

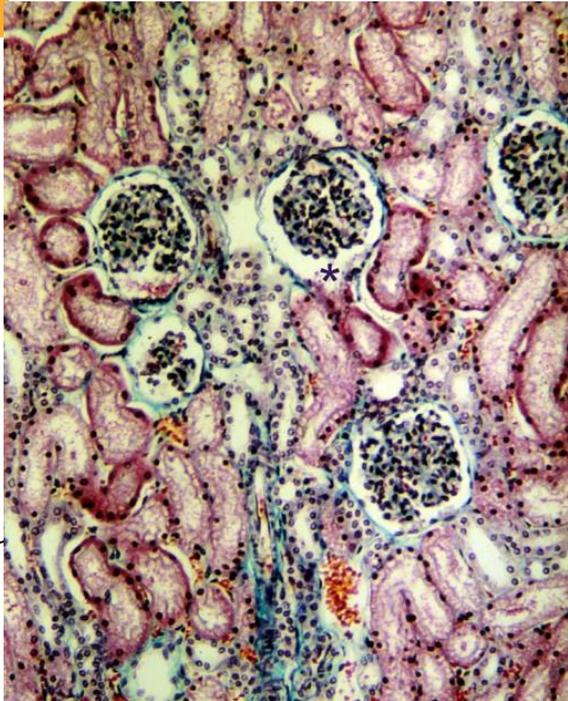
померу лоне офри



CLINICAL CASE

Гломерулонефр+

ИТ



Гломерулонефрит относится к **иммуноопосредованному воспалению** почечных клубочков. Первичные формы можно отличить от вторичных форм; вторичные формы возникают в составе различных системных заболеваний. Пациенты с гломерулонефритом будут иметь различные симптомы в зависимости от патогенеза.

световой микроскопический разрез коры почек. Автор RollroboTer, лицензия: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)



Повреждение почечных **клубочков** способствует нарушению функции почек. Чтобы понять различные возможные дисфункции и их клинические проявления, для начала необходимо рассмотреть структуру клубочков. Структура фильтрующей мембраны состоит из 3-х слоев:

- Фенестрированные капилляры
- Базальная мембрана клубочков
- Висцеральный слой капсулы Боумена

Эндотелий капилляров покрыт отрицательно заряженными протеогликанами и гликозаминогликанами. Базальная мембрана клубочков соединяет капилляры и окружающую капсулу Боумена. Он состоит из плотной сетки, которая образует тонкий механический фильтрующий барьер, и, как и эндотелий капилляров, он покрыт протеогликанами и, таким образом, имеет отрицательный заряд. Клетки висцерального слоя капсулы Боумена называются подоцитами, отростки которых также образуют своеобразную сеть.



Из-за этой плотной сети большие молекулы или даже клетки не могут попасть в первичную мочу. Кроме того, отрицательный заряд препятствует фильтрации анионов, таких как альбумин.



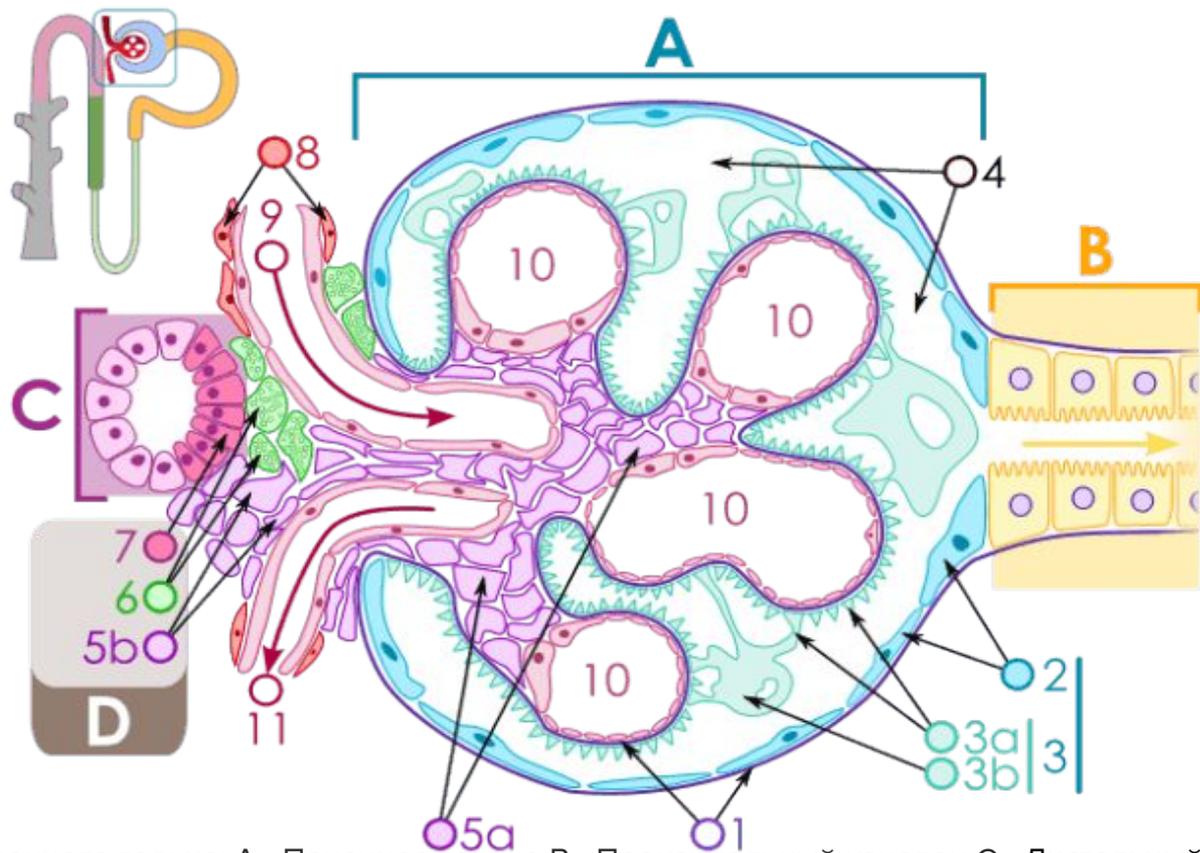
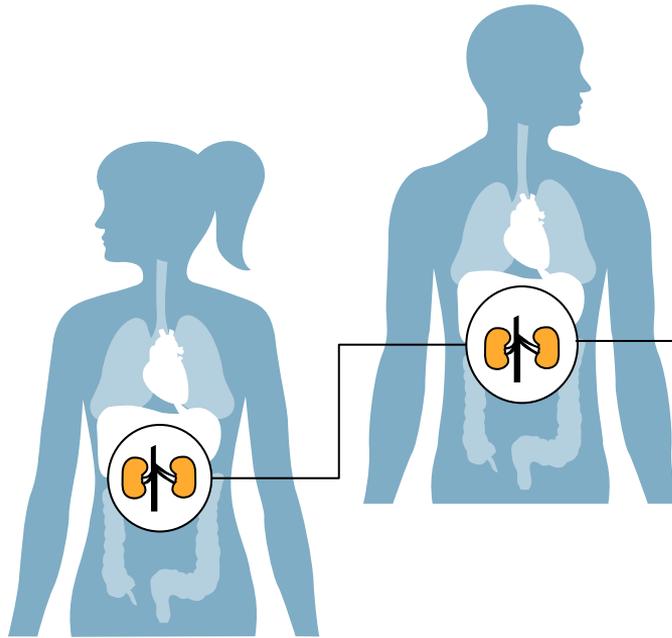


Схема структуры почечного тельца: А - Почечное тельце В - Проксимальный каналец С - Дистальный извитый каналец D - Юкстагломерулярный аппарат 1. Базальная мембрана (базальная пластинка) 2. Капсула Боумена - париетальный слой 3. Капсула Боумена - висцеральный слой 3а. Цветоножки (отростки стопы из подоцитов) 3б. Подоцит 4. Боуменовское пространство (мочевое пространство) 5а. Мезангиум - внутриклубочковая клетка 5б. Мезангий - Экстрагломерулярная клетка 6. Гранулярные клетки (юкстагломерулярные клетки) 7. Плотное пятно 8. Миоциты (гладкие мышцы) 9. Аfferентная артериола 10. Капилляры клубочков 11. Эfferентная артериола. Автор М.Коморницзак, лицензия: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

filtration barrier is damaged



Если, однако, этот фильтрационный барьер поврежден, эти элементы (клетки, альбумин, макромолекулы) могут проникать в первичную мочу и выводиться из организма. При продолжающемся повреждении клубочков почка теряет способность вырабатывать мочу, что в конечном итоге приводит к **почечной недостаточности**. Дефекты клубочков могут иметь множество причин.

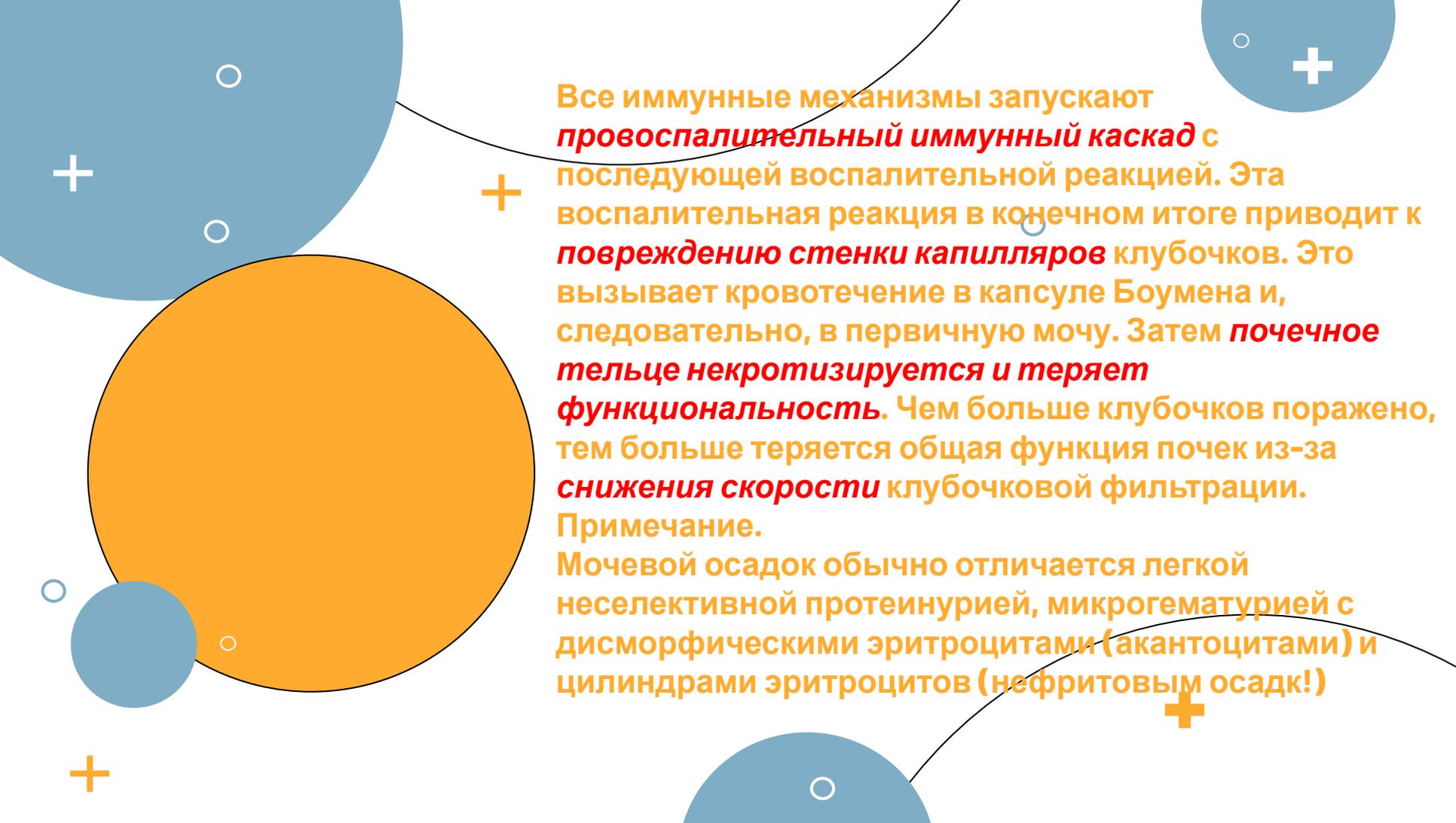
+ Следует проводить важное различие между гломерулонефритом и невоспалительным заболеванием клубочков таких как механические (например, гипертоническая нефропатия), метаболические (например, диабетическая нефропатия) или сосудистые (например, тромботическая микроангиопатия).

+ Существуют различные аутоиммунные причины гломерулонефрита:

+ 01. Антитела IgG против антигена Goodpasture базальной мембраны вызывают воспалительную реакцию, опосредованную антителами. Антиген Goodpasture также обнаружен в базальной мембране альвеол.

+ 03. Иммунные комплексы образуются из-за инфекции или аутоиммунного заболевания, прикрепляющегося к стенкам капилляров.

+ 02. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) взаимодействуют с компонентами нейтрофильных гранул и вызывают повреждение клубочков.



Все иммунные механизмы запускают **провоспалительный иммунный каскад** с последующей воспалительной реакцией. Эта воспалительная реакция в конечном итоге приводит к **повреждению стенки капилляров** клубочков. Это вызывает кровотечение в капсуле Боумена и, следовательно, в первичную мочу. Затем **почечное тельце некротизируется и теряет функциональность**. Чем больше клубочков поражено, тем больше теряется общая функция почек из-за **снижения скорости** клубочковой фильтрации.

Примечание.

Мочевой осадок обычно отличается легкой неселективной протеинурией, микрогематурией с дисморфическими эритроцитами (акантоцитами) и цилиндрами эритроцитов (нефритовым осадк!)

○ Диагностические тесты

Общий анализ мочи и биопсия почек:

Гематурия : в анализе мочи исследуется осадок мочи, и проводится различие между гематурией, гемоглобинурией и миоглобинурией. Подсчет > 5 эритроцитов / мкл мочи без какой-либо красной окраски мочи считается микрогематурией. Красный цвет мочи считается макрогематурией. В осадке эритроциты могут выглядеть дисморфическими. Аномальная форма формируется, когда клетки проходят через систему канальцев и подвергаются осмотическому давлению. Примером могут служить акантоциты - эритроциты, напоминающие лицо Микки Мауса.



Протеинурия : как правило, с мочой выводится лишь небольшое количество белка. Выведение белка > 150 мг / сут считается протеинурией. Количество патологического выведения белка может быть индикатором того, что вызывает заболевание.

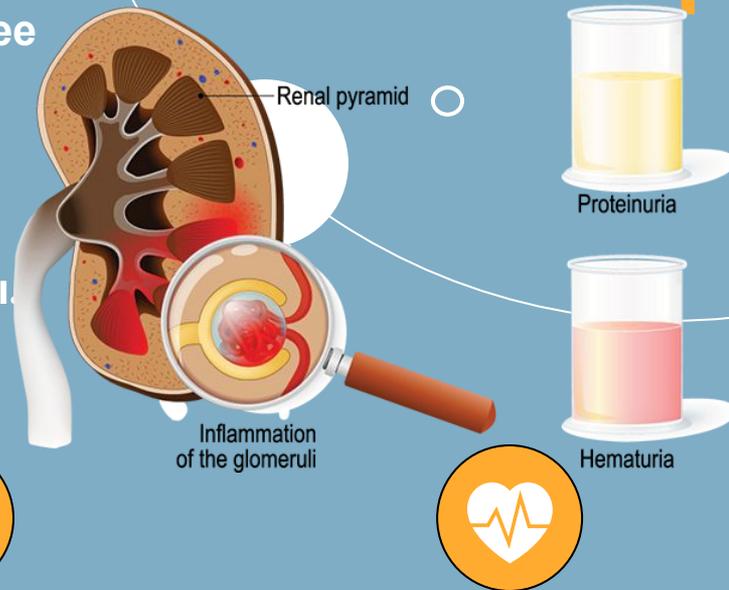
Количество белка	Тип протеина	Возможная причина
20–200 мг / л	Альбумин	Микроальбуминурия как признак ранней нефропатии; например, как часть гипертонической или диабетической болезни
≤ 1,5 г / день	Низкомолекулярные белки: Белки с большими молекулами:	Тубулопатия Гломерулопатия
1,5 г / день – 3,0 г / день	Белки с малыми и большими молекулами	Хронический гломерулонефрит, пересаженная почка
> 3,0 г / день	Белки с большими молекулами	Нефротический синдром

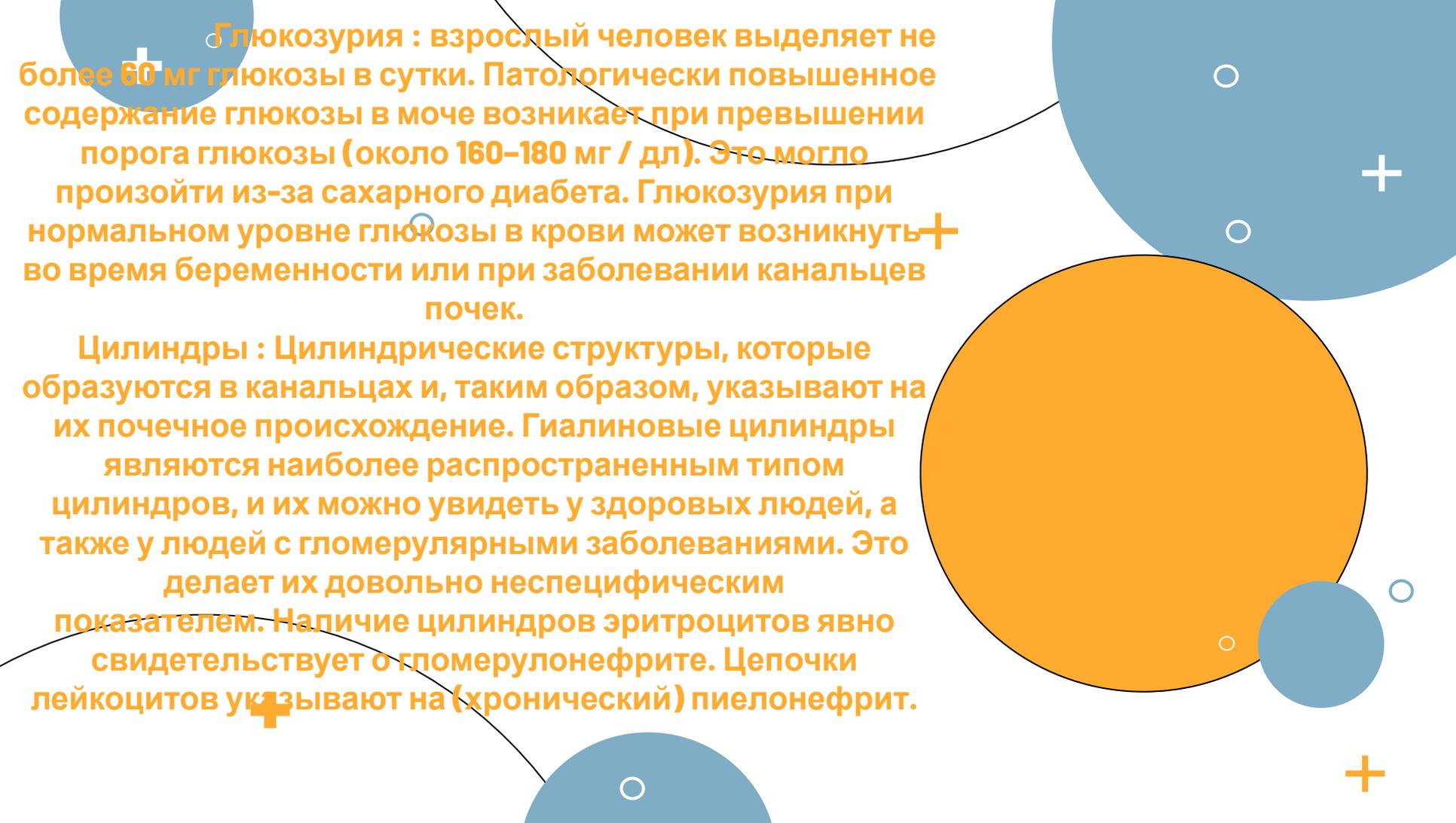
По материалам: Herold. G und Mitarbeiter, Innere Medizin, 2014 г.



Важное примечание для клинической практики : тест-полоска выявляет только макроальбуминурию > 200 мг / л. Для более конкретных проблем (например, при подозрении на наличие белков Бенс-Джонса или микроальбуминурии) требуются более конкретные быстрые тесты или электрофоретические анализы.

GLOMERULONEPHRITIS





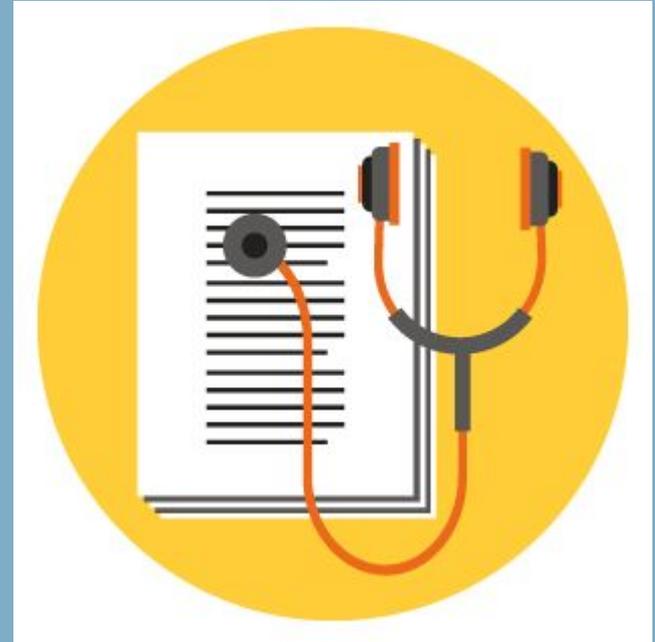
Глюкозурия : взрослый человек выделяет не более 60 мг глюкозы в сутки. Патологически повышенное содержание глюкозы в моче возникает при превышении порога глюкозы (около 160–180 мг / дл). Это могло произойти из-за сахарного диабета. Глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови может возникнуть во время беременности или при заболевании канальцев почек.

Цилиндры : Цилиндрические структуры, которые образуются в канальцах и, таким образом, указывают на их почечное происхождение. Гиалиновые цилиндры являются наиболее распространенным типом цилиндров, и их можно увидеть у здоровых людей, а также у людей с гломерулярными заболеваниями. Это делает их довольно неспецифическим показателем. Наличие цилиндров эритроцитов явно свидетельствует о гломерулонефрите. Цепочки лейкоцитов указывают на (хронический) пиелонефрит.

Иммунология : тестирование на различные антитела полезно для этиологической классификации гломерулонефрита. Ниже будут указаны специфические антитела для каждого типа гломерулонефрита. По экономическим причинам не все антитела следует определять сразу при подозрении на гломерулонефрит.

Визуализация : цветная дуплексная сонография - это неинвазивный метод, который дает много полезного для оценки состояния почек. Дополнительную структурную информацию можно получить с помощью компьютерной томографии и МРТ. Часто эти процедуры сочетаются с ангиографическими методами.

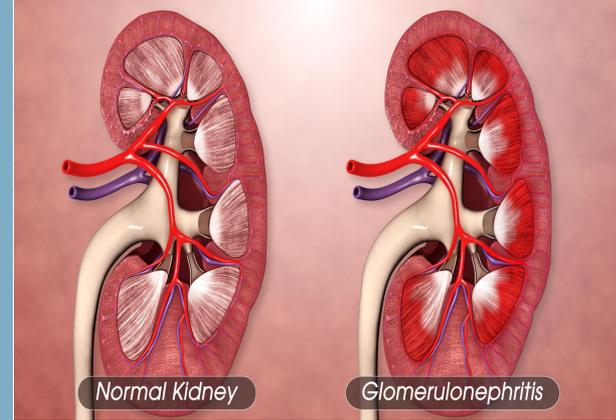
Гистология : окончательное типирование гломерулонефрита может быть достигнуто только с помощью биопсии почки, особенно когда необходимы немедленные результаты для назначения правильного лечения из-за быстрого прогрессирования заболевания. В таких случаях биопсия почки часто бывает спасительным методом.

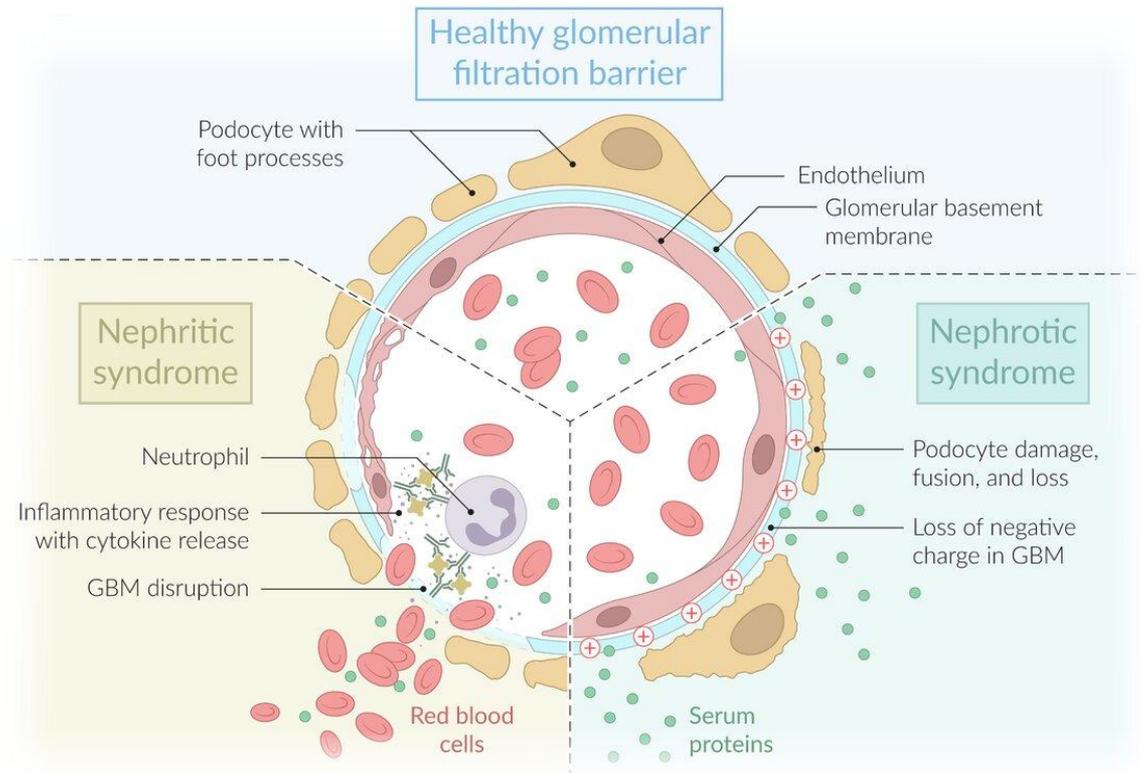


Виды гломерулонефрита. Различные типы гломерулонефрита обычно можно разделить на пролиферативные и непролиферативные. **Прролиферативные** типы гломерулярной болезни приводят к **нефритическому** синдрому, в то время как **непролиферативные** типы гломерулярной болезни приводят к **нефротическому** синдрому:

Прролиферативный: острый постинфекционный гломерулонефрит, IgA-нефропатия или болезнь Бергера, гранулематоз с полиангиитом или болезнью Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарджа-Стросса, синдром Гудпастура или болезнь против GBM, синдром Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит (РПГН) и волчаночный нефрит.

Непролиферативный: болезнь минимальных изменений, очаговый сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, мембранопрролиферативный гломерулонефрит (может проявляться как нефротическим, так и нефритическим синдромами), диабетическая нефропатия, амилоидоз AL, болезнь отложений легких цепей и волчаночный нефрит.





Nephritic syndrome	Mixed nephritic-nephrotic syndrome	Nephrotic syndrome
--------------------	------------------------------------	--------------------

- Hematuria
- Proteinuria (< 3.5g/day)
- Hypertension

- Hematuria
- Nephrotic-range proteinuria (> 3.5g/day)

- Heavy proteinuria (> 3.5g/day)
- Hypoalbuminemia → edema
- Hyperlipidemia → lipiduria (fatty casts)

Иммуноглобулин А нефропатия (болезнь Бергера)



1

IgA-нефропатия - самый распространенный первичный гломерулонефрит во всем

мире. Его этиология обычно идиопатическая, но она также связана с такими заболеваниями, как целиакия, болезнь Крона, пурпура Геноха-Шенлейна, ревматоидный артрит, системная красная волчанка или гаммопатии IgA. IgA-нефропатии также может предшествовать неспецифическая инфекция.

2

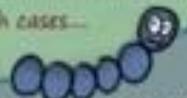
Патофизиология и клинические проявления

Иммунные комплексы IgA накапливаются в мезангиуме клубочков и вызывают воспалительную реакцию. Другие модели накопления также может развиваться, которые могут привести к быстро прогрессирующей гломерулонефрит (RPGN) (суб **эндо** thelial депозитов) или нефротического синдрома (суб **эпи** thelial депозитов). Обычно у пораженных пациентов наблюдается микрогематурия (или макрогематурия). Иногда они проявляются гипертонией и, в редких случаях, болью в боку.



Some people are Genetically wired to produce Abnormally Glycosylated IgA1.

Upper respiratory infection or GIT infection increases production of abnormal IgA in such cases...



Genetic Predisposition
Male preponderance

1. Formation of Gd-IgA1

I feel she Forgot to add more Sugar...



Plasma cell Gd-IgA1

Sorry for being Less Sugary...



Anti-glycan antibody

Not only you lack galactose, but you also have no shame...



..I will kill U...

2. Formation of IgG antibodies

How dare you Room freely...



IgG-IgA1

Circulating Immune Complex

You are So DEAD..!!

Патогенез IgA н



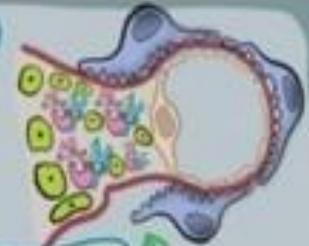
Complement Activation
Glomerular Injury

Macroscopic/Microscopic
Hematuria
Proteinuria
M3M3M3M3

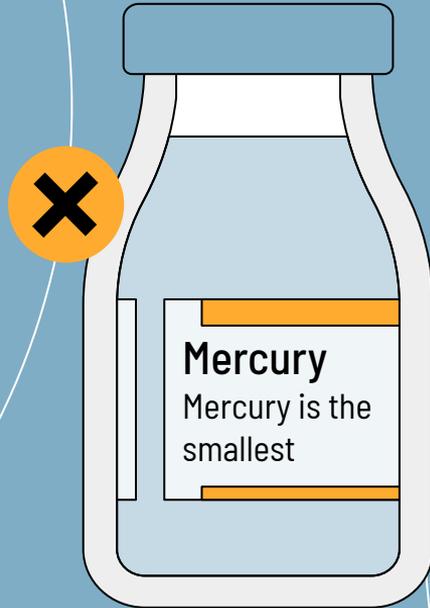
IgA Nephropathy Pathogenesis
Creative-Med-Doors

4 Mesangial Deposition

5 Activation of Complement Pathway



- Диагноз ставится с помощью биопсии почки для выявления комплексов IgA.
- **Лечение и прогноз**
- Как правило, IgA-нефропатия имеет хороший прогноз с регулярными спонтанными ремиссиями. Тем не менее, риск прогрессирующей потери функции почек с неизбежной терминальной почечной недостаточностью увеличивается с увеличением степени повреждения клубочков.



Подходы к лечению основаны на проявлении симптомов и протеинурии:

- **Протеинурия <1 г / день и нормальный креатинин:** лечение не требуется. Возможную артериальную гипертензию следует лечить ингибиторами АПФ.
- **Протеинурия > 1 г / день :** здесь лечение ингибиторами АПФ является обязательным.
- **Протеинурия > 1 г / день и нарастающая почечная недостаточность :** остановить иммунологические процессы пытаются путем введения глюкокортикоидов или, возможно, азатиоприна / циклофосфамида для предотвращения необратимых повреждений.



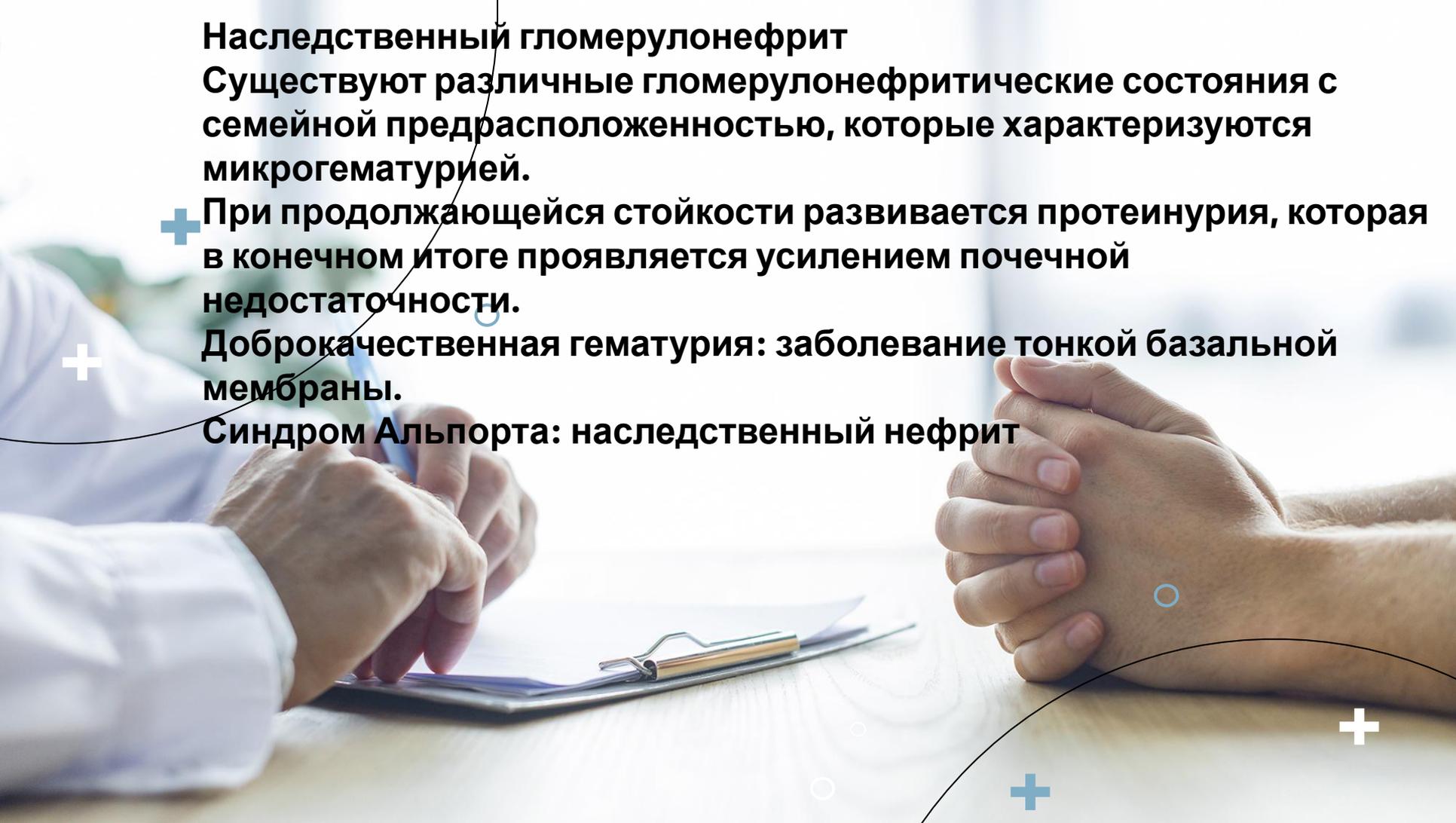
Наследственный гломерулонефрит

Существуют различные гломерулонефритические состояния с семейной предрасположенностью, которые характеризуются микрогематурией.

+ При продолжающейся стойкости развивается протеинурия, которая в конечном итоге проявляется усилением почечной недостаточности.

+ Доброкачественная гематурия: заболевание тонкой базальной мембраны.

Синдром Альпорта: наследственный нефрит



Острый постинфекционный гломерулонефрит

Дети в странах с плохо оснащенными системами здравоохранения особенно страдают от острого постинфекционного гломерулонефрита. В развитых странах это заболевание стало редкостью.

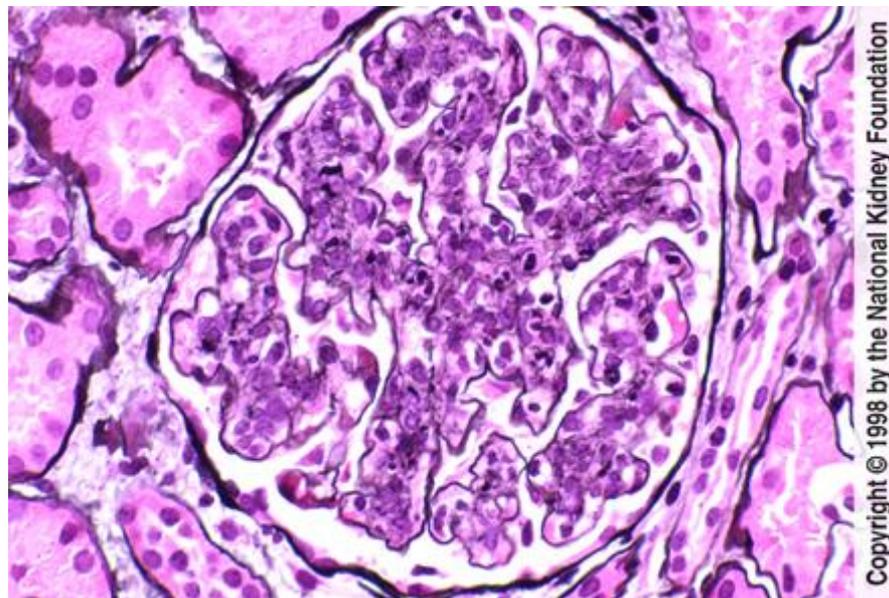
Этиология и патофизиология

Это заболевание представляет собой опосредованный иммунным комплексом нефрит, который возникает после инфицирования (обычно бета-гемолитические стрептококки группы А). Эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит развивается из-за выработки антител против структур клубочков.

Клиническое проявление и диагностика

Необходимо определить наличие возможной стрептококковой инфекции (фарингит, рожа, тонзиллит, импетиго и т. Д.). После исчезновения этих симптомов 50% пациентов снова сообщают о плохом самочувствии. Это может быть неспецифическим (гриппоподобные симптомы) или характеризоваться гематурией, гипертонией и отеком.

Необходимо исследовать мочевой осадок. Титр ASO и титр анти-ДНКазы-В указывают на перенесенную стрептококковую инфекцию. Потребление комплемента иммунными комплексами приводит к снижению уровня С3-комплемента. Для оценки функции почек следует регулярно проверять мочевины и креатинин в течение болезни.



Лечение и прогноз

Помимо физического отдыха и диеты с низким содержанием соли и белка, необходимо лечение инфекции с помощью антибиотиков с 10-дневным приемом пенициллина. Гипертонию или отек следует лечить симптоматически.

Дети обычно полностью выздоравливают. У взрослых часто наблюдается стойкое нарушение функции почек. Часто сохраняются некоторые аномалии мочи, такие как протеинурия или гематурия. Следует проводить долгосрочное наблюдение для выявления возможных поздних повреждений почек.



Быстро прогрессирующий гломерулонефрит

РПГН встречается редко. Он вызывает заметное снижение функции почек с неизбежной почечной недостаточностью и является очень смертельным.

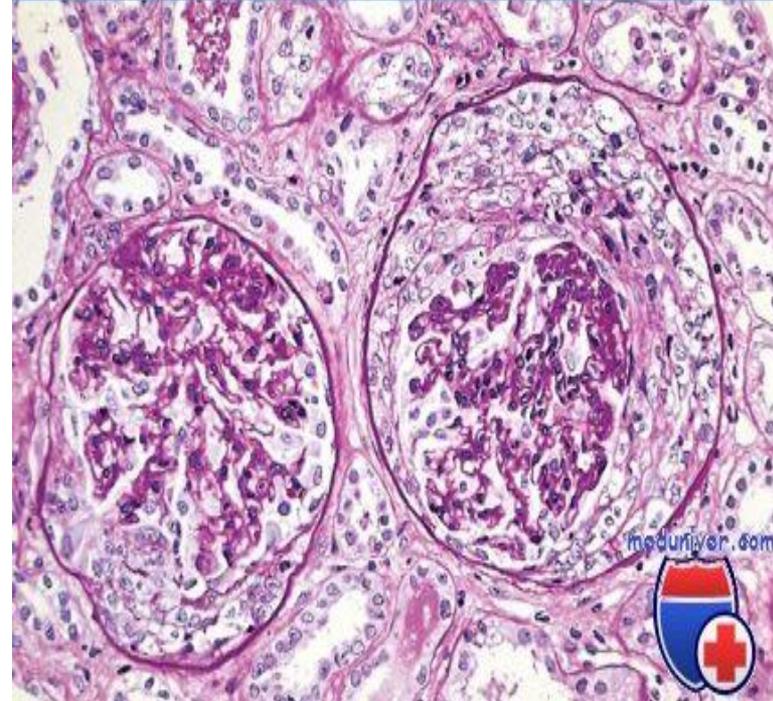
Этиологические типы

Тип 1, встречающийся примерно в 10% случаев, является наиболее редким вариантом: здесь образуются антитела против антигена Goodpasture базальной мембраны. Поскольку этот антиген также является частью базальной альвеолярной мембраны, происходит серьезное повреждение почек и легких с кровохарканьем. Это заболевание часто поражает молодых мужчин.

Тип 2 составляет около 40% случаев. Здесь на базальной мембране накапливаются иммунные комплексы. Эти иммунные комплексы могут быть постинфекционными или вызваны основным заболеванием, вырабатывающим антитела (например, СКВ, пурпурой Шенлейна-Геноха).

Примерно в 50% случаев наиболее распространенным является **тип 3**, причиной которого являются васкулиты, ассоциированные с ANCA. Гистологически скоплений нет. Антитела направлены против ферментов (например, миелопероксидазы для pANCA или антипротеазы 3 для cANCA). Это производство антител ускоряется, например, гранулематозом с полиангиитом (болезнь Вегенера) или микроскопическим полиангиитом. Другая возможная причина - болезнь Черга-Стросса.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

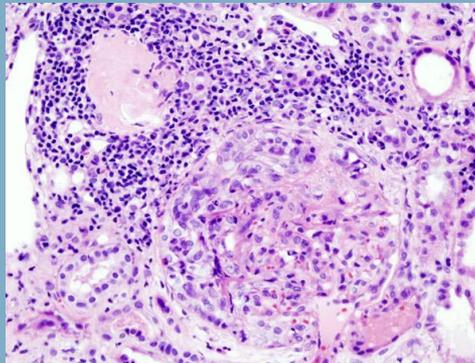


Клиническое проявление и диагностика

Больные люди истощены и бледны. Часто может возникнуть гипертония. Может развиваться сильная протеинурия с соответствующими симптомами (см. Ниже). Однако в большинстве случаев можно обнаружить нефритовый осадок. Следует учитывать легочные симптомы. При подозрении на это заболевание следует провести биопсию почки. Гистологически наблюдается экстракапиллярная пролиферативная воспалительная реакция с образованием гломерул.

Уход

Лечение основано на основной причине и тяжести заболевания. Стандартные методы лечения включают глюкокортикоиды в высоких дозах (1 г / день внутривенно) и циклофосфамид. При синдроме Гудпасчера дополнительно можно использовать плазмаферез в течение 2–3 недель для удаления антител. После того, как лечение глюкокортикоидами и циклофосфамидом было прекращено, последующее лечение включает введение азатиоприна в течение 6–12 месяцев. РПГН типов 2 и 3 следует лечить дольше и более регулярно, поскольку они имеют тенденцию повторяться. Если лечение будет проведено на ранней стадии и правильно, функция почек может быть улучшена и восстановлена.



Срез тонкой ткани РПГН. Автор:
KGN, лицензия: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

Нефротический синдром

○ Нефротический синдром определяется:

1. Тяжелая протеинурия > 3 г / день
2. Гипопротеинемия
3. Отек, связанный с гипоальбуминемией
4. Гиперлиппротеинемия (особенно холестерин и триглицериды)
5. **Патофизиология**
6. Нефротический синдром развивается из-за нарушения барьера клубочковой фильтрации, который делает клубочки аномально проницаемыми. Фильтр больше не действует избирательно, но перфузия клубочков сама по себе остается функциональной. В результате в моче образуется большое количество белков с большими молекулами.
7. **Примечание** : тяжелая протеинурия развивается при изначально нормальных параметрах СКФ и креатинина и **без** гематурии. Эти результаты в моче описываются как **нефротический осадок** .

Этиология

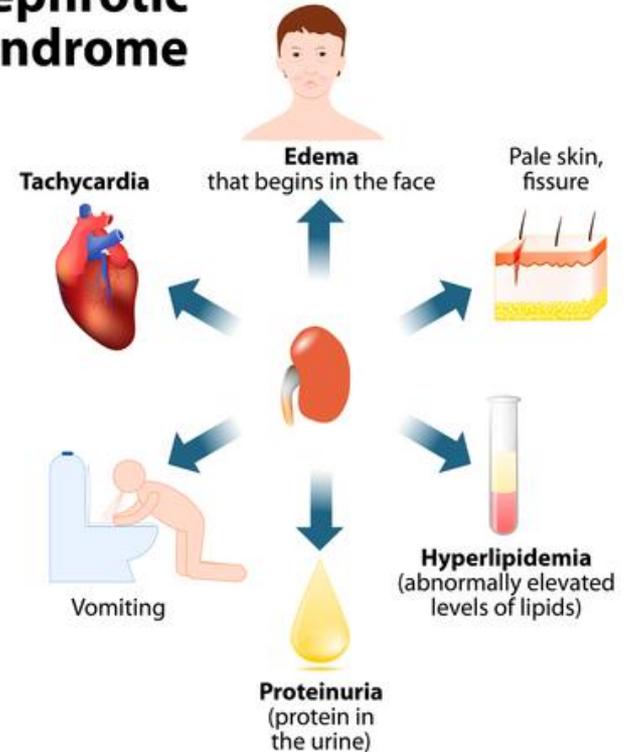
Эти формы самые распространенные:

Болезнь минимальных изменений : минимальные поражения клубочков, которые можно увидеть только под электронным микроскопом, являются наиболее частой причиной нефротического синдрома у детей (> 90% случаев). Это заболевание идиопатическое. Это вызывает диффузное повреждение подоцитов.

Мембранозный гломерулонефрит : это наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых, связанная с образованием иммунных комплексов и комплексов комплемента. Эти комплексы либо имеют идиопатическое происхождение, либо развиваются в связи с инфекциями (вирус гепатита В, ВИЧ, сифилис, малярия), аутоиммунными заболеваниями или фармацевтическими препаратами. Гистология показывает отложения комплексов на базальной мембране клубочков.

Примечание . Мембранопрролиферативный гломерулонефрит или очаговый сегментарный гломерулонефрит также могут вызывать нефротический синдром. Другие неинфекционные системные заболевания также могут вызывать нефротический синдром. Следует помнить об одном очень частом заболевании - сахарном диабете. Другие заболевания включают амилоидоз или плазмоцитому.

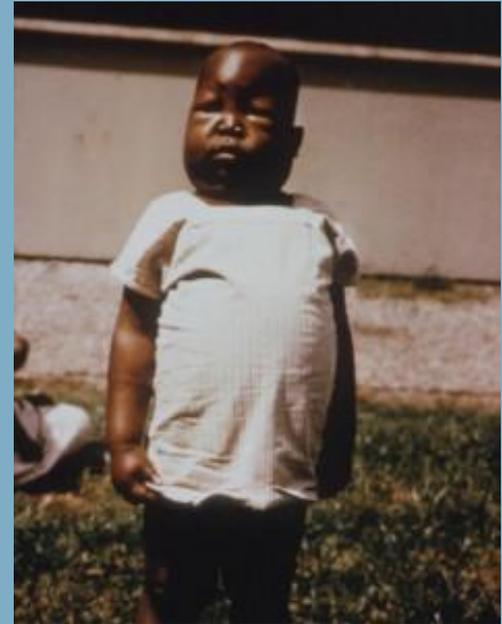
Nephrotic syndrome



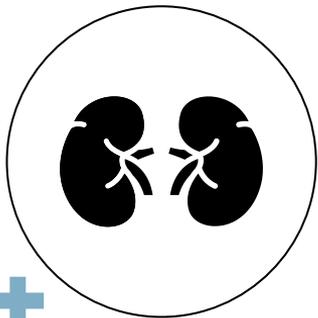
Клинические проявления

В случаях легкой дисфункции печень обычно может компенсировать любую потерю белка. Если нарушение фильтрации становится слишком серьезным, становится заметным определенный дефицит белка, который напрямую связан с клиническими симптомами и поэтому его легко запомнить:

- **Потеря иммуноглобулина** приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям.
- **Потеря антитромбина-III** приводит к повышенной предрасположенности к тромбозам (например, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозу почечной вены или тромбозу церебральной вены).
- **Потеря альбумина (+ потеря IgG и ATIII)** вызывает снижение коллоидно-осмотического давления и развитие отека. Для дифференциальной диагностики полезно помнить, что этот отек вызван дефицитом белка, а не тяжестью (например, кардиогенный отек), поэтому его можно найти в любом месте тела (анасарка).
- На запущенной стадии может возникнуть **почечная недостаточность** .



Изображение : отек нефроза Plasmodium falciparum. Автор: Patho, лицензия: Public Domain



Диагностика

Электрофорез сыворотки выявляет характерную потерю альбумина и гамма-фракции с относительным увеличением альфа-2 и бета-фракции. Золотым стандартом диагностики является биопсия почки.

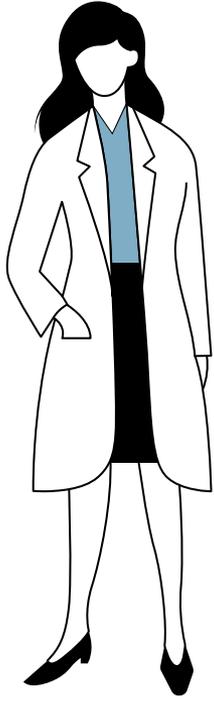


Уход

Лечение включает глюкокортикоиды и иммунодепрессанты (циклоsporин, циклофосфамид). Рекомендуется физический отдых и диета с низким содержанием белка и соли. Следует принимать во внимание повышенный риск тромбофилии и противодействовать профилактике тромбозов. Тромбоэмболические осложнения необходимо лечить с помощью эффективных антикоагулянтов (дефицит антитромбина-III не реагирует на гепарин).

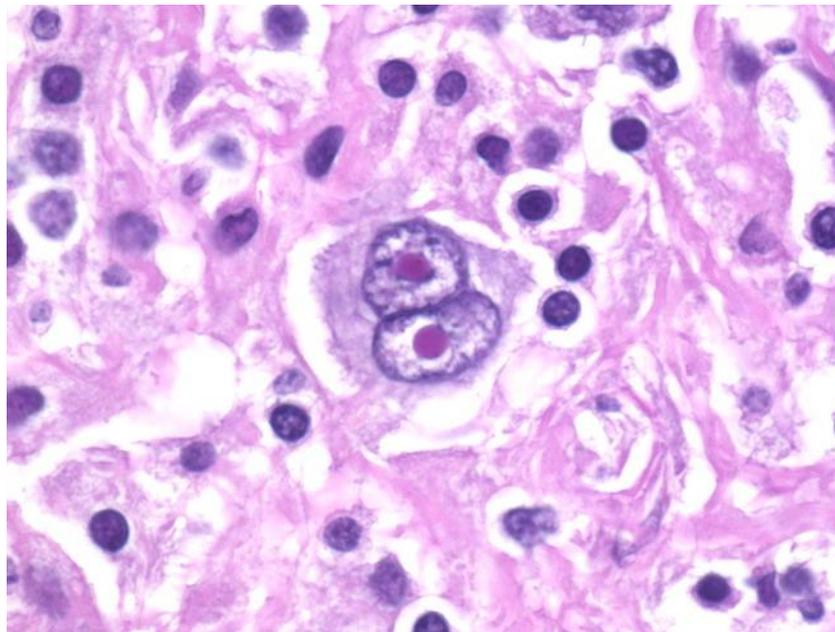


ALTERNATIVE RESOURCES



(M2.RL.17.80) У мужчины 23 лет увеличены шейные узлы. Узлы не эритематозные, нежирные, подвижные и имеют эластичную консистенцию. Он отмечает периодические ночные поты, проникающие через его одежду, и ночную лихорадку. Выполняется биопсия лимфатического узла, которая показана на рисунке А. Пациент также упоминает, что его моча «пенистая». Тест-полоска мочи положительна на альбумин (3+). Если бы нужно было выполнить биопсию почек, что из перечисленного наиболее вероятно обнаружилось бы у этого пациента?

- 1 Нормальные клубочки при световой микроскопии
- 2 Эозинофильный узловой гломерулосклероз
- 3 Гиперклеточные клубочки с большим количеством нейтрофилов
- 4 Мезангиальное разрастание
- 5 Красно-зеленое двулучепреломление в поляризованном свете на пятне красного конго



Симптомы этого пациента и данные биопсии лимфатических узлов соответствуют лимфоме Ходжкина (HL). Болезнь минимальных изменений (MCD) связана с HL. При световой микроскопии клубочки кажутся нормальными; однако при электронной микроскопии клубочки покажут стирание отростков стопы, что объясняет «пенистую» мочу и протеинурию пациента.

HL - это гематологическое злокачественное новообразование В-клеток в лимфатических узлах. Пациенты с HL обычно имеют безболезненные, незритематозные, резиноподобные увеличенные лимфатические узлы. Эти увеличенные узлы могут быть обнаружены в шейной, подмышечной или надключичной области. Пациенты также могут иметь симптомы группы В: лихорадку, ночную потливость и потерю веса. Клетки Рида-Штернберга можно обнаружить при биопсии лимфатических узлов. БКД можно увидеть как у детей, так и у взрослых. Хотя этиология MCD неизвестна, а его патогенез не совсем понятен, кажется, что существует ассоциация MCD и HL.

Коднер обсуждает диагностику и лечение нефротического синдрома. Пациенты могут иметь гипоальбуминемию, протеинурию, гиперлипидемию и отек. Около 25% случаев первичного нефротического синдрома связаны с нефропатией MCD и IgA. При биопсии почек клубочки выглядят нормально при MCD, а электронная микроскопия показывает сглаживание отростков стопы.

Audard et al. Сообщают о 21 случае и обзоре литературы, посвященной MCD и классической HL. MCD был описан как паранеопластическое проявление классической HL. Для оценки этой связи было проведено ретроспективное исследование. У некоторых пациентов MCD был первым проявлением до того, как был диагностирован классический HL, который казался устойчивым к стероидам или зависимым. Эффективное лечение классической HL связано с разрешением MCD.

На рисунке А показана клетка Рида-Штернберга, которая представляет собой CD15 + и CD30 +. HL характеризуется наличием этих клеток.

Неправильные ответы:

Ответ 2: Эозинофильный узловой гломерулосклероз описывает поражение Киммелштиля-Вильсона, наблюдаемое при диабетической нефропатии.

Ответ 3: Гиперклеточные клубочки с большим количеством нейтрофилов указывают на постинфекционный гломерулонефрит.

Ответ 4: Мезангиальная пролиферация наблюдается при нефропатии IgA (болезнь Бергера). Отложение иммунного комплекса в мезангиуме приводит к активации мезангиальных клеток, что впоследствии вызывает мезангиальную гиперцеллюлярность.

Ответ 5: Красно-зеленое двулучепреломление в поляризованном свете на окрашивании конго описывает амилоидоз почек.

