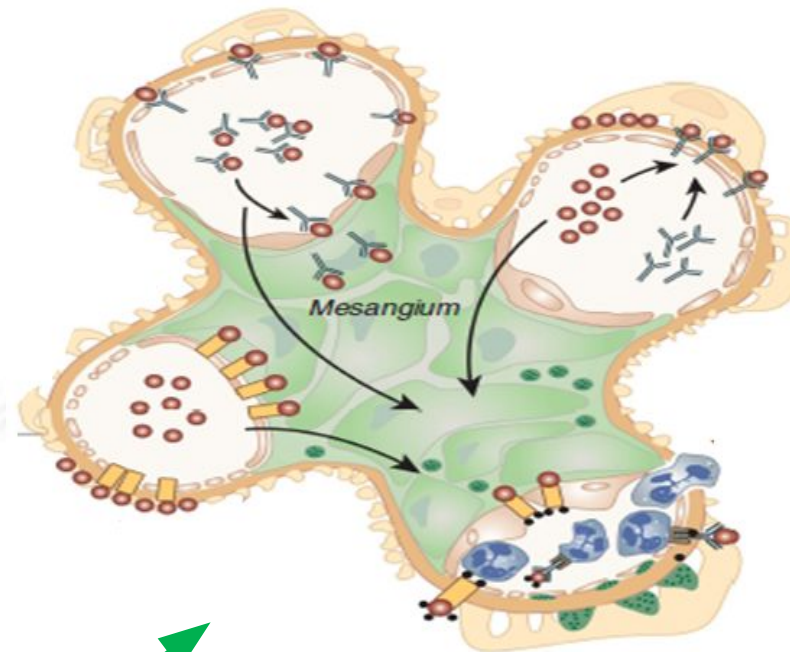
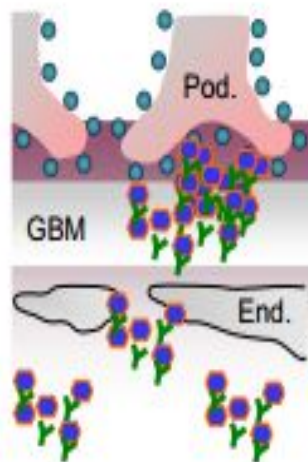
АТ против АГ –
белков структур
клубочка



АТ против АГ,
оказавшегося в
структуре клубочка



Депозиция в
структурах клубочка
циркулирующих
иммунных
комплексов



Депозиция иммунных комплексов в структуре клубочка, но без хемотаксиса иммунных клеток и **без развития воспалительной пролиферации**, так как ИК локализованы за ГБМ и не доступны для иммунных клеток (мембранозная нефропатия)

Депозиция иммунных комплексов в структуре клубочка, хемотаксис иммунных клеток и **развитие воспалительной пролиферации**, дальнейшее повреждение структур клубочка (гломерулонефриты)

Воспалительная клеточная пролиферация – увеличение числа клеток – резидентных клеток клубочка (эндотелиоцитов, мезангиоцитов, париетального эпителия капсулы) и клеток иммунной системы в ответ на воспаление и повреждение.

Варианты повреждения клубочков (гломерулонефриты и гломерулопатии)

Гломерулонефрит - группа неоднородных по этиологии, патогенезу и прогнозу иммуноопосредованных заболеваний клубочков

Гломерулопатия - группа заболеваний, характеризующихся поражением клубочка в отсутствии пролиферативных изменений

**Гломерулонефр
ИТЫ**

Гломерулопатии

Первичные

Болезнь затрагивает только почки.
Почки являются единственным пораженным органом, где разворачиваются иммунные реакции в случае иммунного генеза повреждения почек

Вторичные

Почки вовлекаются в патологический процесс вторично – становятся мишенью воздействия уже существующего в организме патологического процесса (аутоиммунные заболевания, инфекции, онкологические процессы и др.)

Гломерулярные синдромы

Нефритический синдром

Повреждение:

- Эндотелиоциты
- ГБМ
- Мезангиоциты

Воспаление

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Повреждение:

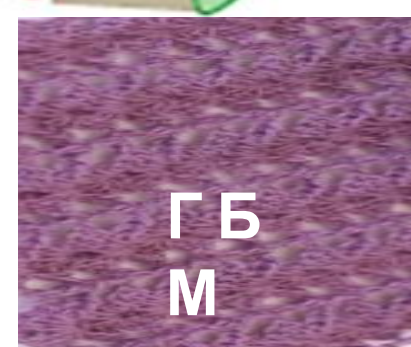
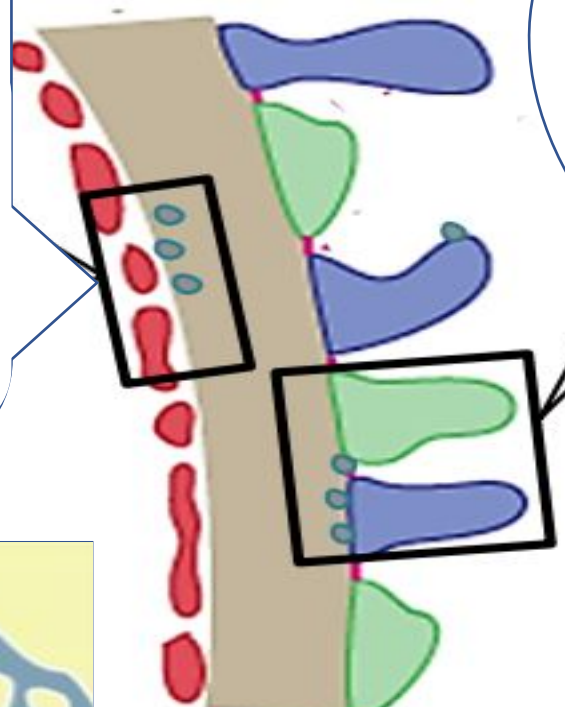
- Подоциты
- ГБМ

Гломерулопатия

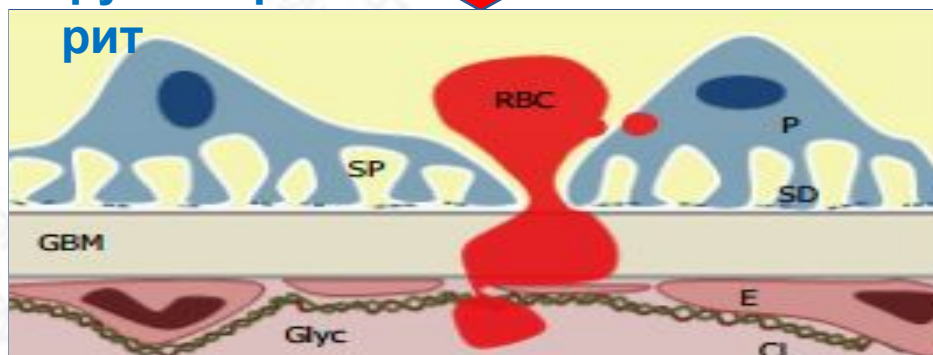
НЕТ ВОСПАЛЕНИЯ

- Повреждение подоцитов
- Повреждение ГБМ
- Случивание подоцитов

- Массивная протеинурия
- Отеки

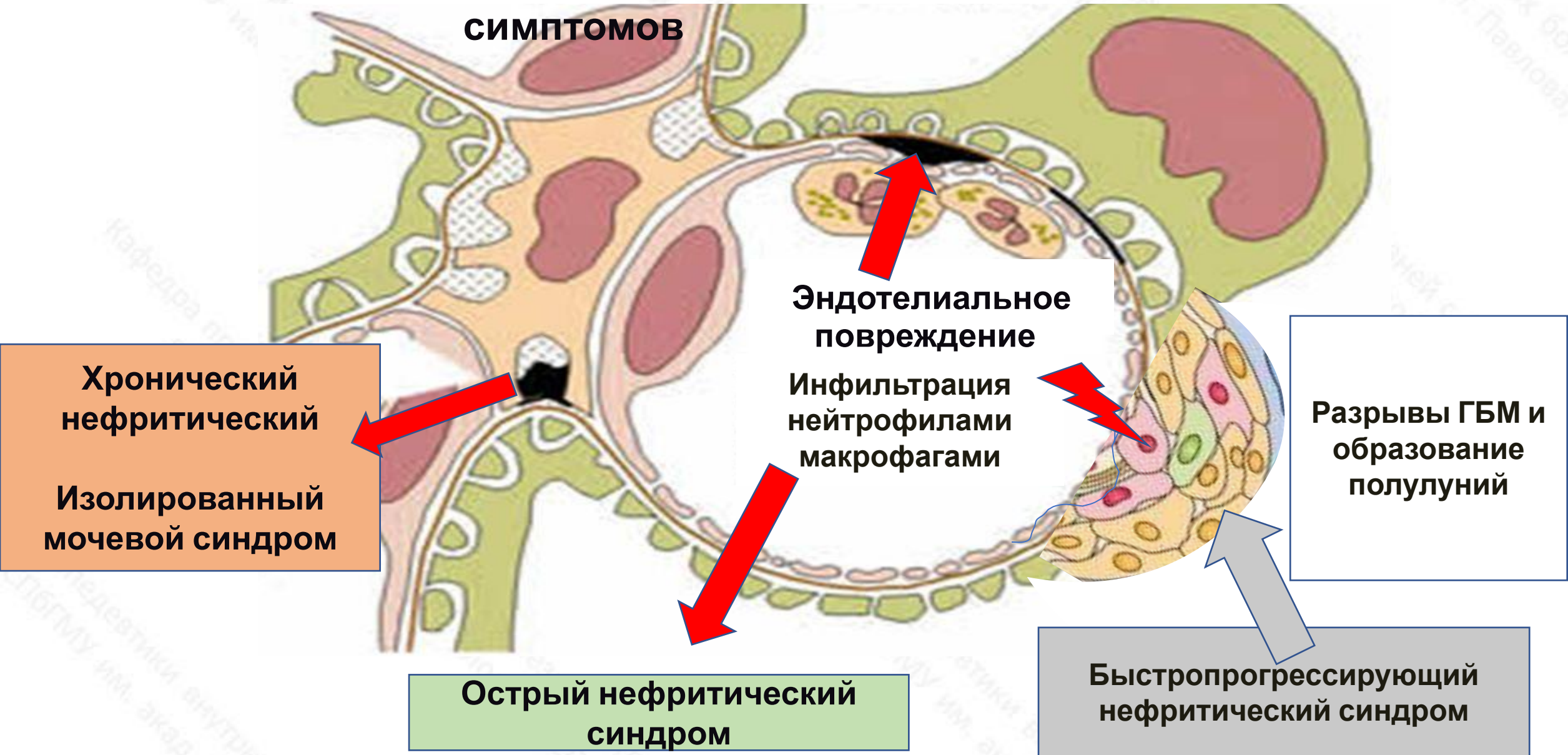


Гломерулонефрит



- Артериальная гипертензия
- Снижение СКФ, мочевого синдром

Локализация иммунных комплексов в гломерулах определяет характер клинических симптомов

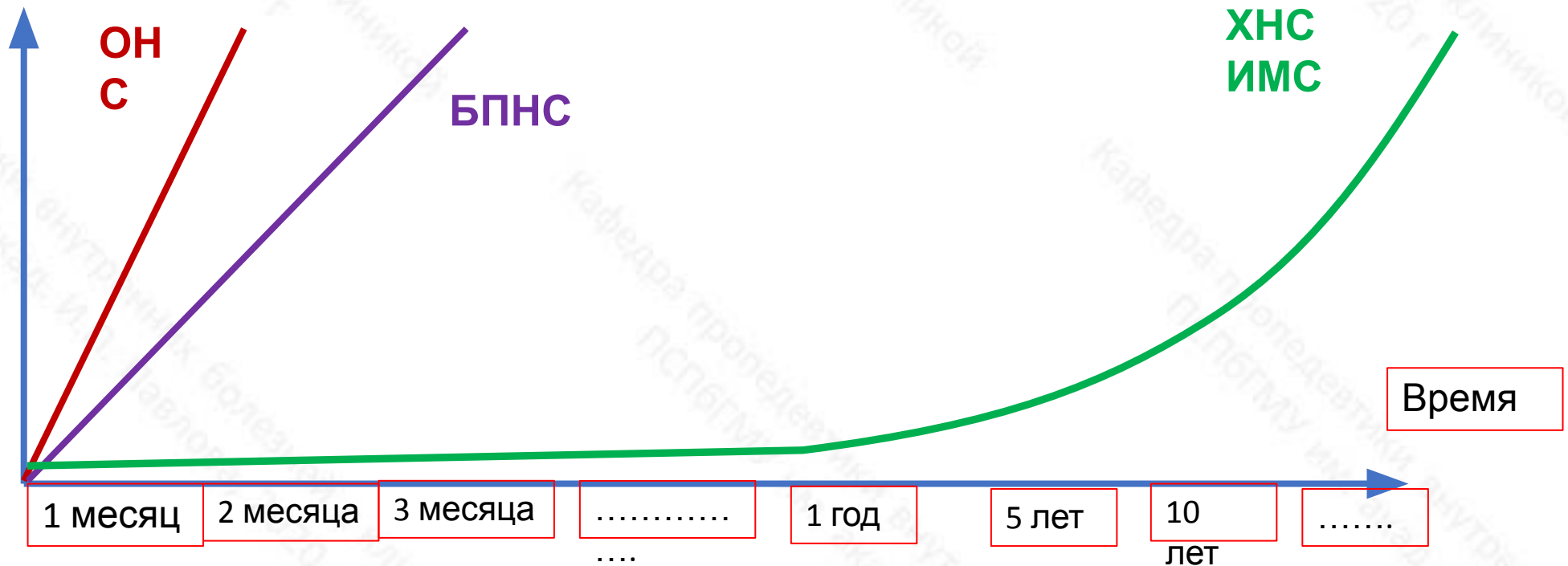


Нефритический синдром

Артериальная гипертензия, нефритические отеки, мочевого синдром (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия), снижение СКФ

- Острый нефритический синдром
- Быстропрогрессирующий (подострый) нефритический синдром
- Хронический нефритический синдром
- Изолированный мочевого синдром (нет АГ и отеков)

Прогрессирование дисфункции почек (снижение СКФ)



Заболевания, протекающие с поражением гломерулярного аппарата

Могут быть как первичными (идиопатическими), так и вторичными

Клиническая презентация-любой вариант нефритического синдрома

Пролиферативные (гломерулонефриты):

Диффузный пролиферативный (эндокапиллярный) ГН

Мезангиально-пролиферативный ГН

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I-II ст.

Фокально-некротизирующий ГН (гломерулонефрит с полулуниями)

Клиническая презентация-нефротический синдром

Непролиферативные (гломерулопатии):

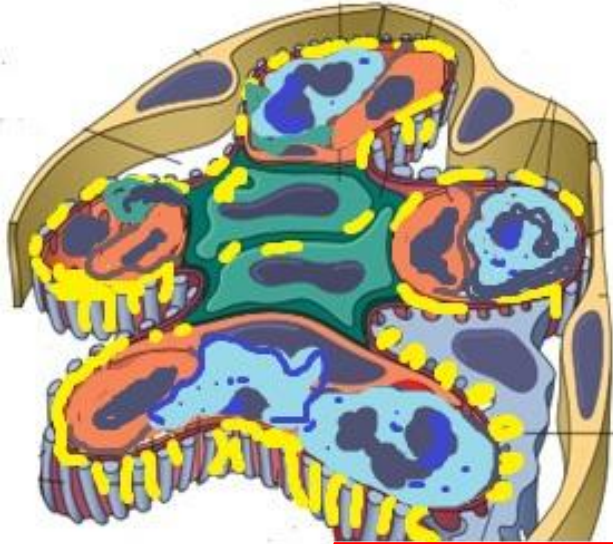
Болезнь минимальных изменений

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

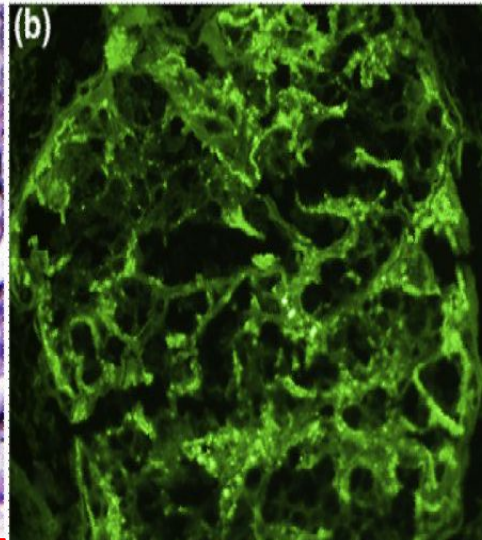
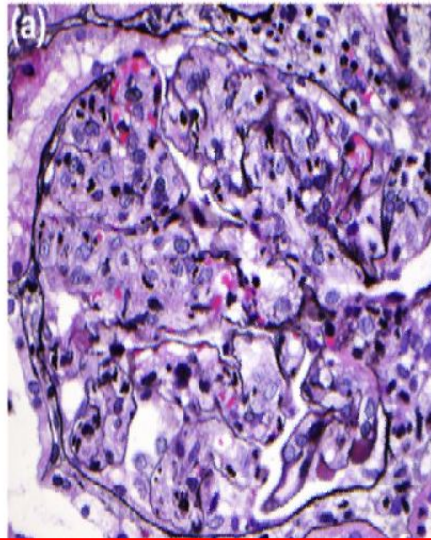
Мембранозная нефропатия

Острый нефритический синдром (Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит)

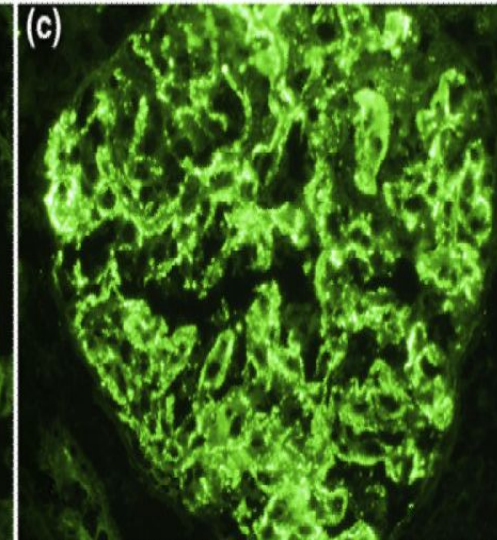
- Острое начало заболевания у пациента без указаний в анамнезе на какие-либо заболевания почек или изменения в анализах мочи, характеризующееся внезапным (1-5 дней) появлением нефритических отеков, гипертензии, гематурии (макро- или микро-) в сочетании с протеинурией, цилиндрурией, снижением СКФ с развитием олигурии
- Причина – острое, впервые развившееся **опосредованное ИК пролиферативное воспаление клубочков** ИЛИ **остро возникающая активизация** хронического пролиферативного воспаления, протекающего до этого в стертой форме (обострение)



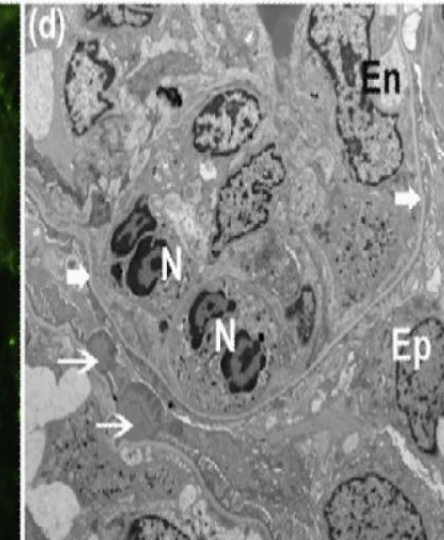
Гиперклеточность диффузно



IgG



C3



«горбы» - ИК

Вопрос № 2

Время ответа – 5 минут

Перечислите причины снижения СКФ при остром нефритическом синдроме

Острый нефритический синдром как клиническое проявление инфекционного гломерулонефрита

Инфекционные гломерулонефриты



Постинфекционные

Возникает через несколько дней/недель после купирования инфекции

Причина: не полностью выведенные из организма ИК (с инфекционным АГ), сформировавшиеся антитела к имплантированному в почечную ткань антигену

Механизм: Первичная имплантация Аг (ИК in situ)

или циркулирующие иммунные комплексы

Клинические примеры:

Постстрептококковый гломерулонефрит
Пневмония, гастроэнтерит

Интраинфекционные

Возникает через несколько недель на фоне текущей инфекции

Причина: генерация АГ персистирующей инфекцией

Механизм: циркулирующие ИК

Клинические примеры:

Инфекционный (бактериальный) эндокардит
Стопа диабетика (инфицированные язвы)
Остеомиелит
Абсцессы внутренних органов

Вопрос № 3

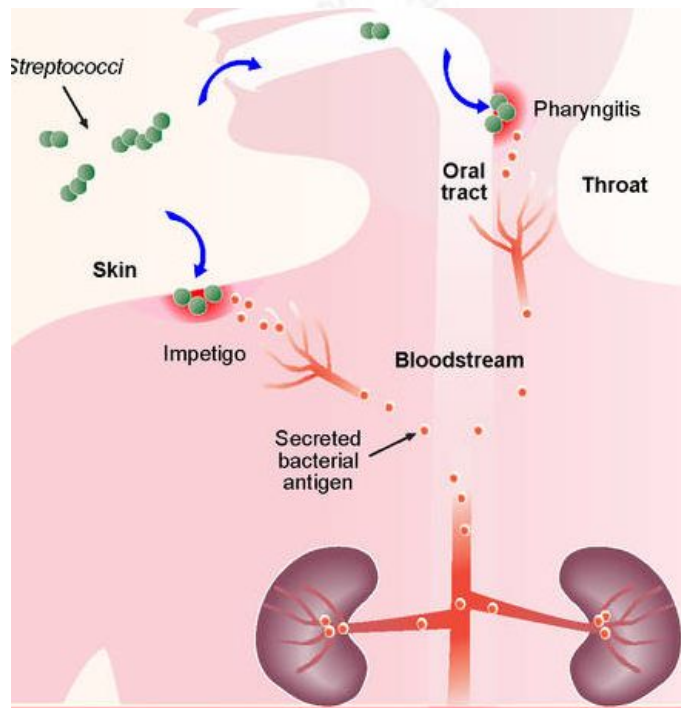
Время ответа – 6 минут

Перечислите микроорганизмы, иммунный ответ в отношении которых может привести к развитию острого пролиферативного гломерулонефрита

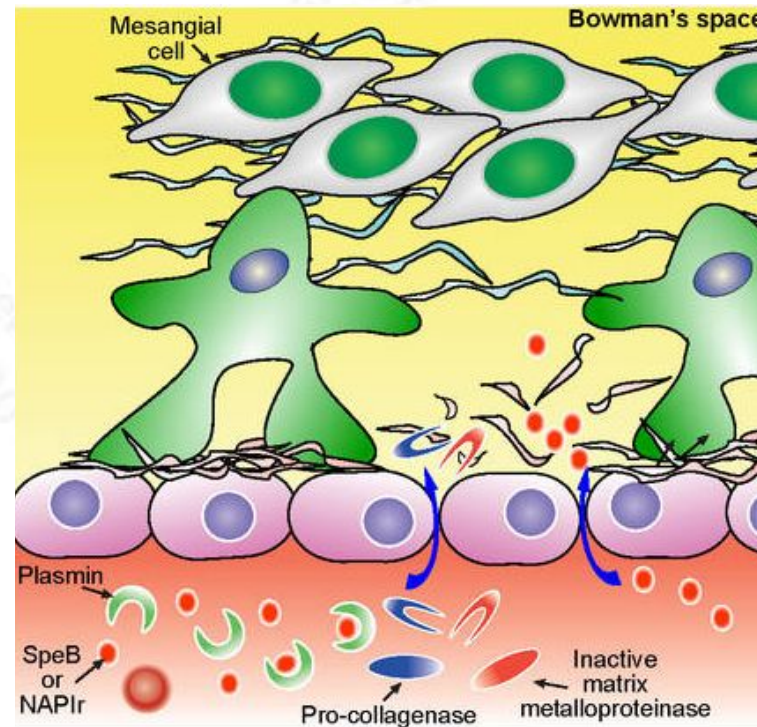
Острый постстрептококковый гломерулонефрит

- Острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит, который развивается спустя 1-3 недели после инфекции, вызванной нефритогенными штаммами бета-гемолитических стрептококков группы А.
- Нефритогенные штаммы:
- М-тип 1, 2, 4, 8, 12, 18, 25 – носоглотка
- 25, 45, 47, 55, 57, 60 - кожа

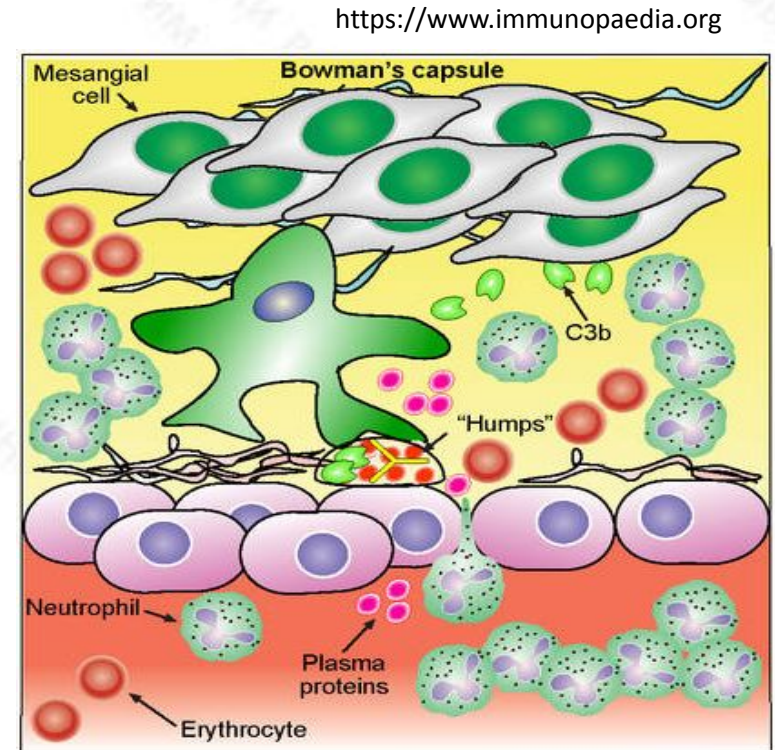
Патогенез острого постстрептококкового гломерулонефрита



антигены стрептококка (SpeB – сериновая протеаза стрептококка, NAPI – ассоциированный с нефритом рецептор плазмина) попадают с кровотоком в почку



NAPI/SpeB активируют плазмин -> активация Коллагеназ и матричных металлопротеиназ -> повреждение Структур эндотелия, гликокаликса, ГБМ



NAPI/SpeB+AT попадают субэпителиально, образуя «горбы», активируют систему комплемента, Хемотаксис иммунных клеток Повреждение структур ГБМ приводит к эритроцитурии, протеинурии

Клиническая картина острого постстрептококкового гломерулонефрита:

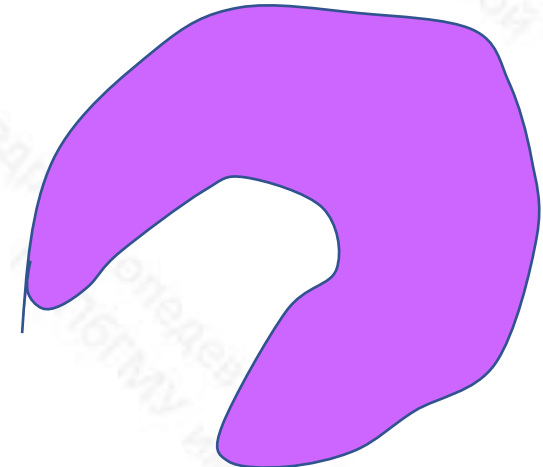
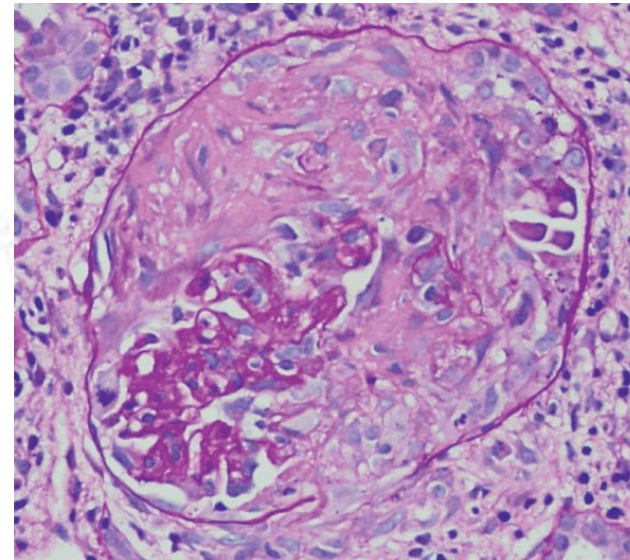
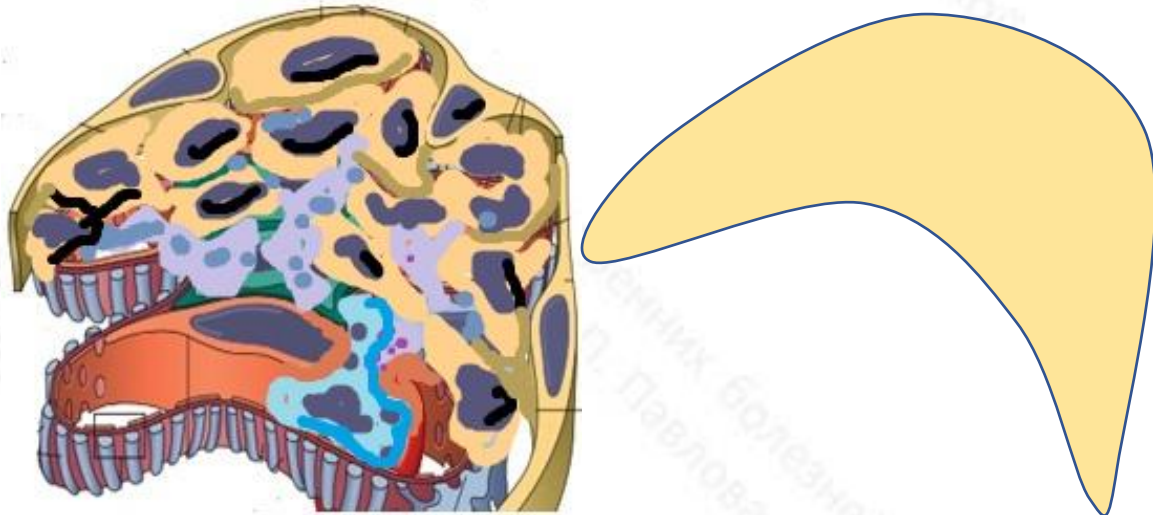
- **Стрептококковая инфекция** верхних дыхательных путей или кожи – ангина, фарингит, рожистое воспаление, скарлатина
- «Латентный» период между перенесенной инфекцией и развитием симптомов поражения почек около 7-21 день. В случае стрептококковой инфекции кожи возможен более длительный латентный период.
- В течение «**латентного периода**» в организме формируется **иммунный ответ** на стрептококковые антигены
- Далее развивается **острый нефритический синдром**
 - Макрогематурия, моча цвета «мясных помоев»
 - Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия
 - Нефритические отеки
 - Снижение функции почек (снижение СКФ)
 - При выраженной задержке жидкости, **олигурии**, возможно развитие нефрогенного отека легких
- Общие симптомы - слабость, снижение толерантности к нагрузке, снижение аппетита
- В большинстве случаев заканчивается выздоровлением и нормализацией функции почек
- Лабораторная диагностика: лабораторные симптомы общевоспалительного синдрома (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз), повышение титра антистрептолизина-О и других антигенов стрептококка

Интраинфекционный гломерулонефрит

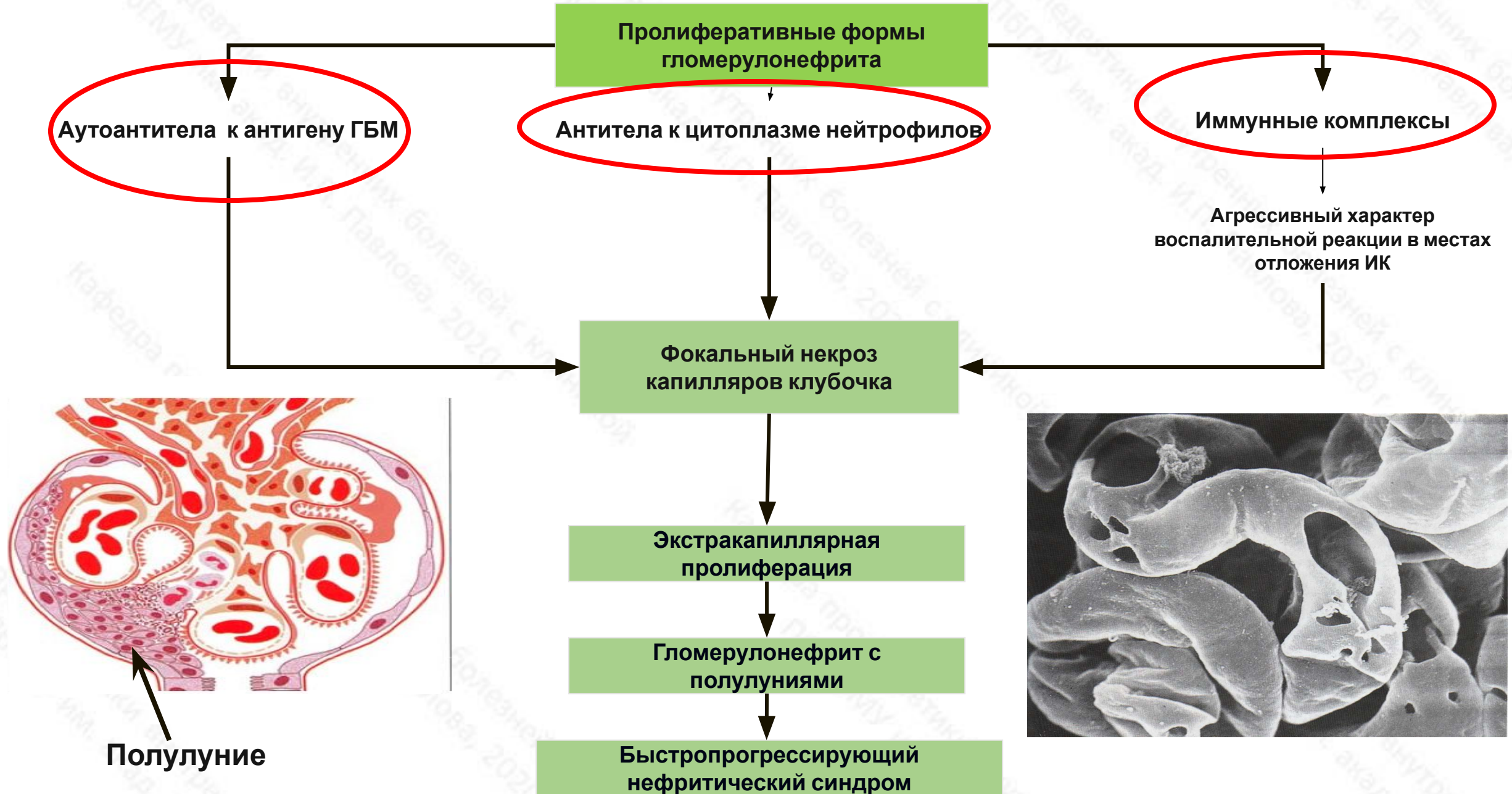
- Клинически может протекать в виде острого пролиферативного гломерулонефрита (острого нефритического синдрома)
- Возникает на фоне **текущей**, как правило, **бактериальной инфекции** и опосредован формированием иммунных комплексов, попаданием их в клубочек, активацией системы комплемента, привлечением иммунных клеток и нарушением структур ГБМ и клубочка в целом
- **Примеры бактериальных инфекций, приводящих к развитию диффузного пролиферативного ГН**
- Инфекционный эндокардит
- Пневмонии
- Остеомиелит
- Висцеральные абсцессы

Быстропрогрессирующий нефритический синдром

- Относительно острое начало заболевания (1-2 нед) с появления всех основных почечных симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки), характеризующееся прогрессирующим падением СКФ (2-3 мл/мин/сут), что обуславливает олигурию и нарастание азотемии.
- В течение 1-2 месяцев (без лечения) формируется терминальная почечная недостаточность
- Морфологический субстрат, лежащий в основе БПНС – фокальный некроз капилляров клубочка с экстракапиллярной пролиферацией и образованием полулуний

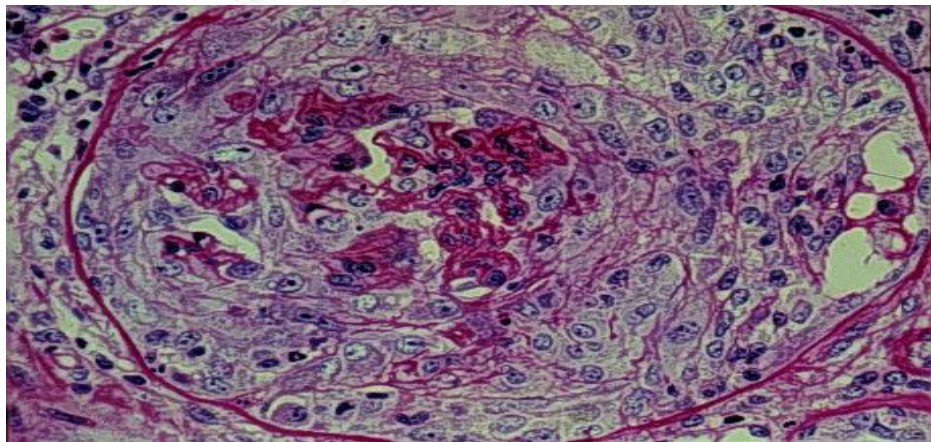


Патогенез БПНС

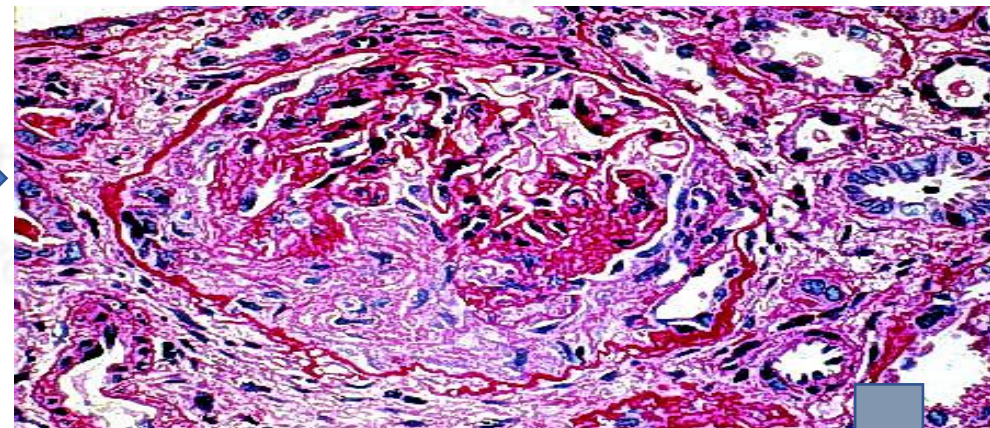


Динамика развития полулуний

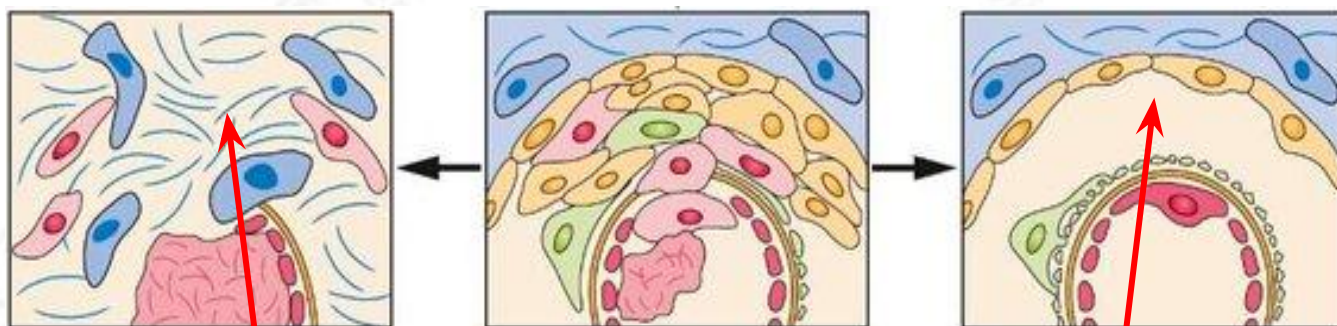
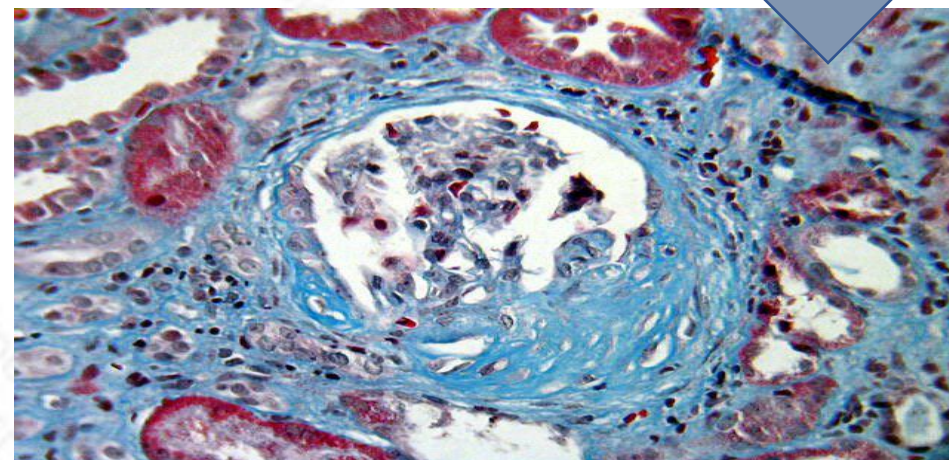
Клеточное полулуние



Фибрино-клеточное полулуние



Фиброзное полулуние



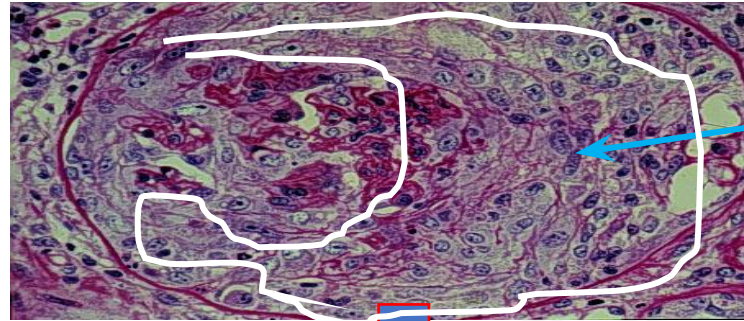
Фиброзирование
и
склерозировани

Реституц
ия

НИИ
Нефрологии

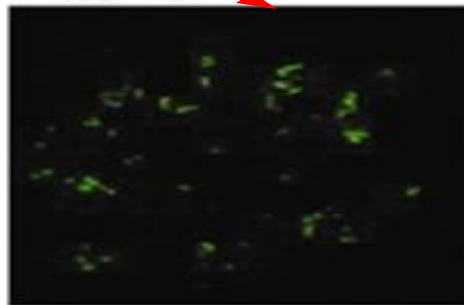
Морфологическая диагностика гломерулонефрита с полулуниями

Световая микроскопия



Полулуние

иммунофлюоресценция



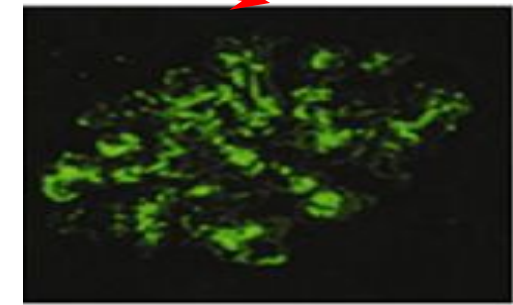
Отсутствие
отложений Ig

Олигоиммунный ГН



Линейные отложения Ig

Анти-ГБМ-ГН



Гранулярные
отложения Ig

Иммунокомплексный
ГН

Клинико-патологическая классификация гломерулонефрита с полулуниями

Отсутствие
отложений Ig



Олигоиммунный ГН

Системные заболевания с
ГН с полулуниями

**АНЦА-положительные
васкулиты**

Микроскопический полиангиит
Гранулематоз Вегенера
Болезнь Чарджа-Штрасса

Линейные отложения Ig



Анти-ГБМ-ГН

Системные
заболевания с ГН с
полулуниями

Синдром Гудпасчера

Гранулярные
отложения Ig



**Иммунокомплексный
ГН**

Системные заболевания с ГН с
полулуниями

СКВ

Смешанная (IgG/IgM)

криоглобулинемия (гепатит С)

Пурпура Шенлейна-Геноха

**ГН с полулуниями на фоне
инфекционных заболеваний**

Постстрептококковый ГН

Инфекционный эндокардит

Висцеральный сепсис (абсцесс)

Гепатиты В и С с васкулитом и/или
криоглобулинемией

Как правило, имеет место системность процесса

Системность патологического процесса

- **Системный воспалительный (инфекционный или неинфекционный, т.е. аутоиммунный процесс):**
- Одновременное появление субъективных и объективных симптомов, характерных для поражения нескольких органов и систем + общие симптомы воспаления
- **Общие симптомы:**
 - общевоспалительный синдром (лихорадка, повышение СОЭ, СРБ)
 - интоксикационный синдром (прогрессирующая слабость, утомляемость, миалгии)
- **Некоторые примеры поражения внутренних органов:**
- **Кожа:** Геморрагическая кожная сыпь - пальпируемая пурпура при системных васкулитах
- **Суставы:** артриты и артралгии (суставной синдром – поражение соединительной ткани суставов)
- **Сердце:** миокардит (люпус-миокардит), эндокардит (Либмана-Сакса при аутоиммунных заболеваниях, бактериальный как первичный источник ИК)
- **Легкие:** синдром невоспалительной инфильтрации легочной ткани (диффузная альвеолярная геморрагия)
- **Почки:** пролиферативный вариант ГН, в том числе и ГН с полулуниями
- **ЖКТ:** кровоизлияния слизистой, кровотечение
- **Периферические нервы:** мононевриты, полинейропатия



Вопрос № 4

Время ответа – 10 минут

Какие гломерулярные синдромы могут быть выявлены у пациента с инфекционным бактериальным эндокардитом; объясните их механизм

Синдром Гудпасчера (Анти-ГБМ-болезнь)

- Аутоантитела к $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа (присутствует в ГБМ, БМ альвеол) способствуют активации компонентов комплемента, разрушению стенки капилляра, инфильтрацией воспалительными клетками и формированию полулуний
- Поражение легких – механизм повреждения аналогичный, приводит к развитию легочного капиллярита – **синдром невоспалительной инфильтрации легочной ткани в варианте диффузной альвеолярной геморрагии (кровохарканье, ДН)**

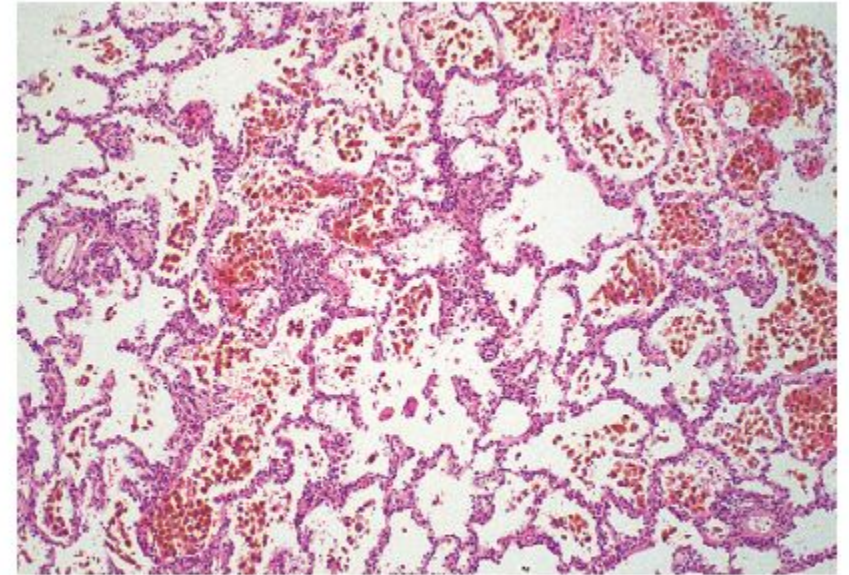


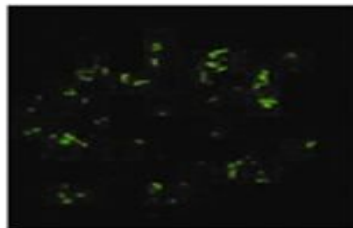
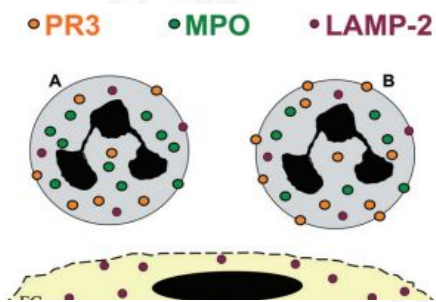
Figure 23.1 Alveolar hemorrhage in a patient with Goodpasture's disease. Open lung biopsy. (Courtesy Dr. E. Mary Thompson, St Mary's Hospital, London, UK.)

Вопрос № 5

Время ответа – 10 минут

Опишите клиническую картину поражения легких при синдроме Гудпасчера в рамках легочных синдромов

Метод выявления	Симптом	Механизм
Субъективные симптомы		
Общий осмотр		
Физикальное исследование легких		



Отсутствие

Олигоиммунный ГН

Микроскопический полиангиит

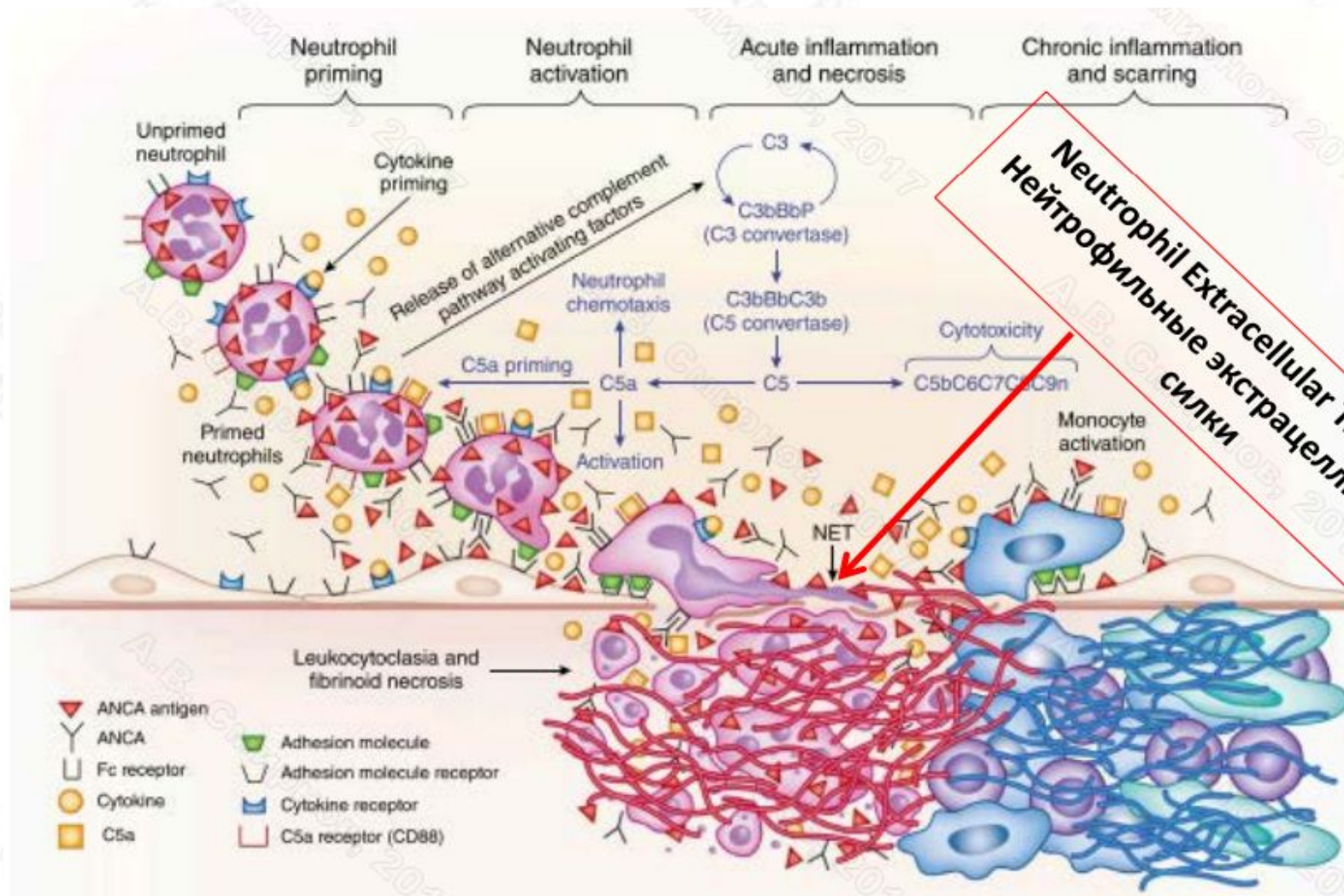
Гранулематоз с полиангиитом (синдром Вегенера)

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Болезнь Чарджа-Штросса)

Поражение почек при системных АНЦА-ассоциированных васкулитах

- АНЦА – антинейтрофильные антитела – АТ, образовавшиеся к белкам, входящим в состав гранул нейтрофилов (например, АТ к миелопероксидазе, протеиназе-3 и др.)
- Олигоиммунный гломерулонефрит с полулуниями
- Клинически – **быстропрогрессирующий нефритический синдром**
- **Сочетание с поражением других органов** (ЛОР-органы, легкие, суставы, кожа)
- Особенность патогенеза – отсутствие формирования ИК, повреждение сосудов мелкого калибра осуществляется за счет нейтрофильных экстрацеллюлярных силков □ отсутствие отложений ИК при иммунофлюоресцентном исследовании (олигоиммунный гломерулонефрит)

Механизм образования нейтрофильных экстрацеллюлярных силков при АНЦА-ассоциированных васкулитах



**Neutrophil Extracellular Traps (NETs)
Нейтрофильные экстрацеллюлярные
силки**

Хронический нефритический синдром

- Характеризуется наличием персистирующих в течение более года изменений в анализах мочи, сочетающихся с артериальной гипертензией и медленно прогрессирующим снижением СКФ
- Диагностическое значение – пролиферативное воспаление низкой степени активности и формирование фиброза почечных структур
- Невысокая протеинурия, микрогематурия (измененные эритроциты), цилиндрурия

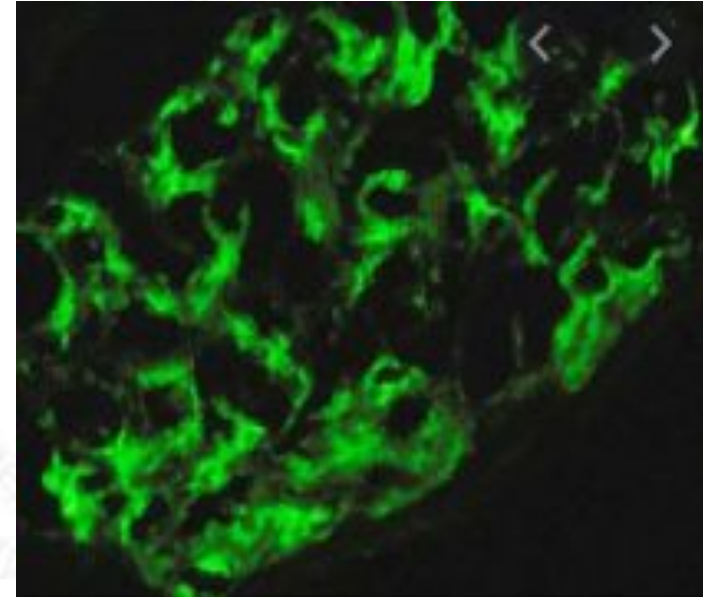
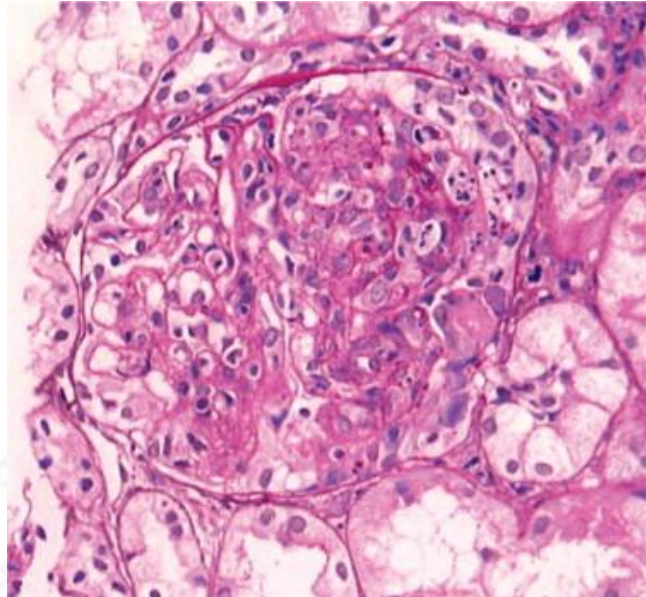
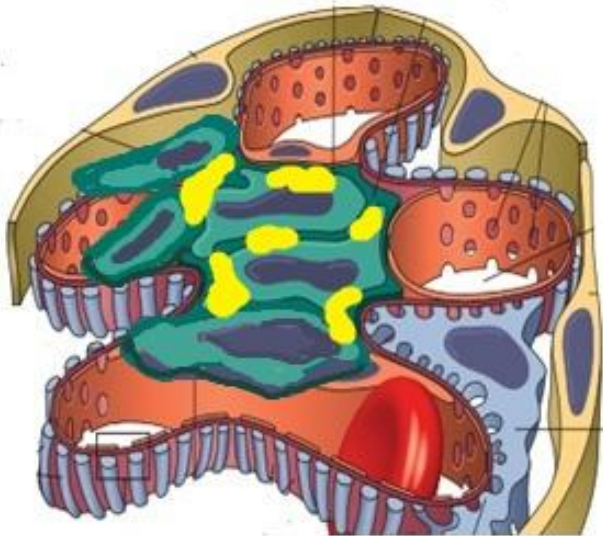
Вопрос № 6

Время ответа – 5 минут

Нарисуйте, как выглядит измененный эритроцит при микроскопии мочи, напишите название этой формы эритроцита и объясните механизм изменений

Хронический нефритический синдром: мезангиально-пролиферативный ГН

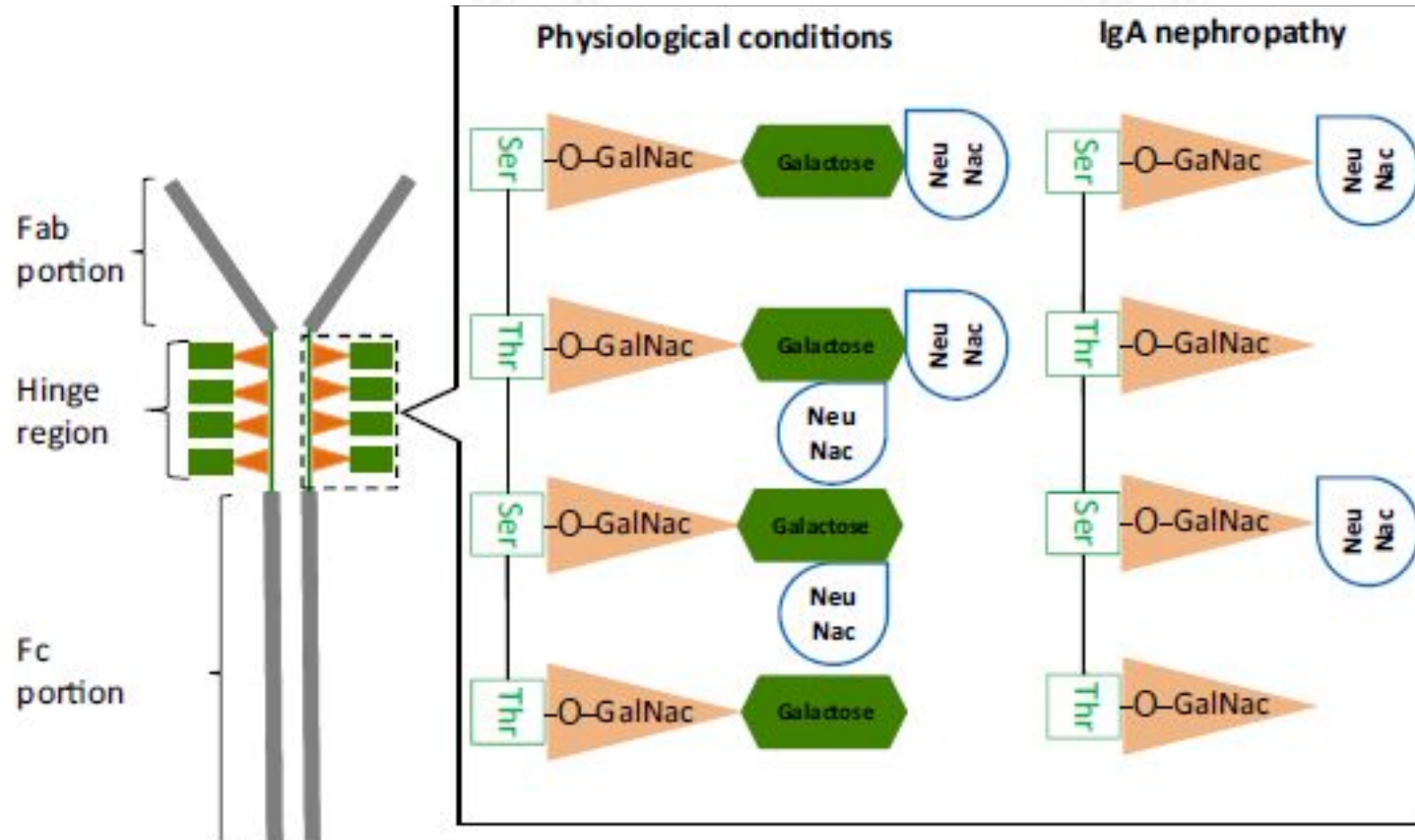
- морфологическая форма ГН, характеризующаяся увеличением клеток мезангия (мезангиальная пролиферация) и мезангиального матрикса в результате отложения в мезангии иммунных комплексов. Протекает без повреждения ГБМ.



IgA-нефропатия (болезнь Берже)

- Наиболее часто встречающийся гломерулонефрит в популяции
- Клинически чаще всего протекает в виде хронического нефритического синдрома
- В некоторых случаях может протекать в рамках системного поражения – IgA- васкулит (болезнь Шенляйн-Геноха) с поражением кожи, ЖКТ. При агрессивном течении заболевания – почечные проявления могут развиваться в варианте БПНС с формированием полулуний
- Основное звено патогенеза – изменение конформации IgA1 из-за нарушения галактозилирования O-гликана и приобретение им антигенных свойств, сформированные иммунные комплексы откладываются в мезангии, вызывая пролиферацию мезангиоцитов
- При иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптата доминируют депозиты IgA

Патогенез IgA-нефропатии



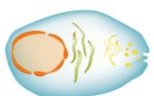
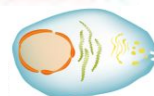
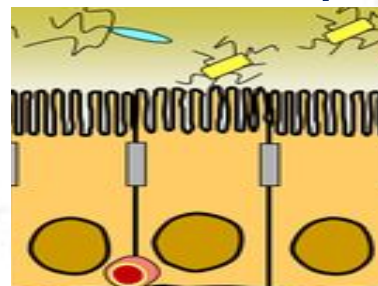
При IgA-нефропатии нарушен процесс галактозилирования шарнирного участка IgA1 в результате чего появляется галактозодефицитный IgA1 (gd-IgA1), что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению ею свойств антигена, а также к нарушению клиренса дефектного иммуноглобулина.

Патогенез IgA-нефропатии (продолжение)

Генетическая предрасположенность

GALT

Воздействие патогена на организм



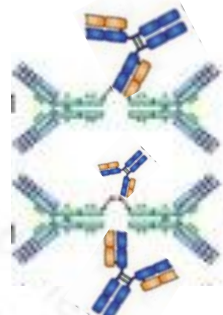
gd-IgA1

- Продукция галактозодефицитного IgA1
- gd-IgA1 не способен преобразовываться в sIgA
- Попадание gd-IgA1 в циркуляцию



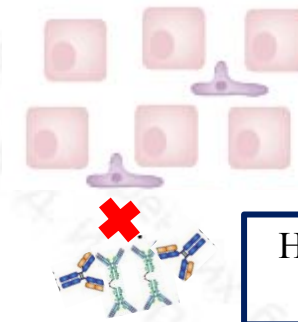
IgG/M/A

Циркуляция



Образование иммунных комплексов

Печень

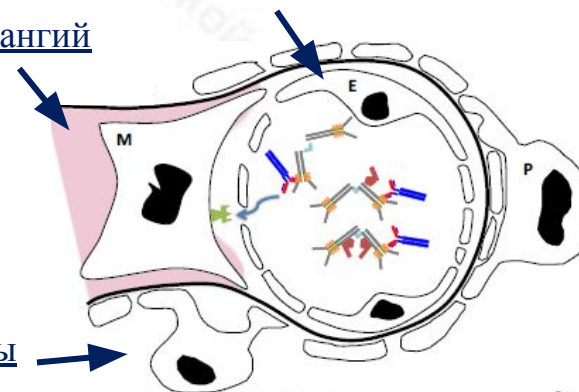


Нарушение клиренса gd-IgA1 в печени

Эндотелий

Мезангий

Подоциты



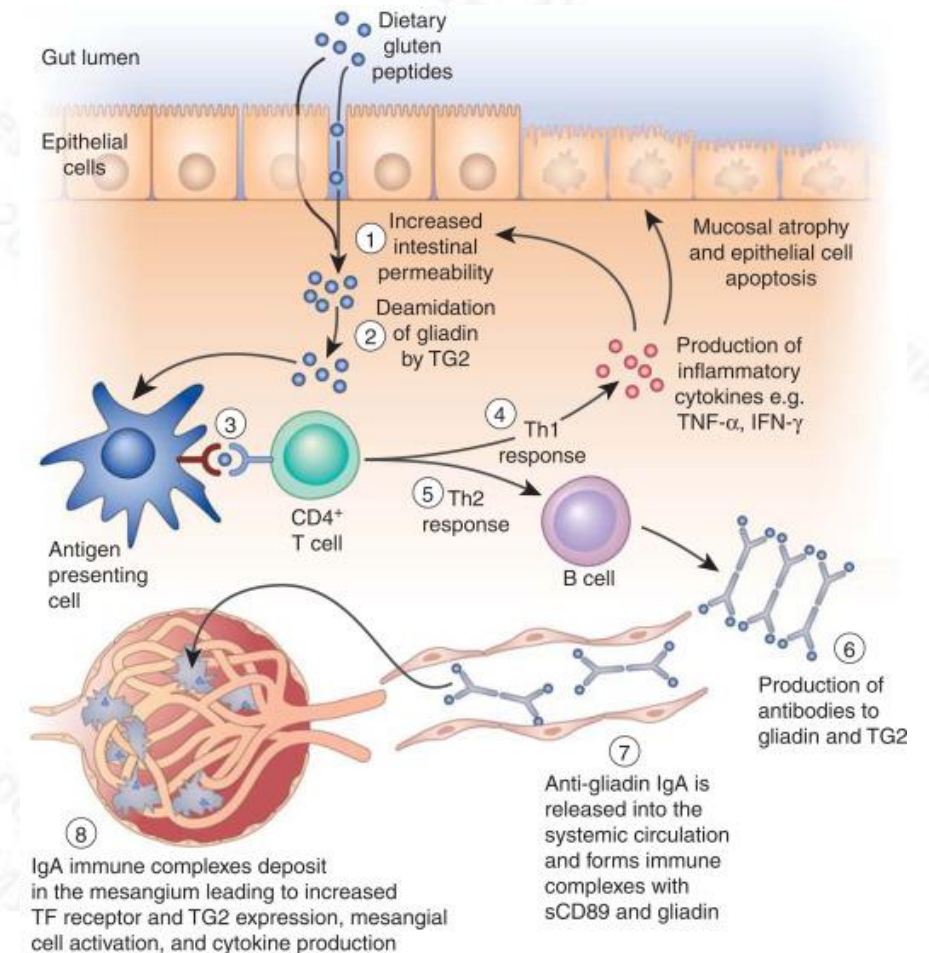
- Депозиция ИК в мезангии клубочков
- Активация системы комплемента
- Продукция провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, ростовых факторов)
- Пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса
- Формирование гломерулосклероза, фиброза тубулоинтерстиция

Клинические проявления

- **Изолированный мочевого синдром**
- **Макрогематурия (40-50%)** – возникает на фоне текущего инфекционного процесса ВДП, ЖКТ (через 24-72 часа от начала), чаще при обострении хронического тонзиллита, вследствие чего её называют *синфарингитной гематурией*. Данный феномен является дифференциальным признаком IgA – нефропатии и постинфекционного ГН, при котором макрогематурии возникает через 2-3 недели после перенесённой инфекции
- **микрогематурия+протеинурия**
Персистирующая микрогематурия является отражением хронического воспалительного процесса в клубочках. Зачастую обнаруживается случайно при рутинном обследовании (**до 30-40% случаев**). Протеинурия, как правило, незначительная (менее 1 г/сут). Нарастание протеинурии вплоть до нефротического уровня (более 3.5 г/сут) отражает прогрессию заболевания
- **Хронический нефритический синдром** возникает при длительно существующем воспалении клубочков и проявляется изменённым мочевым осадком, развитием артериальной гипертензии, а также дисфункции почек
- **Нефротический синдром (5%)** развивается при поражении подоцитов, что происходит при длительном течении заболевания.
- **Быстро прогрессирующий нефритический синдром** – IgA-вакулит с полулуниями.

Воспалительные и неопластические изменения слизистых оболочек (активация GALT –gut-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником)

- Тонзиллиты
- Синуситы
- Инфекция нижних дыхательных путей
- Воздействие пищевых АГ на IgA (целиакия)
- Инфекции ЖКТ (H.Pylori)
- Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона)
- MALT – лимфомы (mucous-associated lymphoid tissue)



Развитие IgAN при целиакии

TG2 –трансглутаминаза 2

IgA-васкулит (Пурпура Шенляйн-Геноха)

Иммунокомплексный васкулит, поражающий сосуды микроциркуляторного русла и характеризующийся лейкоцитоклазией и отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из IgA. Дети болеют значительно чаще взрослых, при этом заболевание у них протекает более доброкачественно.

Характеризуется поражением кожи, ЖКТ, суставов, почек.

Критерии диагноза

Наличие кожной сыпи (пальпируемой пурпуры) + любой из следующих критериев:

- 1) абдоминальные боли;
- 2) суставной синдром;
- 3) отложения **IgA** в поражённых тканях и органах (обычно выявляемые при биопсии кожи и/или почек)
- 4) появление изолированного мочевого синдрома/нефритического синдрома/нефротического синдрома



ИМФ. Отложение IgA в сосудах дермы



Кожная пурпура

Изолированный мочевого синдром

- Наличие только лабораторных симптомов, указывающих на поражение клубочка:
- Бессимптомная (микро) гематурия, макрогематурия
- Бессимптомная протеинурия
- +/- цилиндрурия

При отсутствии гипертензии и отеков

- Функция почек длительное время остается сохранной
- Синдром выявляют в связи с обнаружением изменений в общем анализе мочи, зачастую сданном в рамках профилактического осмотра
- Морфологическим субстратом может являться мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит с низкой активностью воспалительного процесса, имеющей место, как правило, в дебюте заболевания.
- Наличие изолированной протеинурии может указывать на дебют непролиферативных гломерулопатий (мембранозная нефропатия)
- Некоторые наследственные патологии ГБМ могут протекать в виде изолированного мочевого синдрома

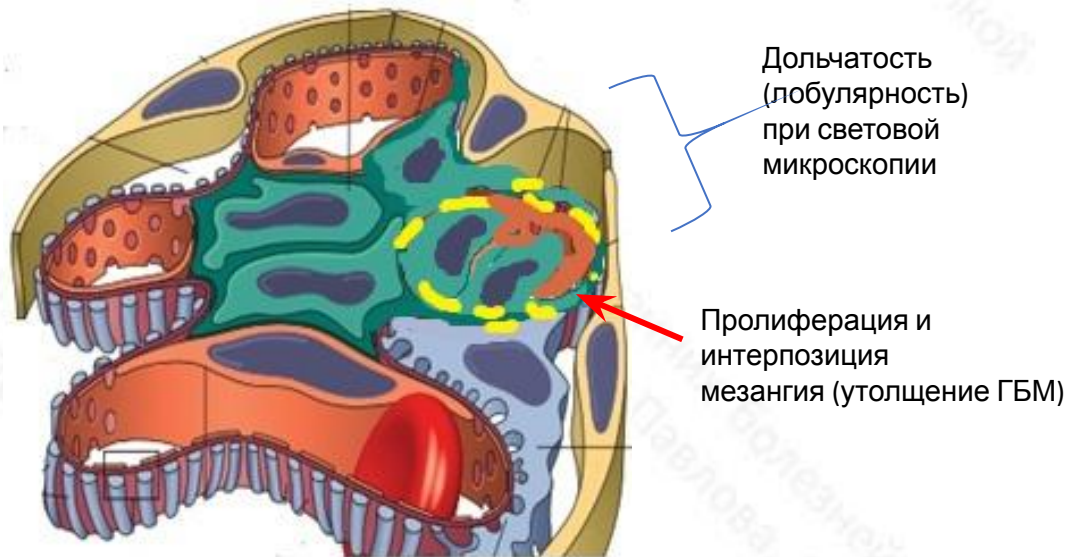
Гломерулярные болезни, приводящие к развитию изолированного мочевого синдрома:

- **Болезнь тонких мембран** (доброкачественная семейная гематурия) – изолированная микрогематурия с детского возраста
- **Синдром Альпорта** – микрогематурия в дебюте; затем – прогрессирование ХБП в сочетании с прогрессирующим снижением слуха и зрения (генетически детерминированное заболевание, обусловленное дефектной структурой коллагена IV типа)
- Хроническое течение **IgA-нефропатии**

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

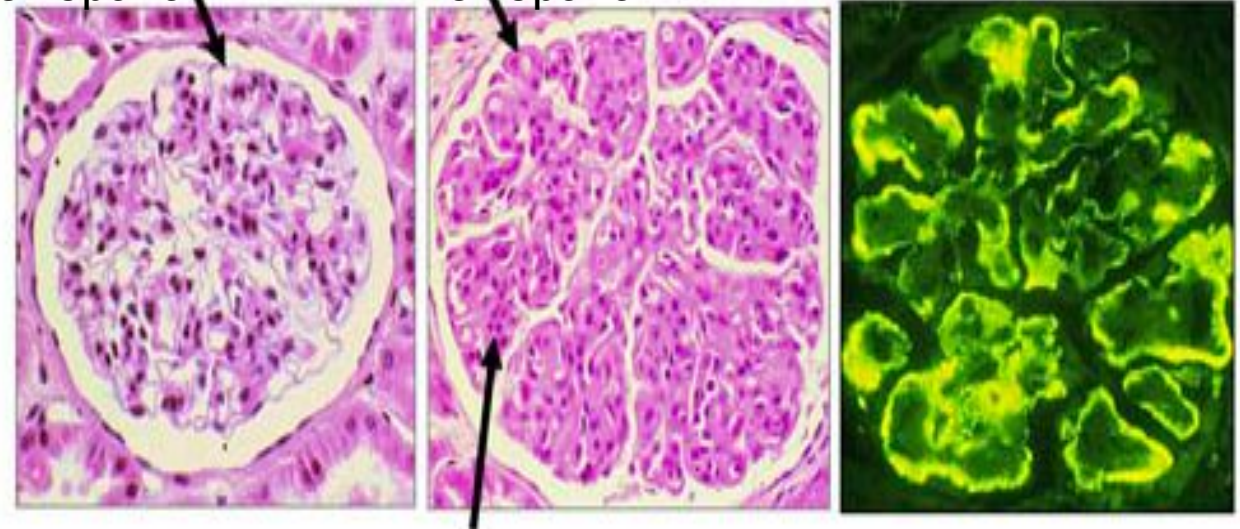
(мезангиокапиллярный)

- морфологическая форма гломерулонефрита, которая характеризуется пролиферацией мезангия и утолщением стенок капилляра клубочка в результате аккумуляции в ГБМ иммунных комплексов, повреждения БМ с последующей интерпозицией мезангия
- Клинически чаще всего протекает в виде сочетания нефротического (поражение структуры ГБМ) и нефритического (воспаление клубочков) синдромов
- Патогенез – нарушение регуляции или активация альтернативного или классического пути комплемента в результате инфекционного процесса, аутоиммунных и др. заболеваний



Тонкая мембрана

Утолщенная мембрана



Лобулярный рисунок на фоне

Паттерн мембранопрролиферативного гломерулонефрита (МПГН)

Световая микроскопия

МПГН

ИФМ

Ig +
C3+

Ig -
C3+

Ig -
C3 -

Моноклональн
ое отложение Ig

Поликлональное
отложение Ig

C3
гломерулопатия

Тромботическая
микроангиопати
я

Лимфопролиф
еративные
заболевания

Инфекци
и

Аутоиммунна
я патология

Вопрос №7

Время ответа – 10 минут

Пациент 16 лет около недели назад перенес эпизод ангины, обратился к участковому терапевту в поликлинике в связи с жалобами на изменение цвета мочи – по типу «мясных помоев», появление периорбитальных отеков. При измерении АД 150/90 мм.рт.ст. В общем анализе мочи эритроцитурия – измененные формы сплошь покрывают поля зрения, протеинурия 1 г/л, зернистые цилиндры 1-2 в поле зрения, 2 эритроцитарных цилиндра. Выделите и обоснуйте синдромы. Какие лабораторные тесты должны быть назначены дополнительно и почему?

Гломерулярные синдромы

Нефритический синдром

Повреждение:

- Эндотелиоциты
- ГБМ
- Мезангиоциты

Воспаление

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Повреждение:

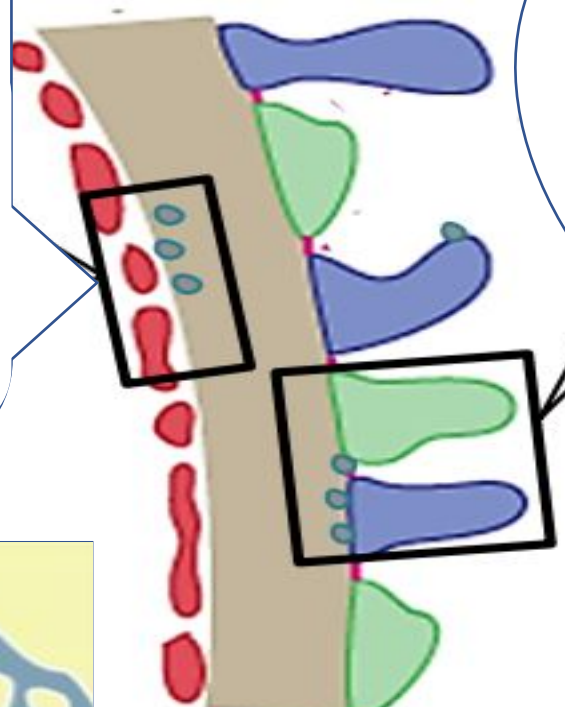
- Подоциты
- ГБМ

Гломерулопатия

НЕТ ВОСПАЛЕНИЯ

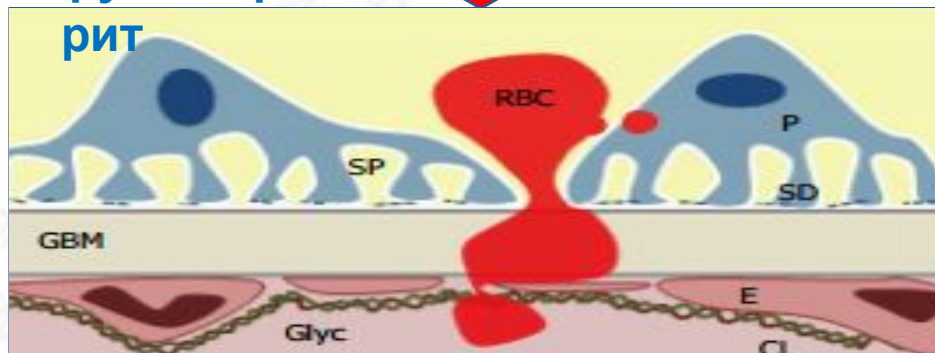
- Повреждение подоцитов
- Повреждение ГБМ
- Случивание подоцитов

- Массивная протеинурия
- Отеки



ГБМ

Гломерулонефрит



Артериальная гипертензия
Снижение СКФ, мочевого синдром

Заболевания, протекающие с поражением гломерулярного аппарата

Могут быть как первичными (идиопатическими), так и вторичными

Клиническая презентация-любой вариант нефритического синдрома

Пролиферативные (гломерулонефриты):

Диффузный пролиферативный (эндокапиллярный) ГН

Мезангиально-пролиферативный ГН

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I-II ст.

Фокально-некротизирующий ГН (гломерулонефрит с полулуниями)

Клиническая презентация-нефротический синдром

Непролиферативные (гломерулопатии):

Болезнь минимальных изменений

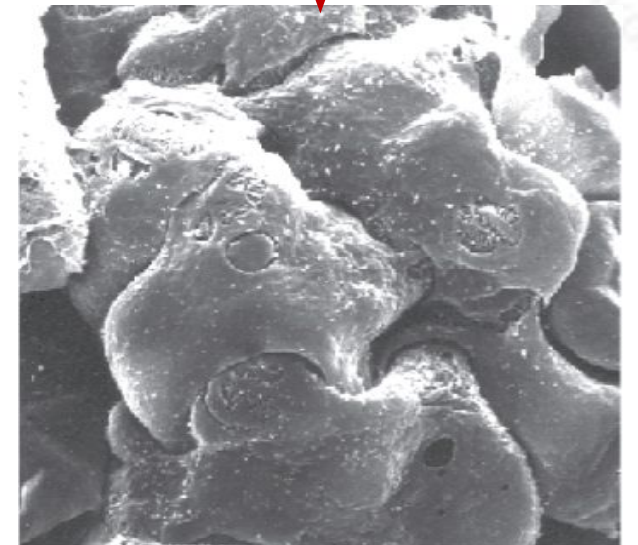
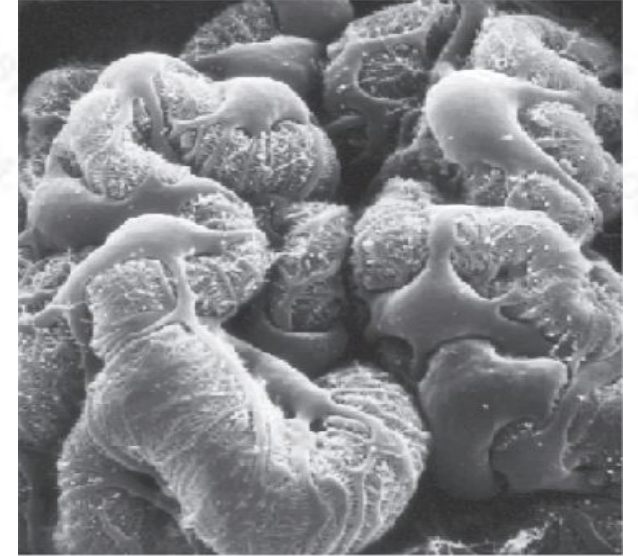
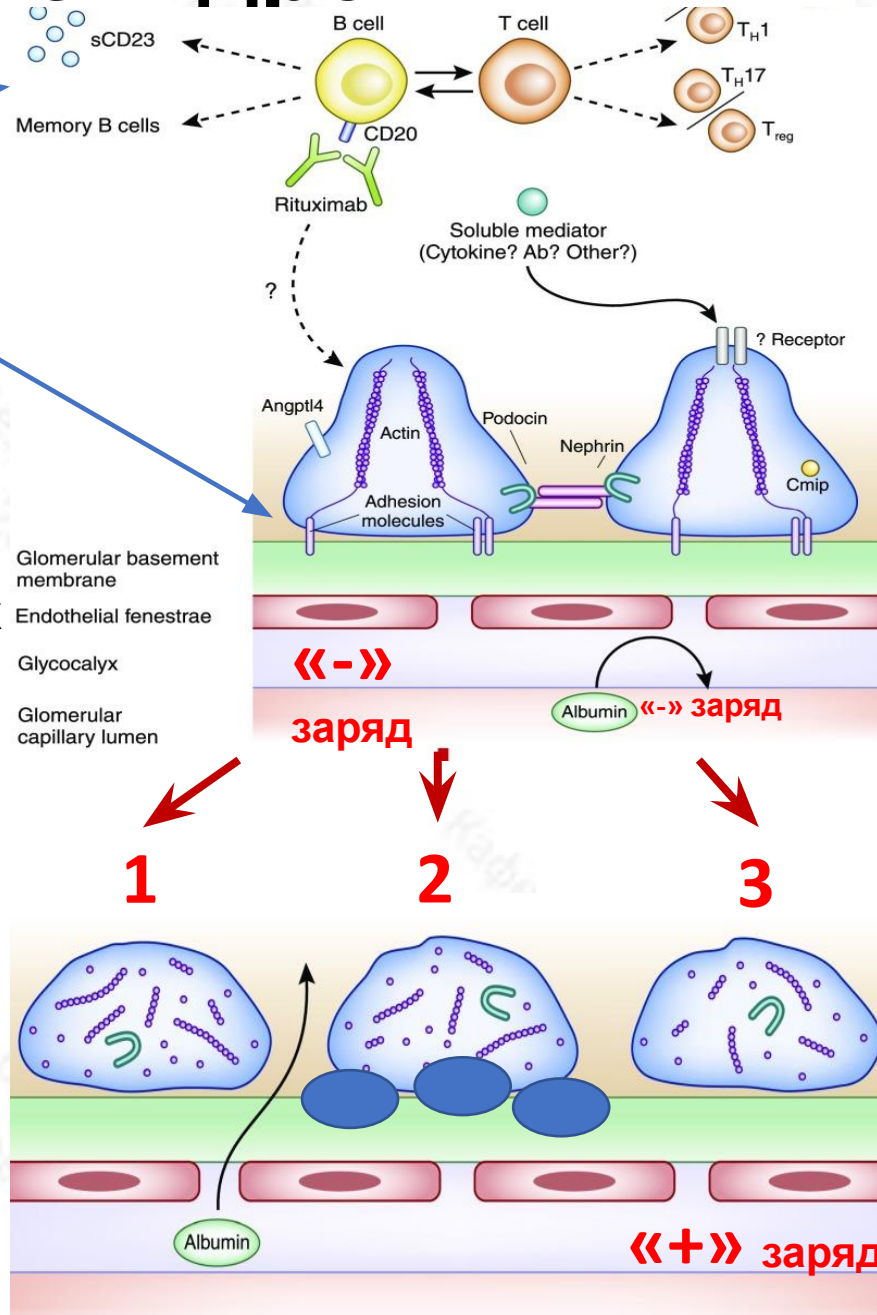
Фокально-сегментарный гломерулосклероз

Мембранозная нефропатия

Нефротический синдром

Иммунные механизмы повреждения
Наследственные дефекты структурных белков

1. Повреждение цитоскелета подоцитов («слияние» вторичных ножковых отростков)
2. Повреждение гломерулярной базальной мембраны -> вторичное повреждение цитоскелета подоцитов
3. Повреждение эндотелия (снижение отрицательного заряда) -> вторичное повреждение цитоскелета подоцитов



Нефротический синдром-

симптомокомплекс, обусловленный нарушением гломерулярно-базального барьера с развитием массивной (нефротической) протеинурии.

Критерии:

- Протеинурия ≥ 3.5 г/сут
- Гипоальбуминемия < 30 г/л
- Отеки (нефротические) не обязательный симптом
- Гиперлипидемия:
 - Гиперхолестеринемия > 6.0 ммоль/л
 - Повышение ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛПОНП $> 1,5$ ммоль/л
 - Гипертриглицеридемия > 2.0 ммоль/л
 - Снижение ЛПВП < 0.95 ммоль/л

Нефротический синдром - патогенез

Повреждение цитоскелета подоцитов

(повреждение фильтрационного барьера)

Протеинурия

Селективная, массивная >3,5
г/сутки

Гипоальбуминемия

Снижение
онкотического
давления плазмы

Нефротические Отеки

Снижение активности
липаз, нарушение
катаболизма липидов

Гиперлипидемия

Нефротический, нефритический синдромы и отеки



Вопрос №8

Время ответа – 5 минут

Объясните механизм развития полостных отеков (асцита, гидроторакса, гидроперикарда) при нефротическом синдроме

Патогенез нефротического синдрома и его осложнения

Повреждение цитоскелета

ПОДОЦИТОВ

(повреждение фильтрационного барьера)

Протеинурия

Селективная,
массивная >3,5
г/сутки

Потеря факторов
антикоагуляции

Потеря
иммуноглобулинов
и других факторов
ИС

Инфекции

Реабсорбция
альбумина и других
белков
проксимальными
канальцами

Снижение активности
липаз, снижение
катаболизма липидов

Гиперлипидемия

Развитие и
прогрессирован
ие
атеросклероза

«нефросарка»

Повреждение
канальцев (острый
канальцевый некроз)

ОПП ренальное

Гипоальбуминемия

Снижение
онкотического
давления плазмы

Нефротические Отеки

БЭН
Потеря
мышечной
массы

Венозные и артериальные тромбозы

Синдром
гипервязкости крови

Гемоконцентрация

Гиповолемия

Снижение АД
Снижение
перфузии почек

ОПП преренальное

Наиболее частые заболевания почек, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома

Первичные гломерулопатии



- Мембранозная нефропатия
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз
- Болезнь минимальных изменений

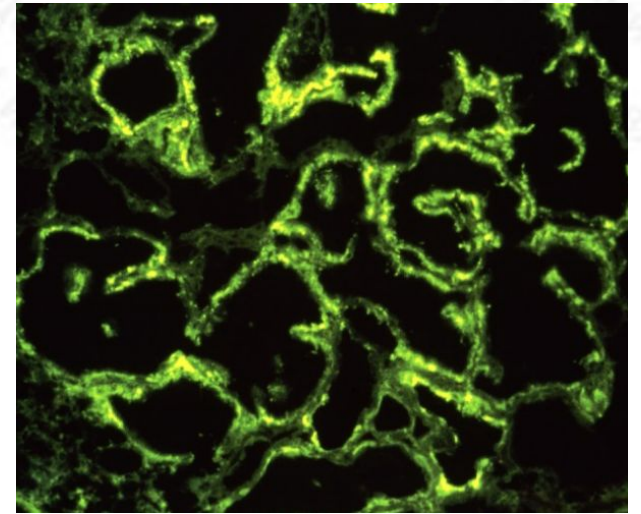
Вторичные гломерулопатии



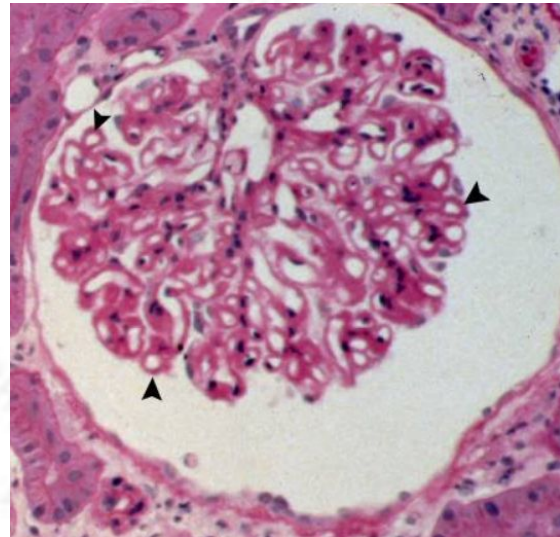
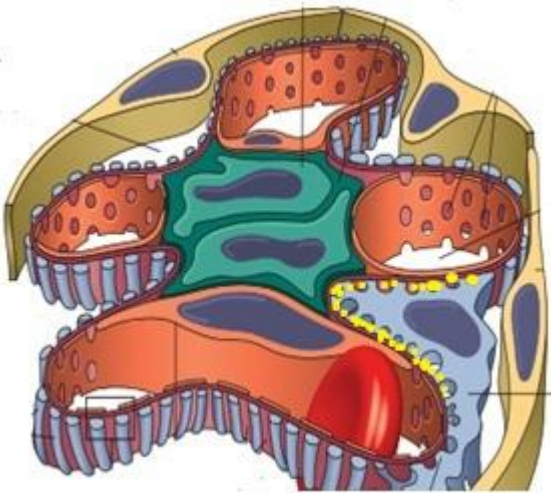
- Диабетическая нефропатия
- Поражение почек при амилоидоз (AL-, AA- и т.д.)

Мембранозная нефропатия (гломерулопатия)

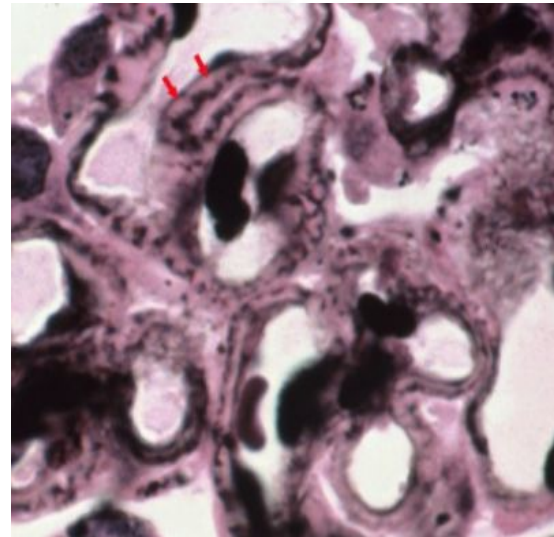
- Иммунокомплексное поражение подоцитов с последующим развитием изменением структуры ГБМ в виде диффузного утолщения вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов при отсутствии реакции пролиферативного воспаления.
- В 25-40% - причина нефротического синдрома у взрослых
- По МКБ-10: диффузный мембранозный гломерулонефрит



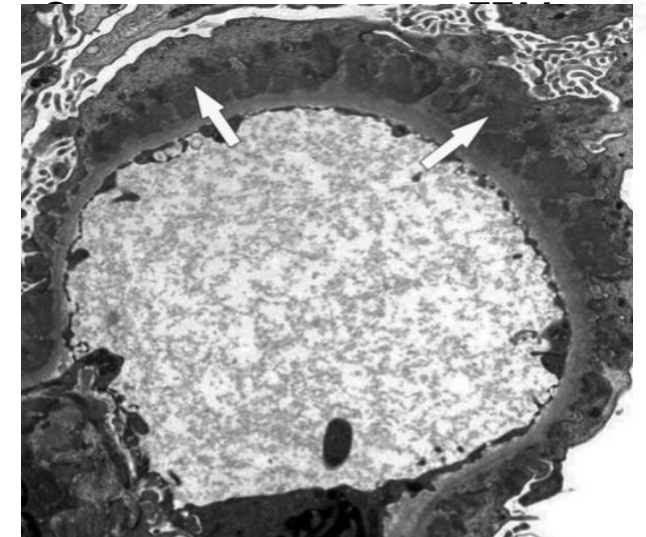
Имунофлюоресцентная микроскопия:



Световая микроскопия:
Утолщение ГБМ (ГЭ)

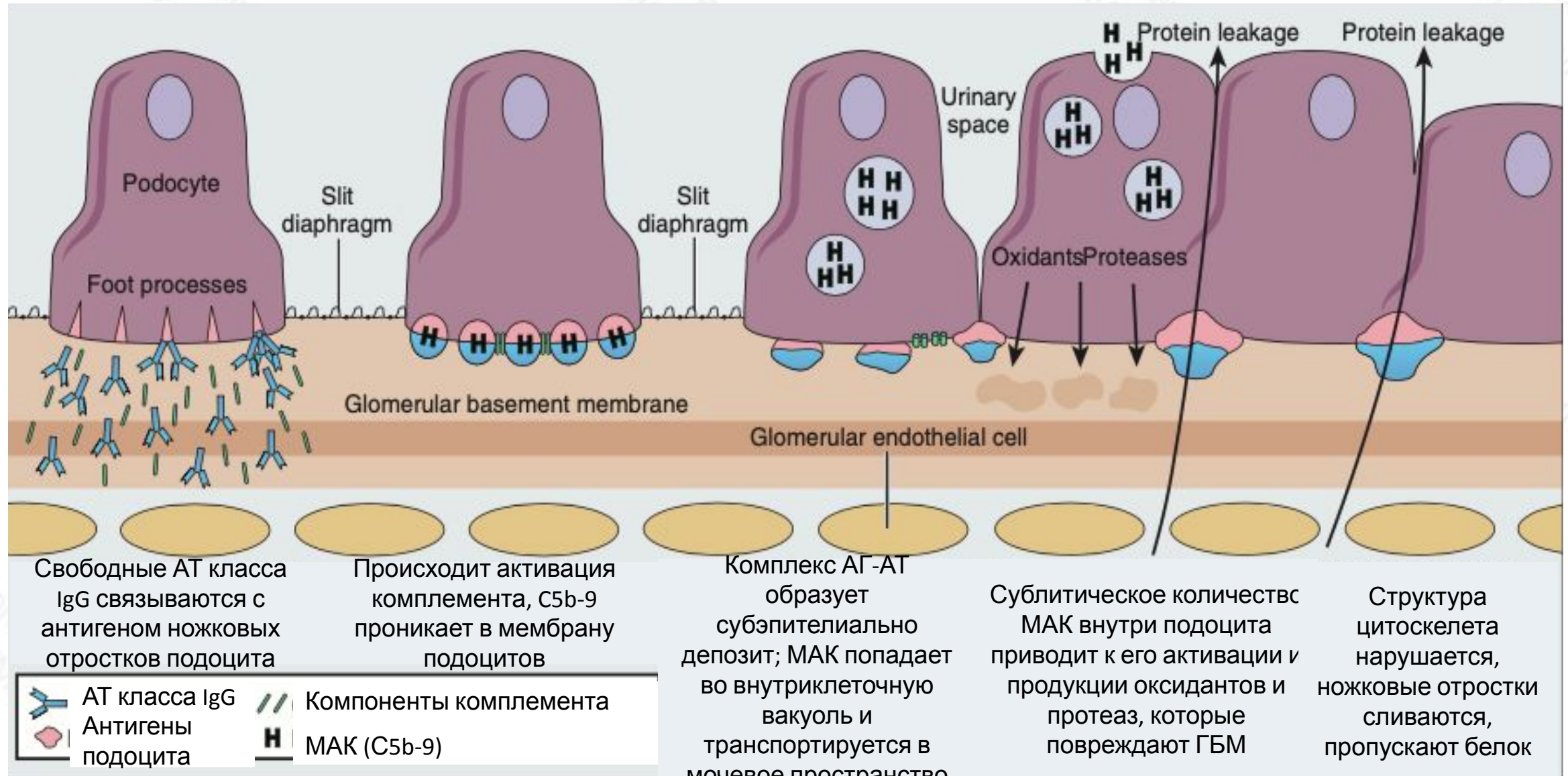


Световая микроскопия:
«шипики» в ГБМ (стрелки)
=
субэпителиальные ИК
(серебрение по Джонсу)



ЭМ: субэпителиальные депозиты,
утрата вторичных ножковых отростков подоцитов

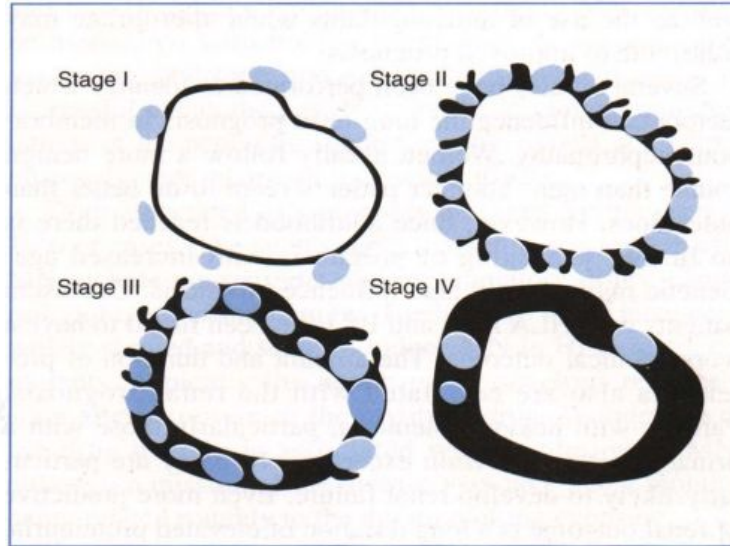
Патогенез мембранозной нефропатии



Стадии мембранозной нефропатии (ультраструктурно):

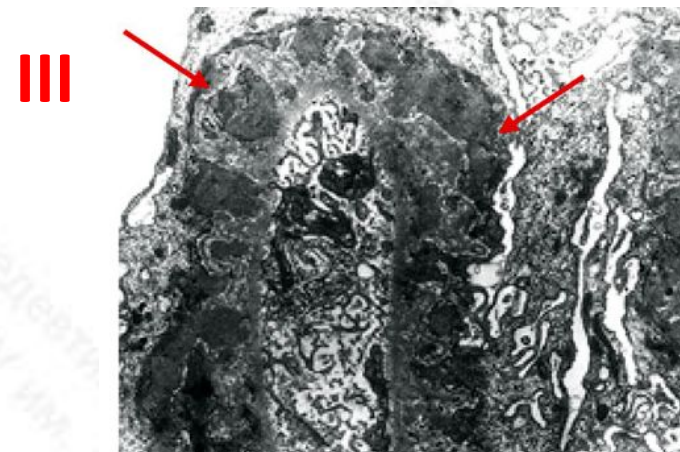
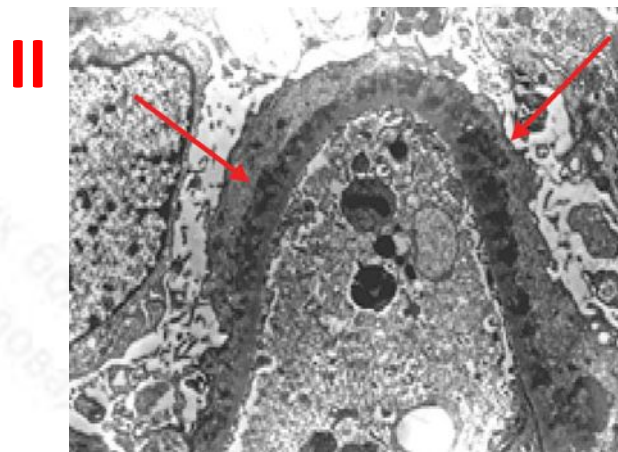
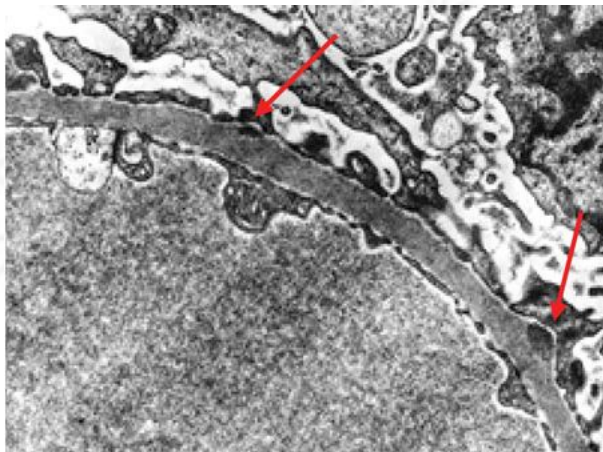
I стадия – субэпителиальные депозиты в небольшом количестве

III стадия – депозиты оказываются интрамембранозно



II стадия – субэпителиальные депозиты образуют выступы («шипы»)

IV стадия – диффузное склерозирование и утолщение базальной мембраны, уменьшение числа депозитов



Этиология мембранозной нефропатии

• Первичная (75%)

- Образование АТ к антигенам, локализованным в подоцитах (иммунные комплексы in situ)
- АТ к рецептору фосфолипазы А₂ (80% случаев первичной МН)
- АТ к тромбоспондин-подобному домену 7А
- АТ к другим антигенам подоцита/ГБМ (?)

• Вторичные (25%)

- Образование АТ к антигенам, образующимся при следующих патологических состояниях:
- Злокачественные новообразования (лёгкие, ЖКТ, простата)
- Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит)
- Инфекционные заболевания (гепатит В, простейшие)
- Приём лекарственных средств (Д-пеницилламин, препараты золота, НПВС)

Вопрос № 9

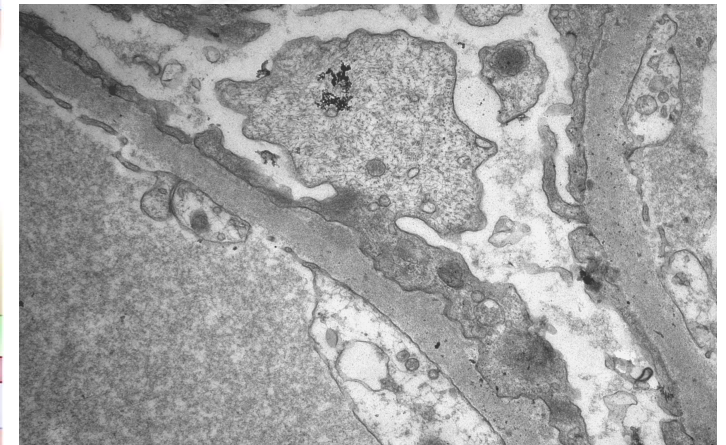
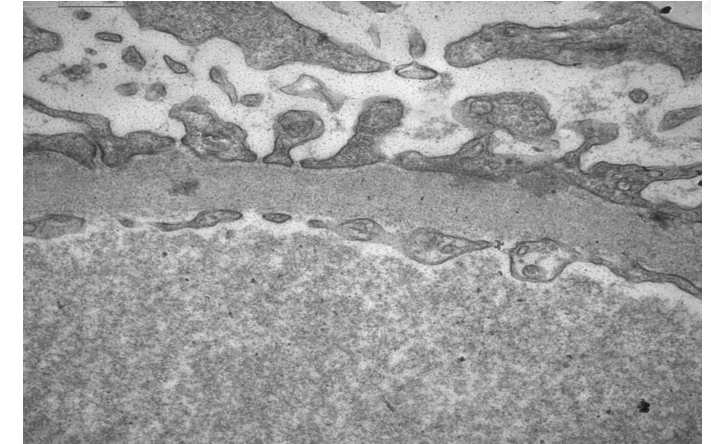
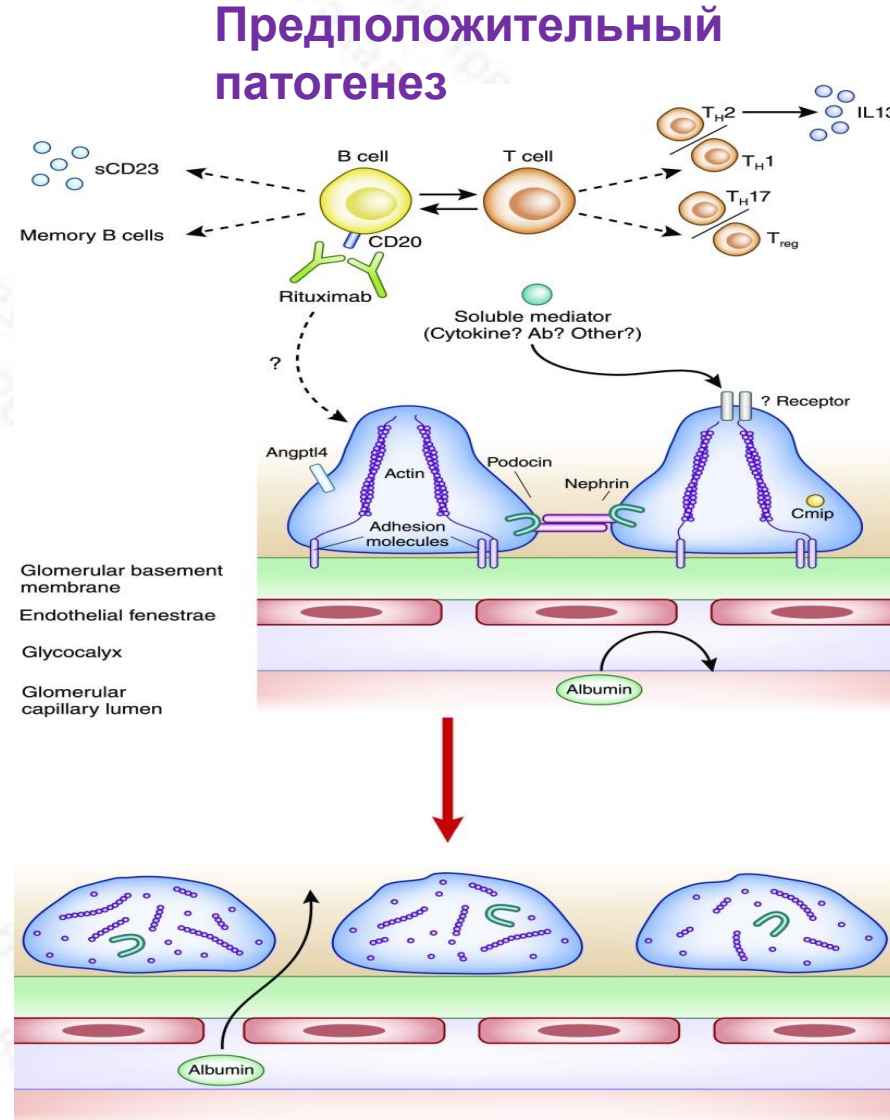
Время ответа – 10 минут

Назовите, каким синдромом клинически проявляется мембранозная нефропатия и перечислите и обоснуйте с точки зрения патогенеза основные клинические СИМПТОМЫ

Метод выявления	Симптом	Механизм
Субъективные симптомы		
Общий осмотр		
Перкуссия легких		
Осмотр и пальпация живота		
Данные пальпации почек		
Данные общего анализа мочи		
Изменение СКФ и суточной потери белка		

Болезнь минимальных изменений

- Невоспалительная и неиммунокомплексная гломеруллопатия с изолированным повреждением подоцитов (подоцитопатия)
- 75% больных - дети
- Характеризуется быстрым развитием отеков в связи с тотальным поражением всех клубочков и массивной протеинурией
- Морфологический субстрат – тотальное слияние ножковых отростков подоцитов вследствие нарушения цитоскелета
- При светооптическом и иммунофлуоресцентном исследовании – неизменная ткань, изменения видны только при электронной микроскопии



Варианты повреждения клубочков (гломерулонефритов и гломерулопатий)

Гломерулонефриты

Гломерулопатии

Первичные

Болезнь затрагивает только почки. Почки являются единственным пораженным органом, где разворачиваются иммунные реакции в случае иммунного генеза повреждения почек

Вторичные

Почки вовлекаются в патологический процесс вторично – становятся мишенью воздействия уже существующего в организме патологического процесса (аутоиммунные заболевания, инфекции, онкологические процессы и др.)

Этиология первичной БМИ

Неиммунная

генетические детерминированные изменения протеинов щелевидной диафрагмы и цитоскелета подоцитов:

- Щелевой диафрагмы и цитоскелета подоцитов – *NPHS1, NPHS2, TRCP6, CD2AP, ACTN4, INF2*;
- Фосфолипазы – *PLCE1*;
- Гломерулярной базальной мембраны – *LAMB2*;
- Факторов транскрипции – *WT1, LMX1B*;
- Лизосомных белков – *SCARB2*;
- Митохондриальных белков – *COQ2*;

Иммунная

- Нарушение регуляции Т/В клеточного иммунитета
- Экспрессия подоцитами трансмембранного белка **CD80**, являющимся ко-стимулирующей молекулой Т-клеток.
- **существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости»**, продуцируемого Т-клетками и вызывающего дисфункцию подоцитов и развитие протеинурии

Этиология вторичной БМИ

Опухоли

- Лимфопролиферативные заболевания
- Макроглобулинемия Вальдстрема,
- карциномы ЖКТ, поджелудочной железы, простаты, легкого, почки, молочной железы, тимомы, мезотелиома яичка, саркома.

Инфекции

- Вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит С)
- бактериальные (сифилис, туберкулез), микоплазмоз, эрлихиоз
- паразитарные (эхинококкоз, шистосомиаз, стронгилоидоз)

Лекарства

- НПВП
- антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорин)
- гамма интерферон
- золото, литий, ртуть
- пеницилламин
- бифосфонаты,
- противосудорожные (триметадион, параметадион)
- этанерсепт
- тиопронин.

Вторичные формы БМИ

Атопия

- Пыльца растений
- молочные продукты
- домашняя пыль
- укусы пчел, медуз;
- кошачья шерсть.

Другие болезни

- Реакция "трансплантат против хозяина" при трансплантации гематopoэтических стволовых клеток;
- системные аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит),
- герпетиформный дерматит, тиреоидит,
- антифосфолипидный синдром,
- сахарный диабет 1 типа
- первичный билиарный цирроз
- саркоидоз,
- болезнь Грейвса

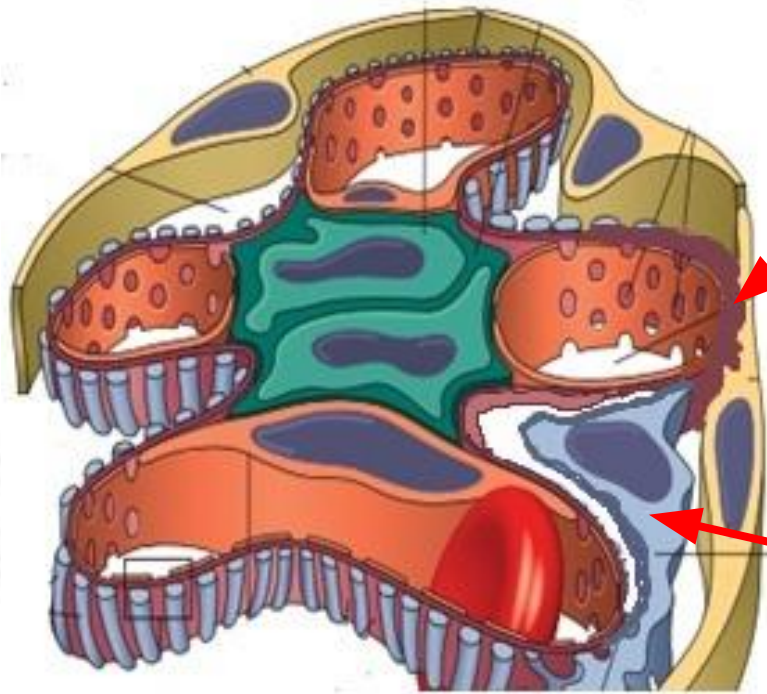
Вопрос № 10

Время ответа – 5 минут

Какие изменения в анализе мочи при микроскопии осадка могут быть получены при болезни минимальных изменений и почему

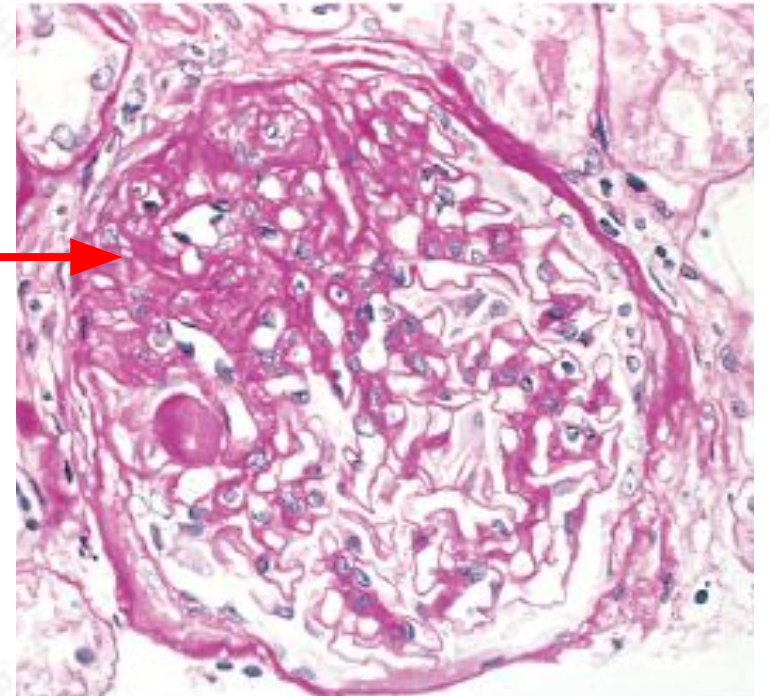
Фокально-сегментарный гломерулосклероз

- Клинико-морфологический синдром поражения подоцитов (подоцитопатия) с нарушением их связи с ГБМ, приводящей к отслойке подоцитов от ГБМ и их сращиванию (подоцитопения). В месте таких изменений возникает формирование сращения «оголенных» капиллярных петель с капсулой клубочка, запустевание и склероз капиллярных петель.



сращения «оголенных»
капиллярных петель с
капсулой клубочка

отслойка подоцитов от
ГБМ и их сращиванием



Этиология ФСГС

Первичный

Вторичный

Генетический

Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные мутации генов белков цитоскелета подоцита

Примеры:

Мутация в гене нефрина – финский тип нефротического синдрома
Мутация в гене APO11 (аполипопротеин L1)

«идиопатический»

Нарушение цитоскелета подоцитов при воздействии «факторов проницаемости»

Примеры:

- suPAR (рецептор активатора плазминогена урокиназного типа)
- CLC-1 (кардиотропин-подобный цитокин 1)

- Механический стресс в результате повышения внутригломерулярного давления
- Фактор гиперфльтрации в отдельно взятом клубочке:
- Ожирение
- Диабет
- Снижение массы действующих нефронов

Клиническая характеристика БМИ и ФСГС

Параметр	БМИ	ФСГС
Возраст дебюта	Чаще у детей	В любом возрасте
Вторичность по отношению к иному патологическому процессу	Редко	Часто
Светооптическое исследование нефробиоптата	Нет изменений	Фокально-сегментарный склероз клубочков
Ультраструктурное исследование нефробиоптата	Утрата ножковых отростков подоцитов	Утрата ножковых отростков подоцитов, отслойка подоцитов
Нефротический синдром	типичен	типичен
Прогрессирование дисфункции почек	Крайне медленное	Быстрое
Иммуносупрессивная терапия	Как правило, быстрый эффект	Характерно развитие резистентности

Вопрос №11

Время ответа – 10 минут

Пациентка 56 лет обратилась к участковому терапевту в поликлинике в связи с жалобами на появление симметричных отеков нижних конечностей до уровня середины голени. Изменения цвета и объема мочи не отмечала. При измерении АД 150/90 мм.рт.ст. В общем анализе мочи протеинурия 6 г/л, зернистые цилиндры 2 в поле зрения. Выделите и обоснуйте синдромы. Какие лабораторные тесты должны быть назначены дополнительно и почему?

Варианты повреждения клубочков (гломерулонефритов и гломерулопатий)

Гломерулонефриты

← Гломерулопатии →

Первичные

Болезнь затрагивает только почки. Почки являются единственным пораженным органом, где разворачиваются иммунные реакции в случае иммунного генеза повреждения почек

Вторичные

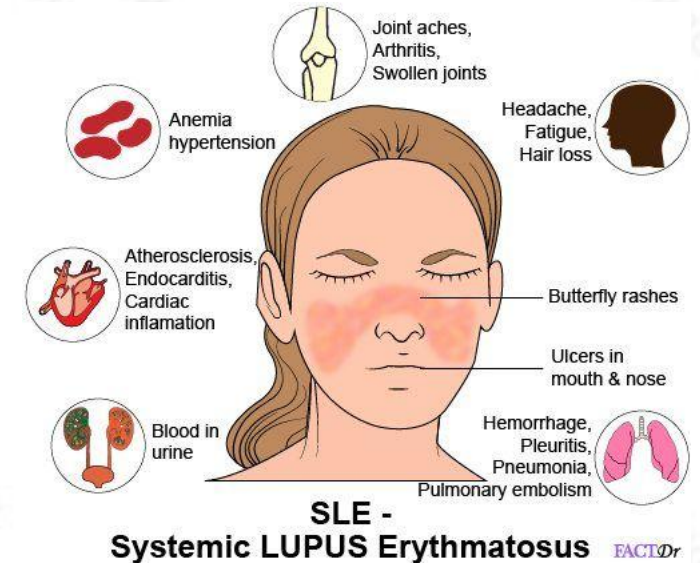
Почки вовлекаются в патологический процесс вторично – становятся мишенью воздействия уже существующего в организме патологического процесса (аутоиммунные заболевания, инфекции, онкологические процессы и др.)

Волчаночный нефрит (люпус-нефрит) как пример иммунокомплексного вторичного гломерулонефрита

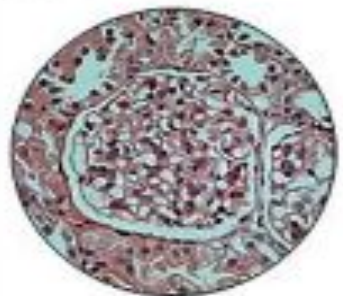
Системная красная волчанка (Systemic Lupus Erythematosus) – системное воспалительное заболевание аутоиммунного генеза

Поражение почек при СКВ – волчаночный нефрит (люпус-нефрит)

- Клиническая картина представлена симптомами **системного поражения органов** – кожи, суставов, почек, сердца, головного мозга, нервной системы, серозных оболочек и т.д. и **общими симптомами воспаления**
- Поражение почек при СКВ встречается в 50-60% случаев и свидетельствует об агрессивном течении заболевания
- Развитие волчаночного гломерулонефрита обусловлено воздействием иммунных комплексов – аутоантител, продуцируемых при СКВ
- Поражение почек может иметь любую морфологическую форму, в том числе – гломерулонефрита с полулуниями
- В этом случае деструкция капиллярных петель клубочка на фоне иммунокомплексного повреждения приводит к развитию всех клинических проявлений быстро прогрессирующего



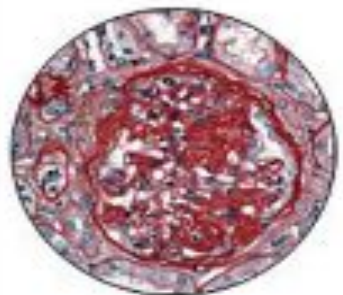
Классификация волчаночного нефрита (ВОЗ 2003, 2018) и клинические проявления



Класс I. Минимальные мезангиальные повреждения – ИК можно выявить только при ИФ

Клинически:

Изолированный мочевои синдром
Отсутствие почечных симптомов



Класс III. Фокальный пролиферативный волчаночный нефрит – эндокапиллярная (МПГН, ОПГН) и экстракапиллярная пролиферация

Клинически:

Нефритический синдром (ОНС, ХНС)
БПНС (если формируются полулуния)
Нефротический синдром



Класс V. Мембранозная нефропатия – субэпителиальные депозиты

Клинически:

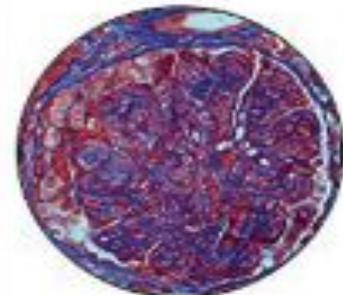
Нефротический синдром



Класс II. Мезангиально-пролиферативный – ИК в мезангии, его пролиферация

Клинически:

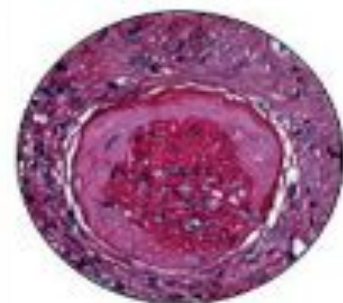
Хронический нефритический синдром
Изолированный мочевои синдром



Класс IV. Диффузный пролиферативный – эндокапиллярная (МПГН, ОПГН) и экстракапиллярная пролиферация

Клинически:

Нефритический синдром (ОНС, ХНС)
БПНС (если формируются полулуния)
Нефротический синдром



Класс VI. Склерозирующий ГН – исход пролиферативного варианта гломерулонефрита
Гломерулосклероз

Клинически:

Дисфункция почек (Хроническая болезнь почек)

Вопрос № 12

Время ответа – 5 минут

Назовите пример сложного синдрома на примере одного из почечных синдромов и объясните почему его можно считать **СЛОЖНЫМ**

Вопрос №13

Время ответа – 15 минут

Общий анализ мочи

Цвет *желт*. Удельный вес 1.016

Прозрачность *прозрач*. Реакция *слаб*.

Кислая - рН 5.

Химическое исследование

Белок 1,4 г/л

Глюкоза *нет* Ацетон *нет*

Желчный пигмент *нет*

Уробилин *нет*

Микроскопическое исследование

Лейкоциты *1-2 в поле зрения*

Эритроциты *30-50 измененные*

Цилиндры гиалиновые *2-3*

» зернистые *2-3*

» восковидные *ед*

Эпителий почечный -

» плоский *нет*

Слизь -

Соли ураты+

Бактерии -

Пациент 58 лет, считает себя больным в течение 2-х месяцев, когда отметил появление регулярных носовых кровотечений; около 1 месяца назад - повышение температуры тела до 37,8 С, появление болей во всех крупных суставах вплоть до невозможности самостоятельно передвигаться, одышку смешанного характера при умеренной физ. нагрузке, около 1 недели назад появление малопродуктивного кашля с прожилками крови в мокроте, уменьшение объема диуреза, появление отеков лица, нижних конечностей.

АД – 160/90 мм рт. Ст.

Представлен общий анализ мочи.

Выделите симптомы и синдромы. Опишите механизм развития симптомов.

Какие физикальные данные могут быть получены при исследовании легких, ССС, живота, почек?

Какие лабораторные тесты должны быть назначены дополнительно и почему?