

Болезни почек: гломерулопатии

High-Yield concepts

Классификация гломерулопатий

- 1. Первичные:
 - острый пролиферативный гломерулонефрит (постинфекционный и др.);
 - быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
 - мембранозная нефропатия;
 - болезнь минимальных изменений;
 - ФСГС;
 - мембранопротролиферативный гломерулонефрит;
 - болезнь плотных депозитов,
 - IgA-нефропатия;
 - хронический гломерулонефрит.

Классификация гломерулопатий

- 2. Вторичные (системные заболевания с вовлечением клубочков):
 - СКВ;
 - сахарный диабет;
 - амилоидоз;
 - Синдром Гудпасчера;
 - микроскопический полиангиит/полиартериит;
 - Гранулёматоз Вегенера;
 - пурпура Шенляйна-Генола,
 - бактериальный эндокардит.
- 3. Врожденные заболевания: синдром Альпорта; болезнь тонкой базальной мембраны; болезнь Фабри

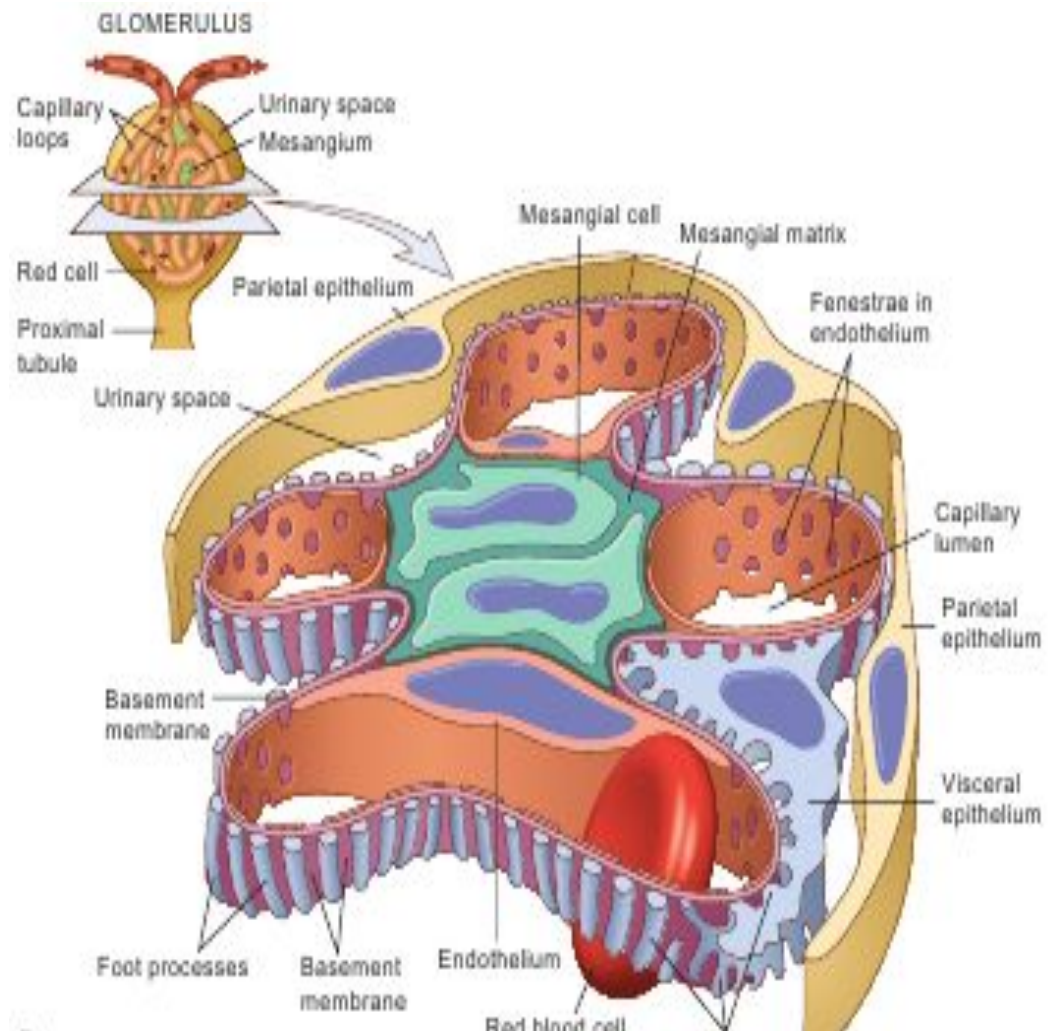
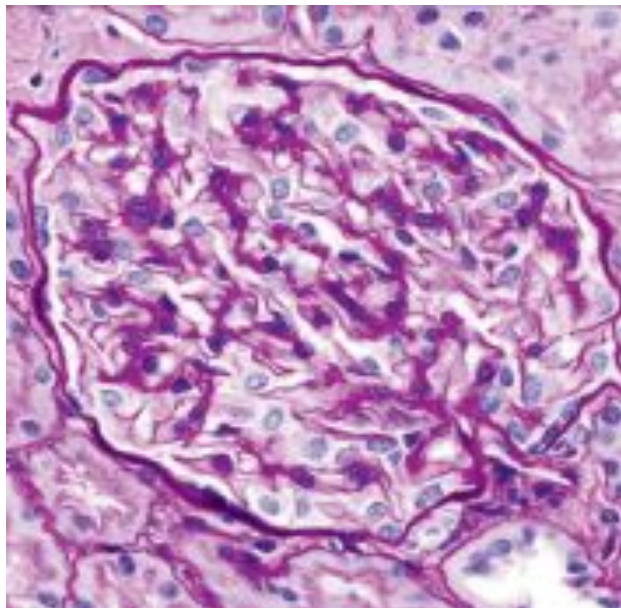
Основные синдромы поражения почечных клубочков

- 1. Нефритический: гематурия, азотемия, переменная протеинурия; олигурия, отеки, гипертензия.
- 2. Синдром БПГН: острый нефрит, протеинурия, ОПН.
- 3. Нефротический синдром: суточная протеинурия $>3,5$ г; гипоальбуминемия, анасарка; гиперлипидемия и липидурия.
- 4. Синдром ХПН – азотемия – уремия.
- 5. Изолированные гломерулярная гематурия и субнефротическая протеинурия.

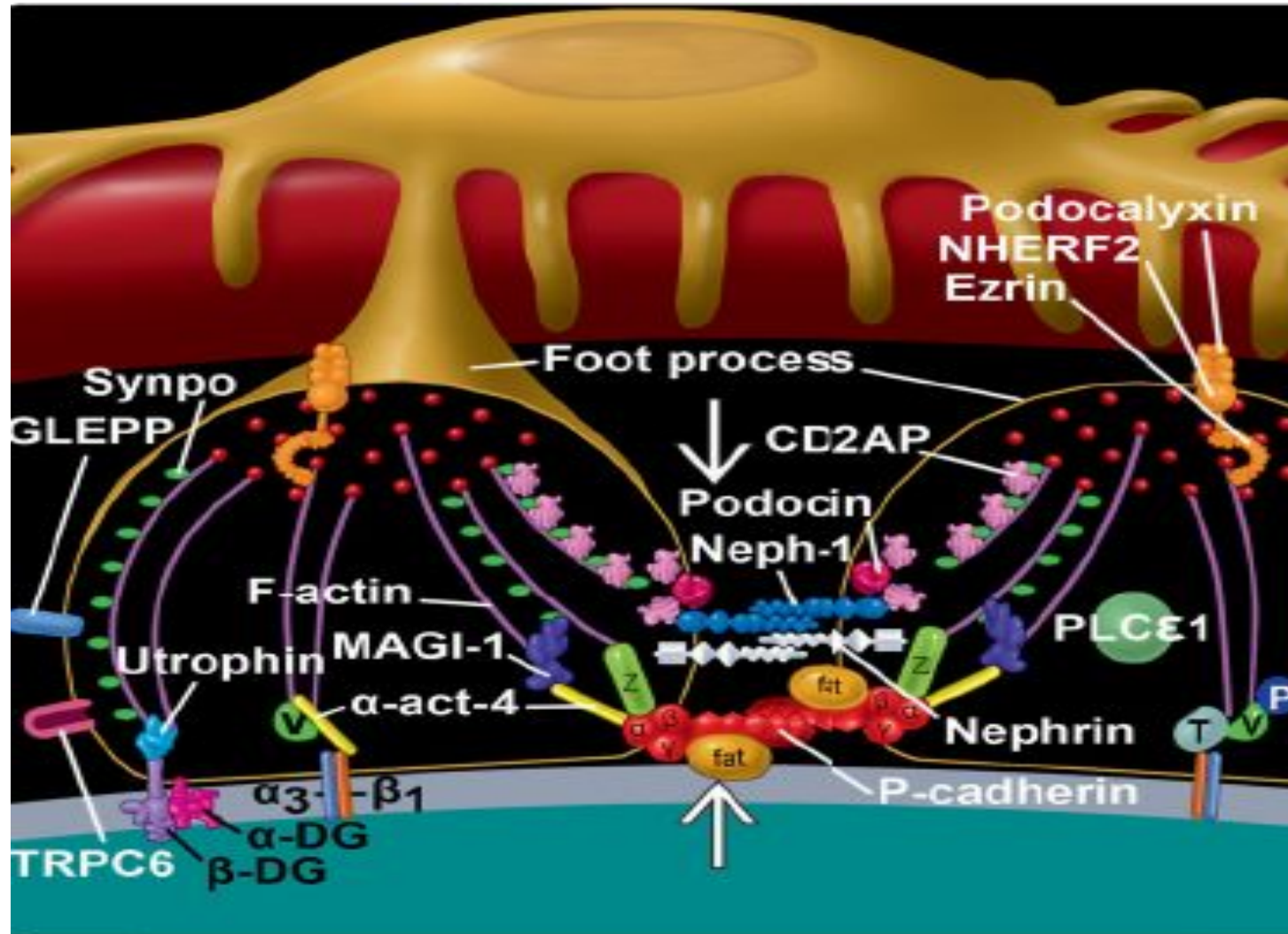
Нефротический синдром часто осложняется тромбозом/тромбоэмболией

- Потеря антикоагулянтов при нефротической протеинурии (антитромбин III, протеины C и S) с активацией тромбоцитов может стать причиной тромбоза почечных вен. Особенно часто эта ситуация развивается у лиц, страдающих мембранозной нефропатией.
- У детей самая частая причина первичного тромбоза почечных вен - дегидратация.

Строение почечного клубочка в норме



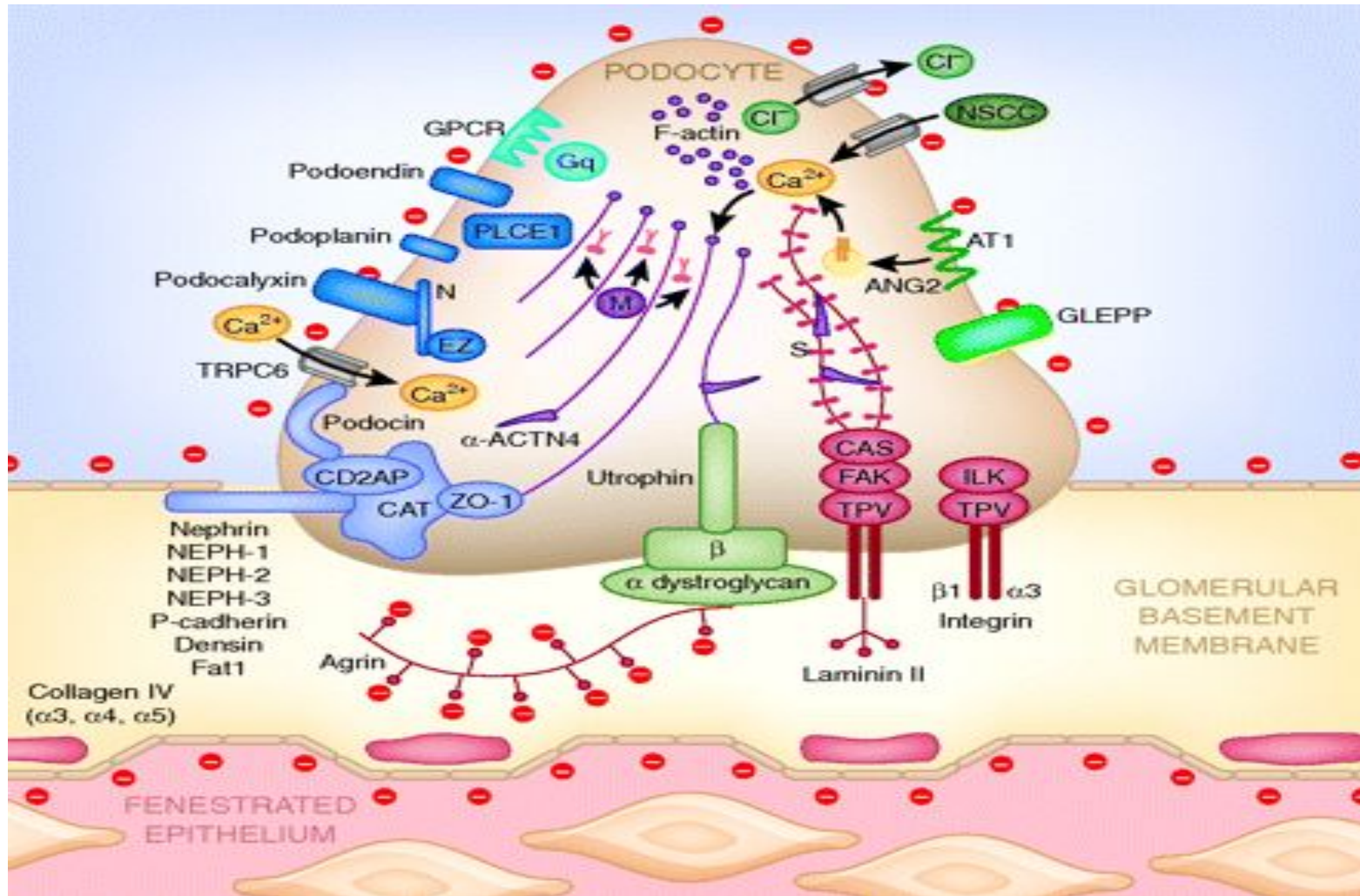
Комплекс «отросток подоцита- щелевая диафрагма»



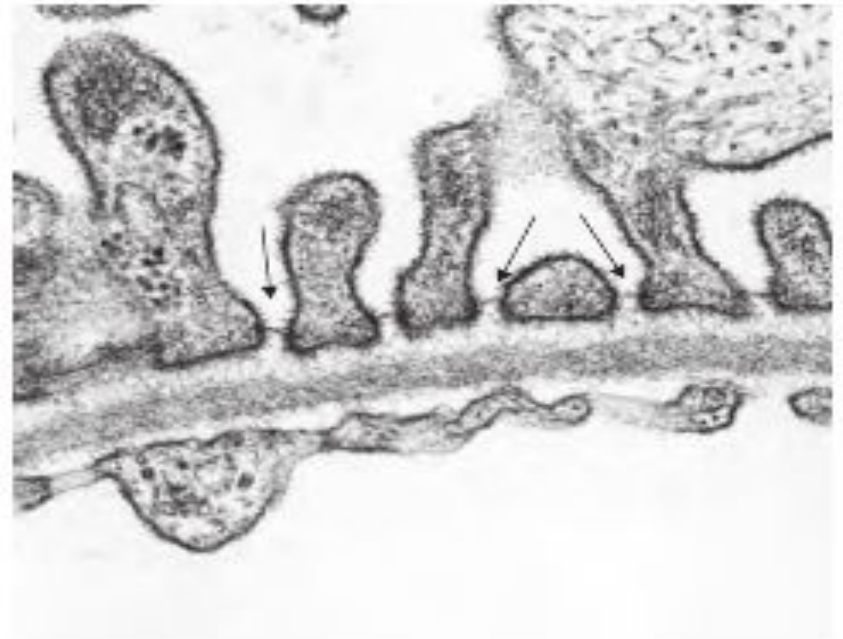
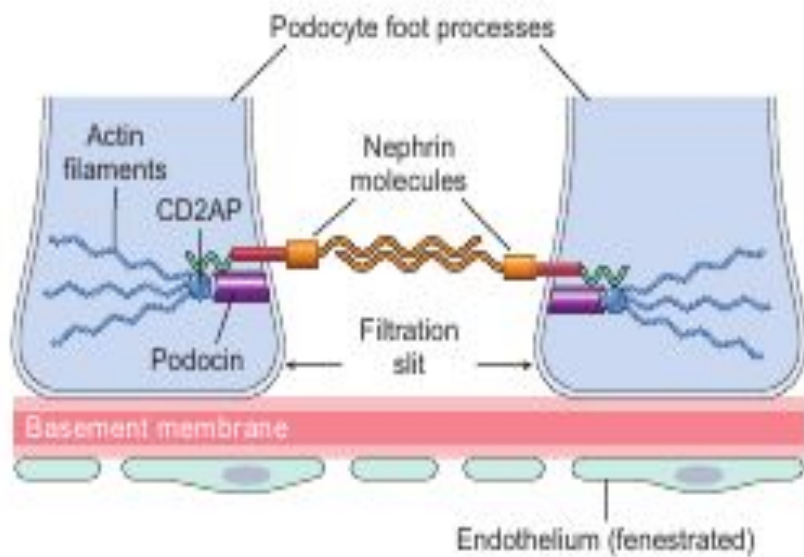
Комплекс «отросток подоцита-щелевая диафрагма»: структурные компоненты

Molecule	Gene	Functional Properties
Podocyte-Slit Diaphragm Complex		
Nephrin	<i>NPHS1</i>	Major structural protein of slit diaphragm; member of immunoglobulin superfamily; associates with signaling domains of foot process cell membranes (lipid rafts) & interacts with CD2AP and podocin
Podocin	<i>NPHS2</i>	Transmembrane molecule that maintains structural integrity of slit diaphragm; interacts with nephrin, CD2AP, & NEPH-1 & thus signaling
CD2AP	<i>CD2AP</i>	Intracellular adapter podocyte protein binds to cytoplasmic domain of nephrin & links it to actin-based cytoskeleton
NEPH-1	<i>KIRREL</i>	Transmembrane protein of immunoglobulin superfamily; NEPH-1 interacts with podocin, ZO-1, & nephrin
ZO-1	<i>TJP1</i>	Membrane protein located at attachment between slit diaphragm & foot process; interacts with NEPH-1 & actin-based cytoskeleton; may participate in signaling events through tyrosine phosphorylation
mFAT1	<i>FAT</i>	Protocadherin in slit diaphragm; functions may include cell adhesion & role to maintain extracellular space
P-cadherin	<i>CDH3</i>	Slit diaphragm molecule involved in cell adhesion
Podocyte-Glomerular Basement Membrane (GBM) Complex		
$\alpha3\beta1$ -integrin		Anchor podocyte foot processes to GBM; bridge structural proteins of GBM (collagen IV, laminin) to cytoskeleton
Dystroglycan		Podocyte transmembrane molecule with α & β subunits; α subunit binds to cationic components of GBM, & intracellular β subunit binds to actin cytoskeleton
Podocyte		
Podocalyxin	<i>PODXL</i>	Major determinant of podocyte anionic glycocalyx located along luminal (facing urinary space) aspect of podocyte; maintains glomerular architecture & foot process integrity via its connections to actin-based cytoskeleton
GLEPP-1		Transmembrane protein along luminal aspect & a receptor tyrosine phosphatase; may help regulate glomerular filtration rate through effects on podocyte structure and function
WT-1	<i>WT-1</i>	Transcription factor restricted to podocytes in adult kidney
Cytoskeletal and others		Cytoskeletal proteins (actin, myosin, α -actinin, & synaptopodin) for integrity of foot processes; C3b receptor, vimentin, TRPC6 ion channel, cell cycling molecules such as p27, p57, cyclin D3; transcription factors such as PAX2, Pod1, LMX1B

Комплекс «отросток подоцита- щелевая диафрагма»



Гломерулярный фильтр



Генетические основы протеинурии

- Ген NPHS1 кодирует нефрин, мутации этого гена приводят к врожденной форме нефротического синдрома (финский тип).
- Ген NPHS2 кодирует подоцин, его мутации лежат в основе стероид-резистентного нефротического синдрома у детей или аутосомно-рецессивного ФСГС.
- Мутации гена, кодирующего α -actinin 4 – причина аутосомно-доминантного ФСГС.
- Мутации гена TRPC6 – причина ФСГС у взрослых.

Ответы клубочков на повреждение

- 1. Гиперклеточность: пролиферация мезангиальных и/или эндотелиальных клеток; инфильтрация лейкоцитами (в том числе, нейтрофилами, моноцитами и иногда – лимфоцитами); образование полулуний за счет преимущественной пролиферации париетальных клеток капсулы, реже – висцерального листка.
- 2. Утолщение базальной мембраны: электронно-плотные аморфные депозиты на эпителиальной или эндотелиальной стороне мембраны, или в ее толще (ИК, фибрин, амилоид, криоглобулины и др.); усиленный синтез белков при диабетическом гломерулосклерозе; формирование дополнительных слоев при МПГН.

Ответы клубочков на повреждение

- 3. Гиалиновые изменения: накопление аморфных эозинофильных внеклеточных масс из плазменных белков; могут вызывать компрессию капиллярных петель, следствие повреждения эндотелия капилляров и результат конечных стадий многих гломерулярных повреждений.
- 4. Склероз: разрастание коллагеновых волокон в матриксе мезангия с коллапсом капиллярных петель; результат конечных стадий многих гломерулярных повреждений; очень характерен для диабетического гломерулосклероза.

Гистологические особенности гломерулопатий

According to percentage of glomeruli affected

- *Focal* (Less than 50%)
- *Diffuse* (>50%)

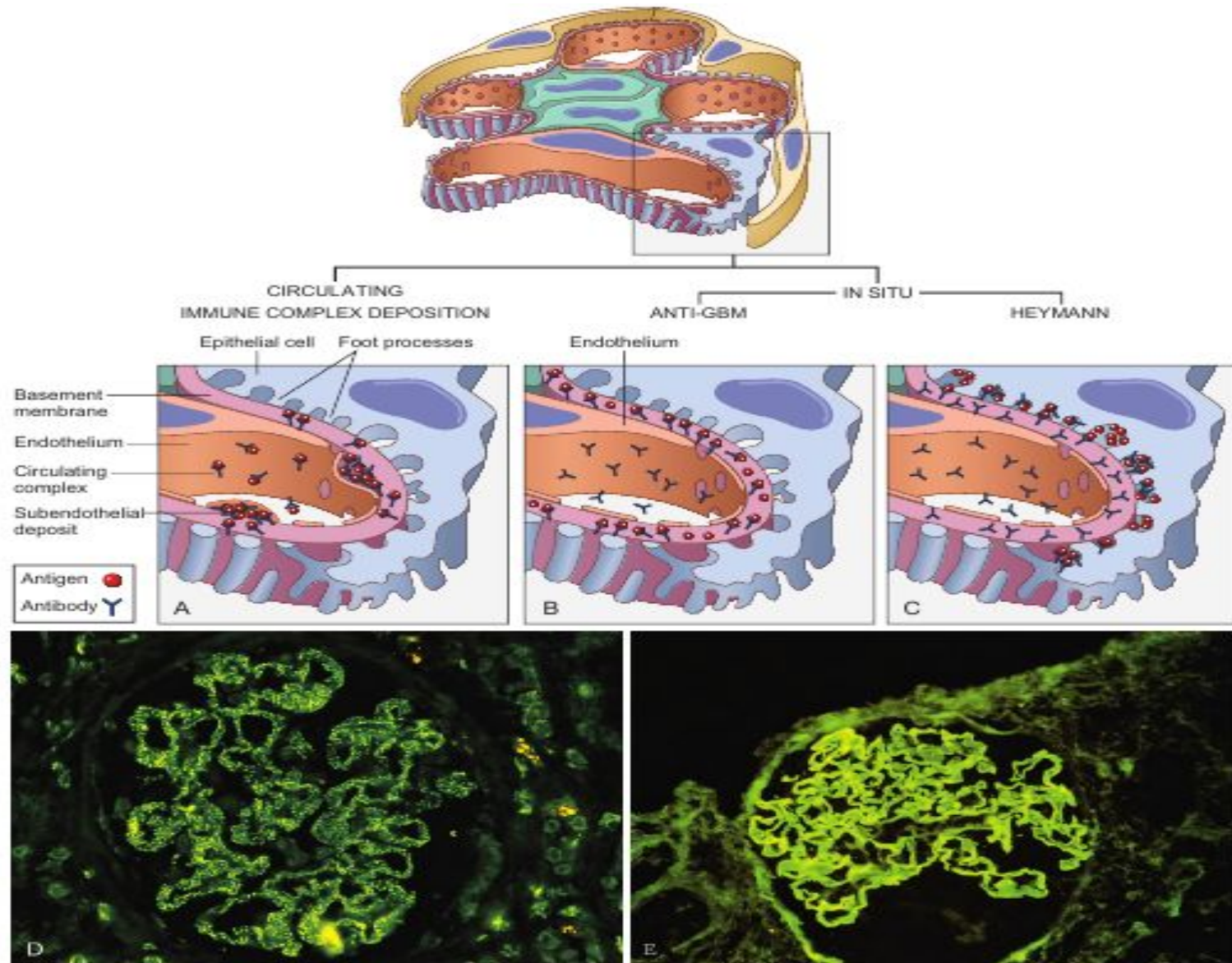
Injury in each glomerular tuft can be

- *Segmental* (involving a portion of the tuft)
- *Global* (involving most of the glomerulus)

According to characteristic of lesion

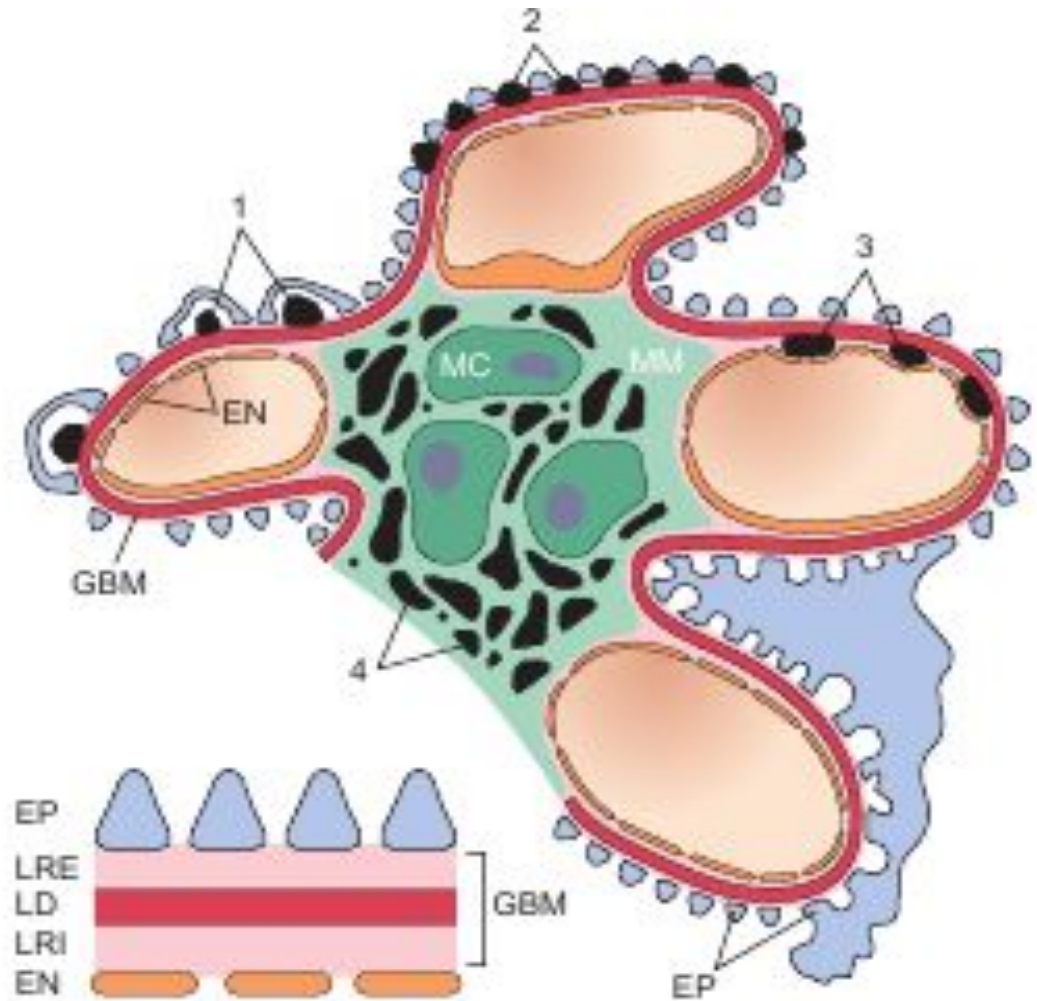
- *Proliferative* when showing increased cellularity.
- *Endocapillary* (Proliferation of cells in the capillary tuft)
- *Extracapillary* (Extension of proliferation into Bowman's space)
- *Synechiae* (Epithelial podocytes attach to Bowman's capsule)
- *Crescents* (when fibrocellular/fibrin collections fill all or part of Bowman's space)
- *Sclerosis* (Acellular, amorphous accumulations of proteinaceous material throughout the tuft with loss of functional capillaries and normal mesangium)

Патогенез гломеруллопатий



Локализация иммунных комплексов в клубочках

1. Субэпителиальные «горбы» при остром гломерулонефрите.
2. Эпимембранозные депозиты при мембранозной нефропатии и нефрите Хайманна.
3. Субэндотелиальные депозиты при люпус нефрите и мембранопролиферативном гломерулонефрите.
4. Мезангиальные депозиты – при болезни Берже.



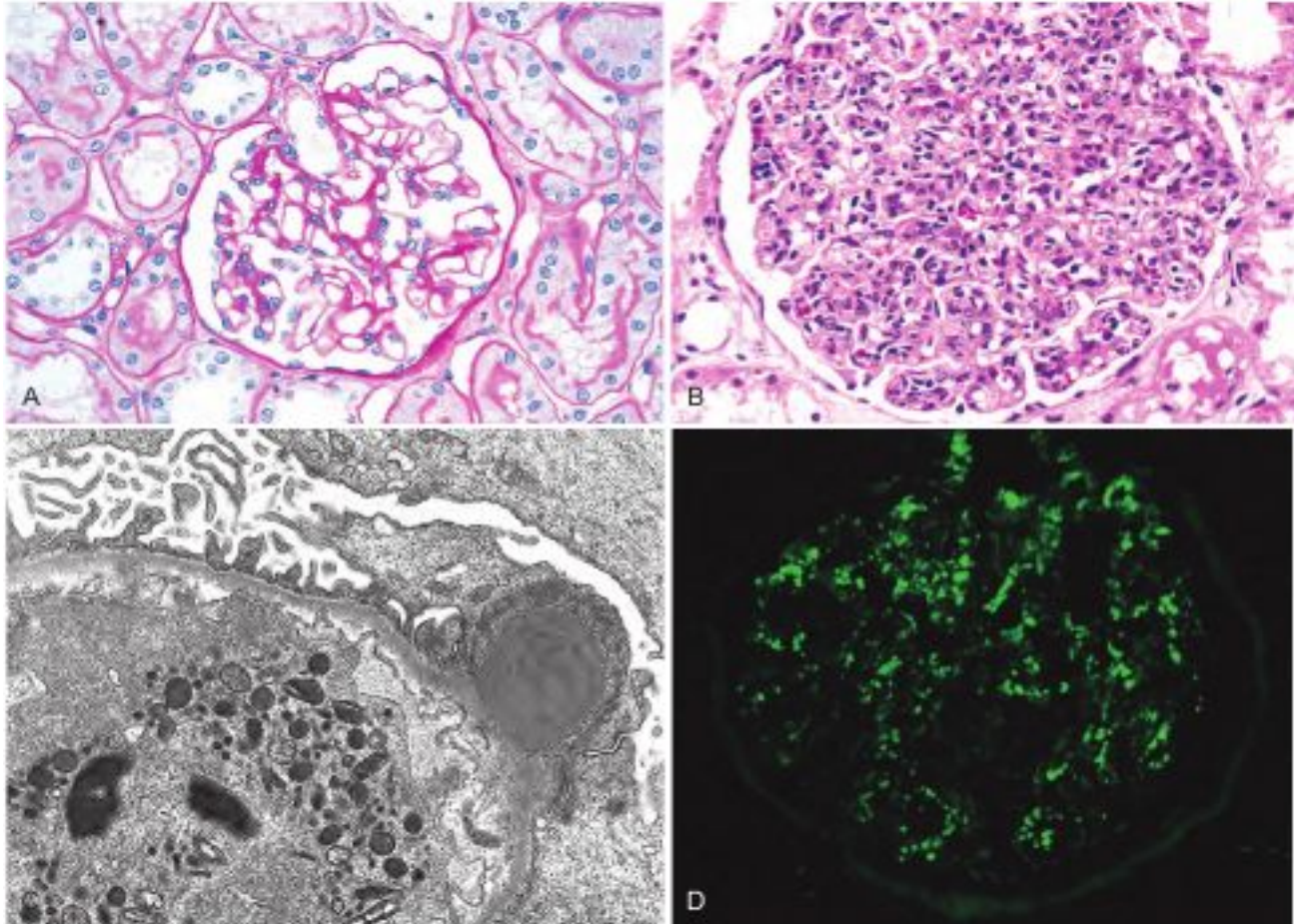
Некоторые важные факты

- При нефрите Хайманна внутренне фиксированный антиген – мегалин – локализуется на висцеральных эпителиальных клетках, активирует систему комплемента и вызывает образование субэпителиальных депозитов и гранулярный паттерн при РИФ.
- Анионные антигены формируют субэндотелиальные депозиты, катионные (могут проникать через щели диафрагмы ГБМ) – субэпителиальные депозиты; нейтральные – мезангиальные депозиты.
- Иммунные комплексы дают гранулярный паттерн при РИФ с накоплением вдоль базальной мембраны и/или в мезангии.
- Крупные размеры ЦИК не позволяют им накапливаться в ГБМ, так как они своевременно удаляются из циркуляции фагоцитами. ЦИК малых размеров – наиболее патогенны.

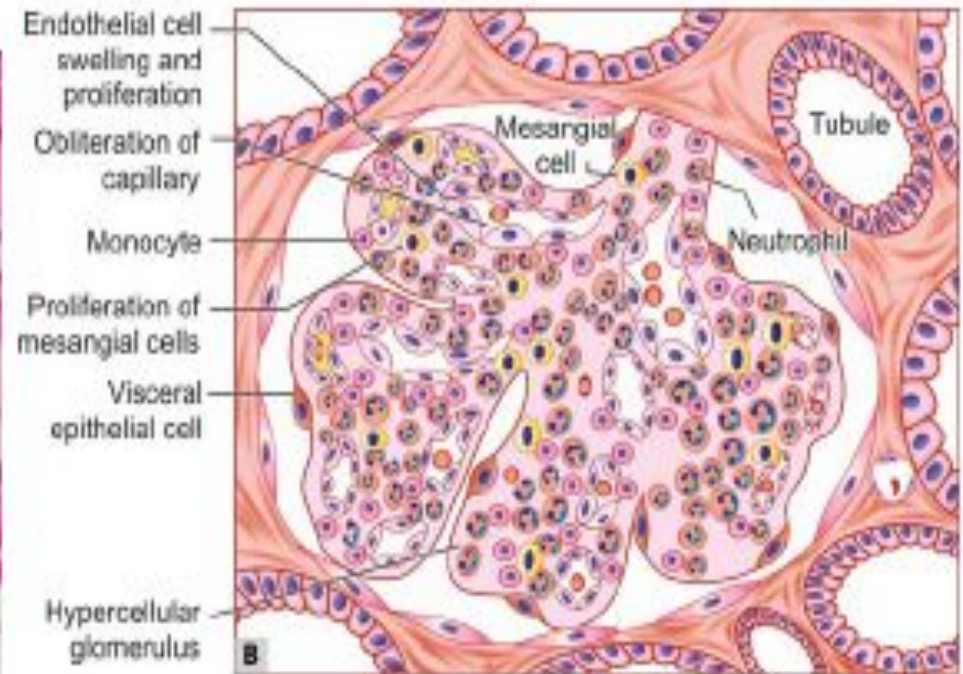
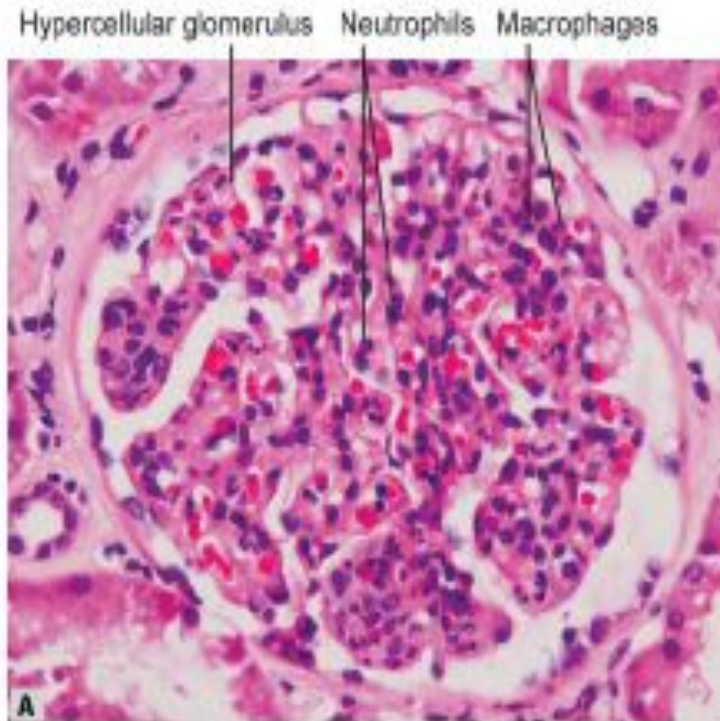
Острый постстрептококковый гломерулонефрит

- Наиболее часто поражает детей в возрасте 6-10 лет.
- Развитие через 1-4 нед. после фарингита или импетиго/пиодермы, вызванных нефритогенными штаммами БГСА (1, 4, 12 подтипы).
- Наличие уникальных для нефритогенных штаммов БГСА катионных антигенов, мишеней для формирования иммунных комплексов: нефрит-ассоциированный стрептококковый плазминовый рецептор; **стрептококковый пиогенный экзотоксин В** (SpeB) и его зимогенный предшественник (zSpeB); стрептококковая глицеральдегид-дегидрогеназа.
- Преходящее снижение С3 в крови на 6-8 недель с последующим восстановлением (более длительно по времени снижение фракции комплемента – поиск другого заболевания!).

Морфология ОПСГН: тотальное, глобальное поражение клубочков, нейтрофилы + пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток; гранулярный тип отложения субэпителиальных ЦИК, нейтрофильная инфильтрация клубочков, С3(+) гранулярные депозиты при РИФ («starry sky»)



Острый постстрептококковый гломерулонефрит



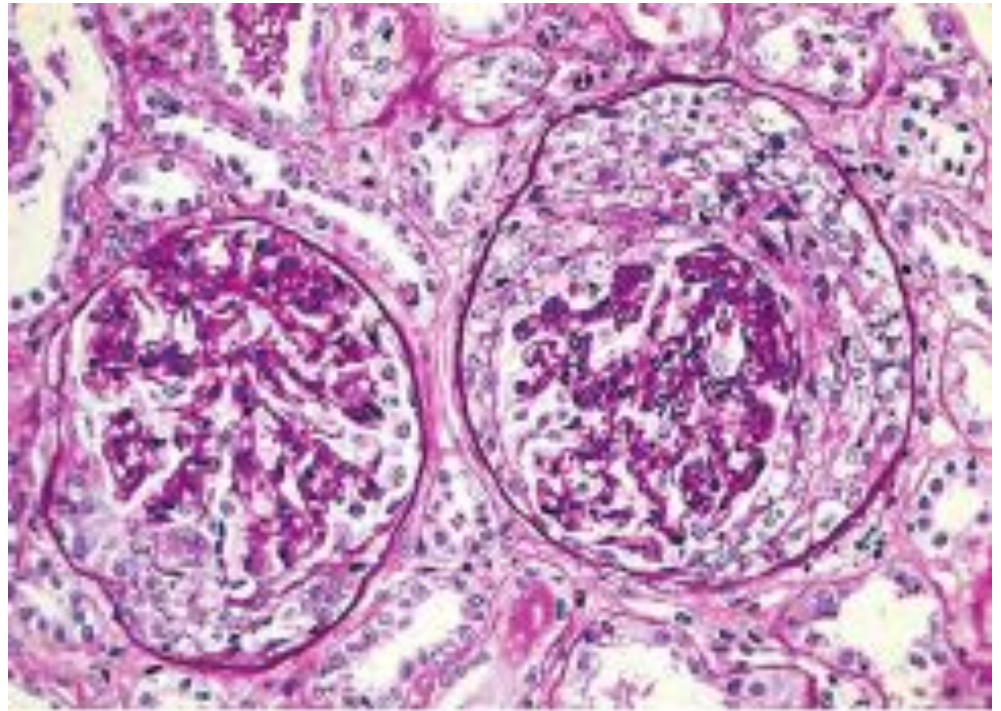
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Crescentic Glomerulonephritis

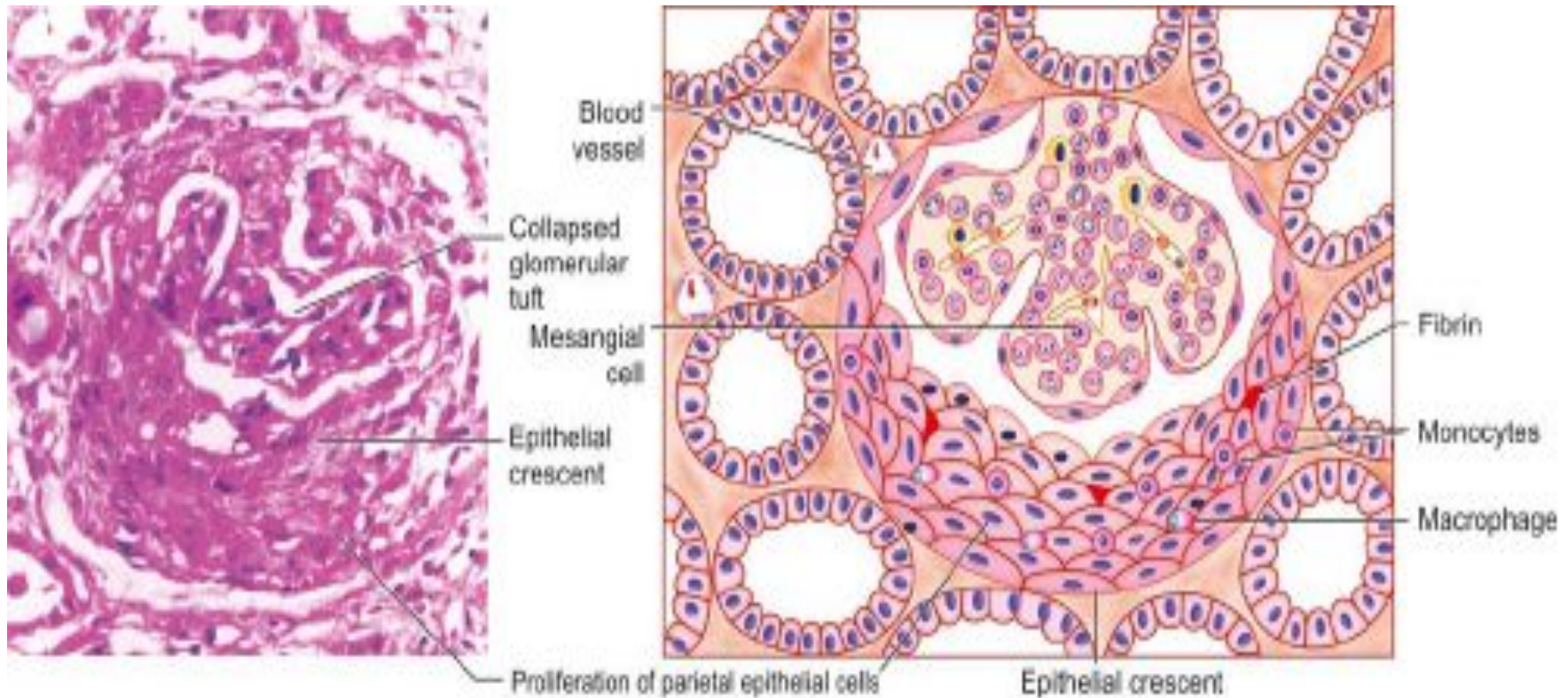
Type I RPGN (Anti-GBM antibody)	Type II RPGN (Immune complex)	Type III RPGN (Pauci immune)
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathic • Goodpasture's syndrome. 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathic • Post infectious • SLE, Henoch Schonlein Purpura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathic. • ANCA associated. • Wegener's granulomatosis. • Microscopic polyangitis.
<i>Immunofluorescence finding</i>	<i>Immunofluorescence finding</i>	<i>Immunofluorescence finding</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Linear GBM deposits of IgG and C3 	<ul style="list-style-type: none"> • "Lumpy bumpy" granular pattern of staining. 	<ul style="list-style-type: none"> • No immunoglobulin or complement deposits in GBM.

Морфология БПГН

Классические «полулуния» (более 50% клубочков биоптата) представлены пролиферирующими париетальными клетками, лейкоцитарными инфильтратами, моноцитами и макрофагами, разделенными прослойками из фибрина. Прогноз при БПГН зависит от количества полулуний, которое в свою очередь коррелирует с тяжестью олигурии и азотемии.



Морфология БПГН

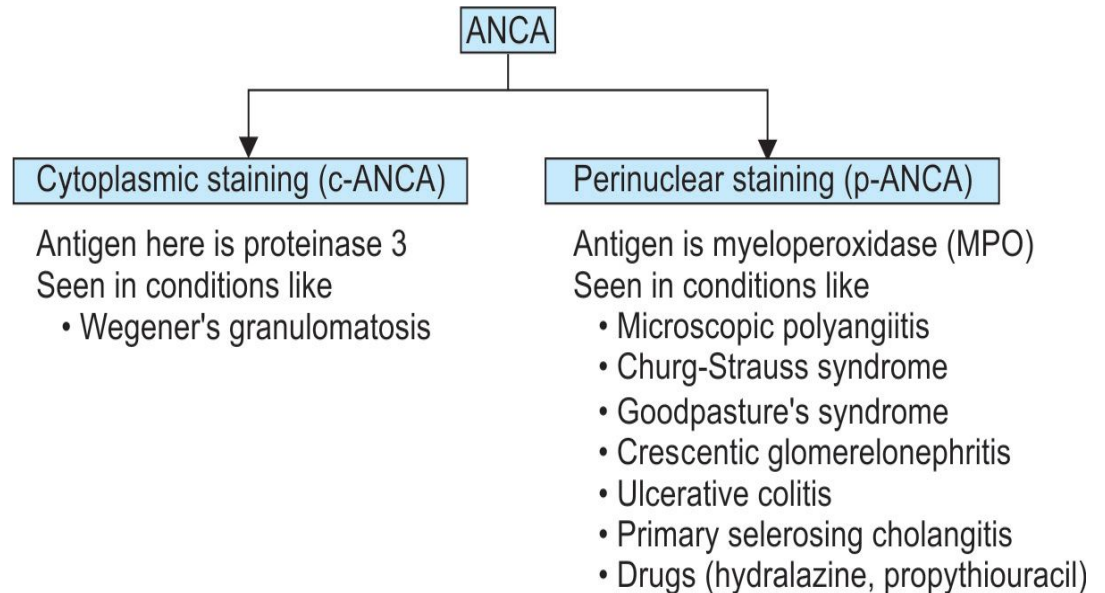


**АНЦА – васкулиты
ассоциированы с
пауци-иммунными
БПГН**

Антинейтрофильные
цитоплазматические
антитела

-к протеиназе 3;

-к миелопероксидазе.



Причины нефротического синдрома

<i>Primary glomerular diseases</i>	<i>Systemic diseases</i>
Membranous glomerulopathy (~30% in adults)	Diabetes mellitus
Minimal-change disease (~65% in children)	Amyloidosis
Focal segmental glomerulosclerosis (~35% in adults)	Infections (malaria, syphilis, hepatitis B and C, HIV)
Membranoproliferative glomerulonephritis	Systemic lupus erythematosus
IgA nephropathy	Drugs (penicillamine, "street heroin")
	Malignancy (carcinoma, melanoma)
	Others (bee-sting allergy, hereditary nephritis)

Мембранозная нефропатия

- Частая причина нефротического синдрома у взрослых (30%).
- Характеризуется униморфным диффузным утолщением стенок капилляров с накоплением электронно-плотных депозитов на субэпителиальной стороне ГБМ.

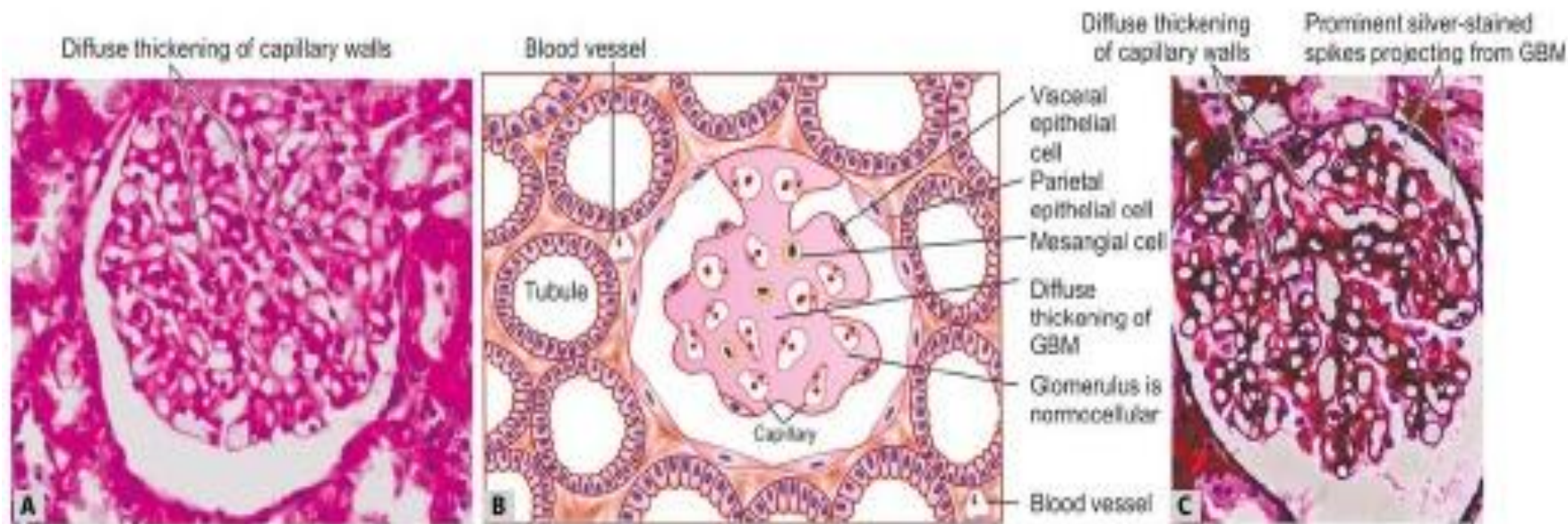
Этиология мембранозной нефропатии

- 1. Первичная (идиопатическая) – до 85%.
- 2. Вторичная: ЛС (пеницилламин, каптоприл, НПВС, золото), ЗНО (карциномы легкого, толстой кишки, меланомы и лимфомы); аутоиммунные нарушения (СКВ, тиреоидит Хашимото); инфекции (ВГВ, ВГС, малярия, сифилис, шистосомоз).

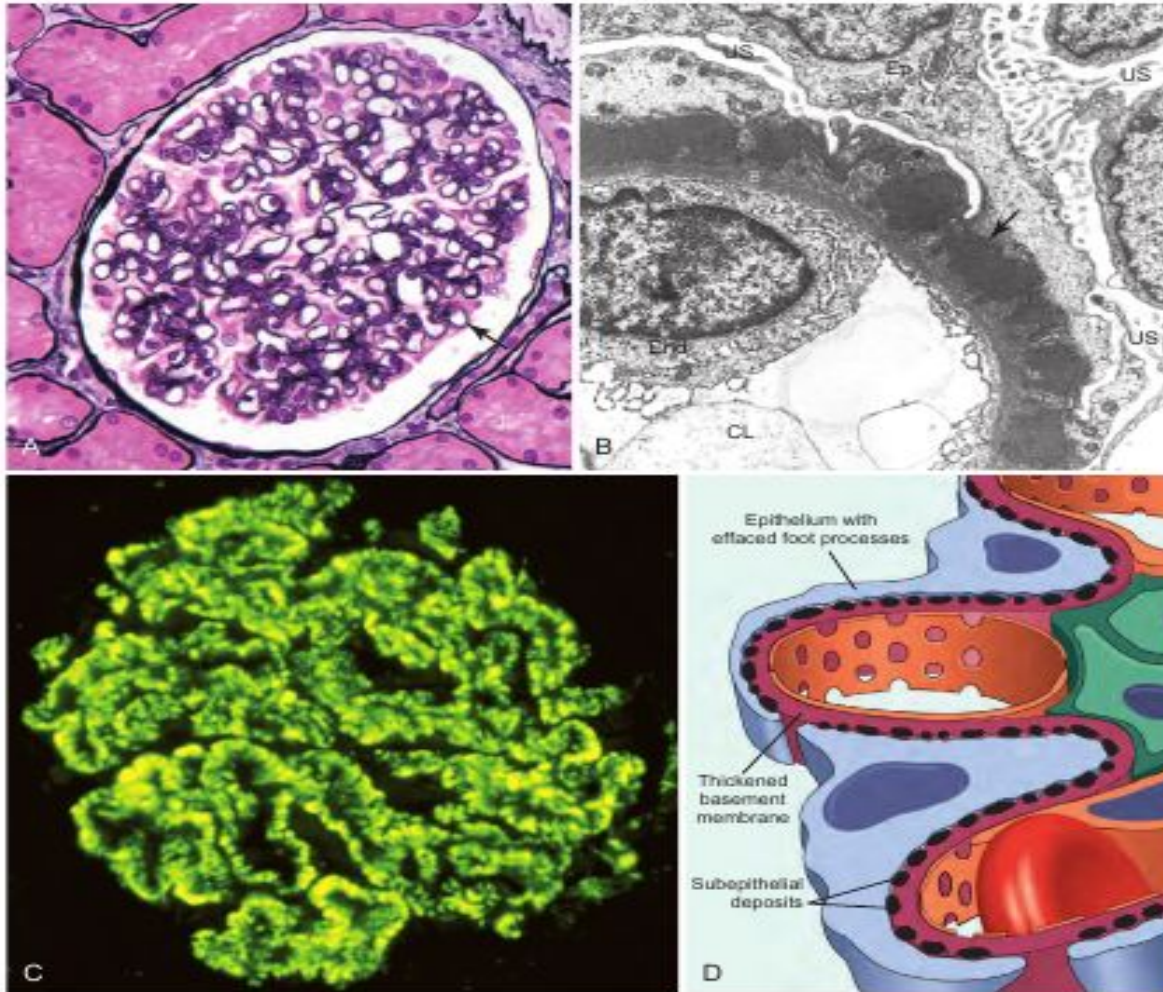
Патогенез мембранозной нефропатии

- Первичная – аутоиммунная болезнь (ассоциации с HLA-DQA1), аутоантитела к рецептору ФЛА2 на мембране подоцитов, что приводит к образованию ИК *in situ*. Нефрит Хайманна – классическая экспериментальная модель мембранозной нефропатии.
- Вторичная – ЦИК с экзогенным (чаще инфекционным) или эндогенным антигеном (напр., тиреоглобулин).
- В клубочках практически отсутствуют клетки воспалительного инфильтрата и тромбоциты, при этом накапливаются компоненты C5a-C9, отражая его прямую активацию с последующим протеазным и оксидативным повреждением ГБМ и развитием нефротической протеинурии.

Морфология мембранозной нефропатии: А – диффузное утолщение капиллярных стенок, окраска гематоксилином и эозином; В – диаграмма; С - серебрение



Морфология мембранозной нефропатии



Эволюция субэпителиальных иммунных комплексов в ГБМ

- 1. Капиллярные стенки умеренно утолщены, с наличием электронно-плотных субэпителиальных депозитов.
- 2. Вокруг плотных депозитов формируются выпячивания материала ГБМ, в результате депозиты выглядят как «шипики» на субэпителиальной стороне ГБМ.
- 3. Новообразованный материал ГБМ окружает депозиты и погружает их в свой матрикс, в результате чего ГБМ становится выражено утолщенной, с неровными контурами.
- 4. Разрушение погруженных в ГБМ иммунных депозитов приводит к ее выраженной порозности, мембрана приобретает кружевной вид.

Болезнь минимальных изменений

- Пик – дети в возрасте 2-6 лет: самая частая причина нефротического синдрома у детей.
- Диффузное «распластывание» ножек подоцитов висцерального листка капсулы Боумена, отсутствие видимых изменений в световом микроскопе.
- Полный положительный ответ на лечение кортикостероидами.

Патогенез липоидного нефроза

1. Отсутствие иммунных депозитов не исключает некоторых косвенных признаков, указывающих на возможную роль иммунологических механизмов:

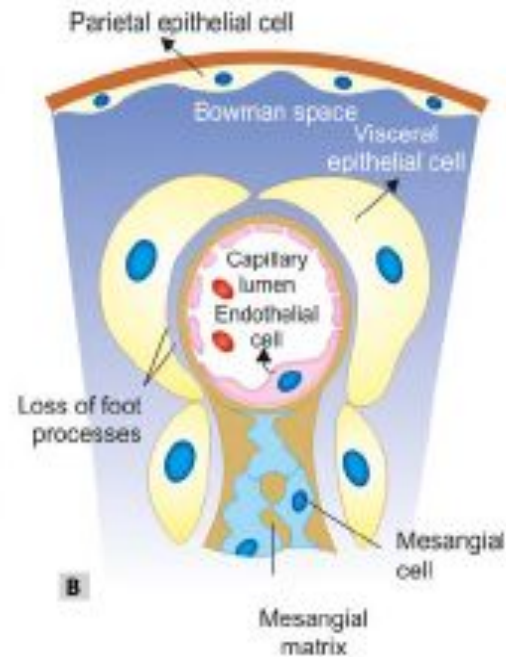
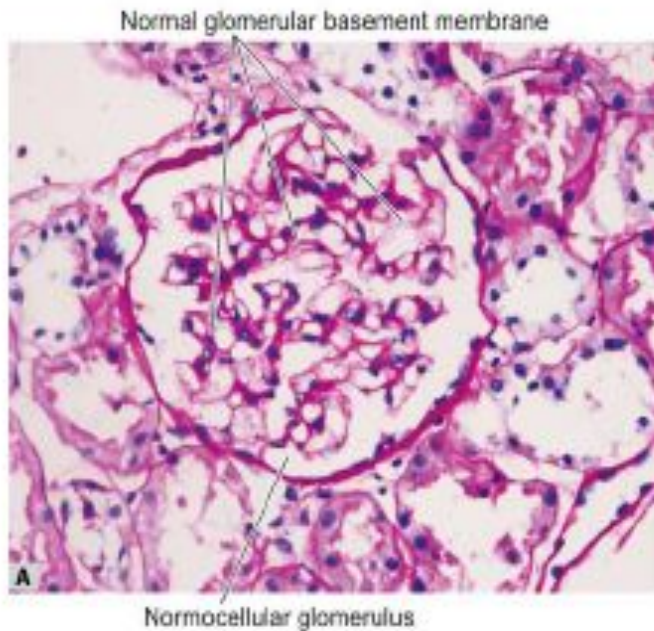
- развитие заболевания после респираторных инфекций или рутинной иммунизации;
- частые ассоциации с atopическими нарушениями (астма, экзема);
- увеличение частоты встречаемости у лиц с лимфомой Ходжкина;
- роль определенных гаплотипов HLA – обсуждается;
- ответ на лечение кортикостероидами или иммуносупрессантами.

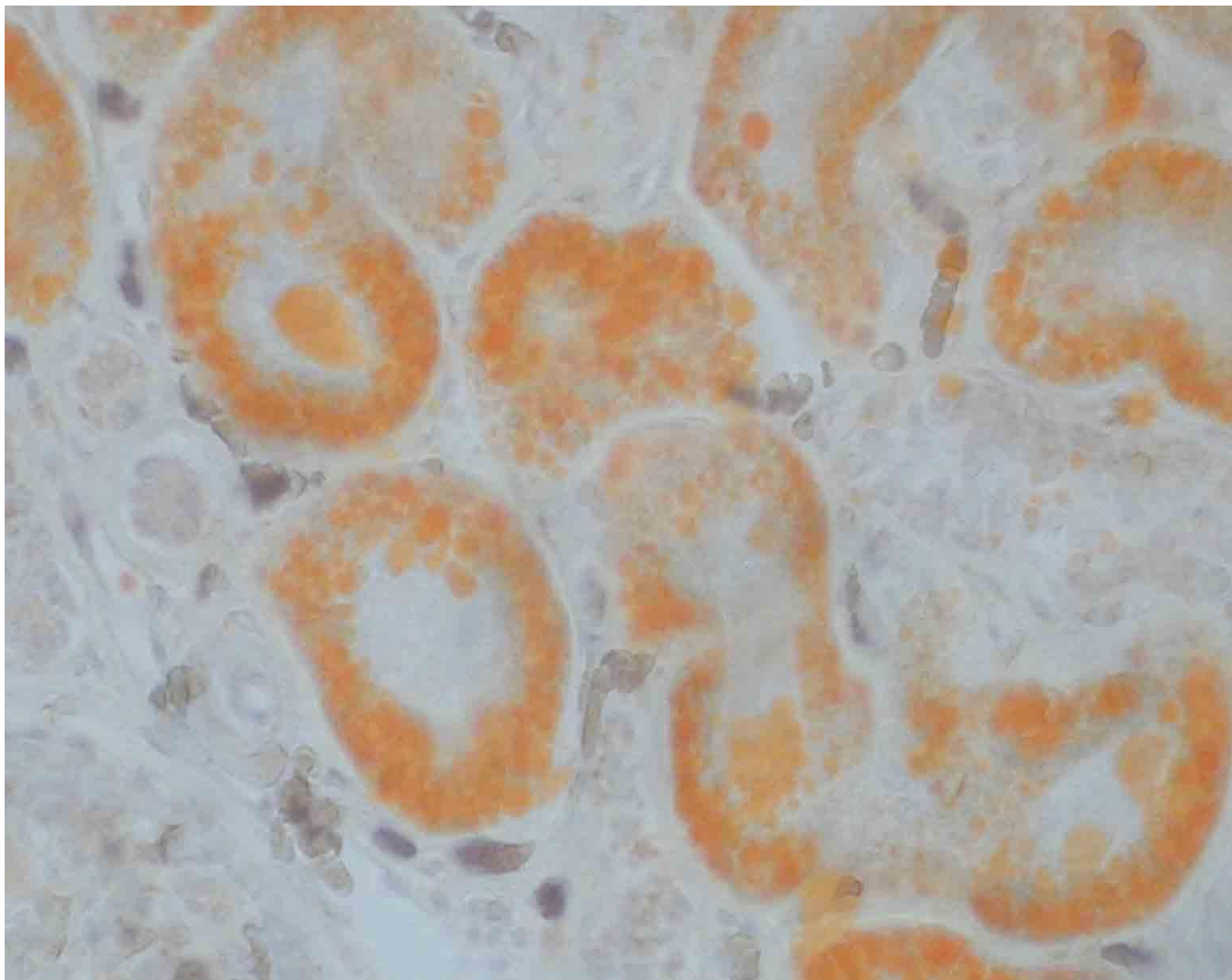
2. Неиммунологические механизмы – моногенные дефекты, ассоциированные с мутациями генов нефрина и подоцина.

3. Иммунологические нарушения ведут к избыточной продукции цитокинов Т-лимфоцитами, что вызывает повреждение висцеральных клеток капсулы, потерю полианионных зарядов и выходу анионных белков (альбумина) за ГБМ, что ведет к массивной протеинурии.

Морфологические признаки болезни МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

- набухание и распластывание ножек отростков подоцитов;
- накопление липидов в эпителиальных клетках проксимальных извитых канальцев.



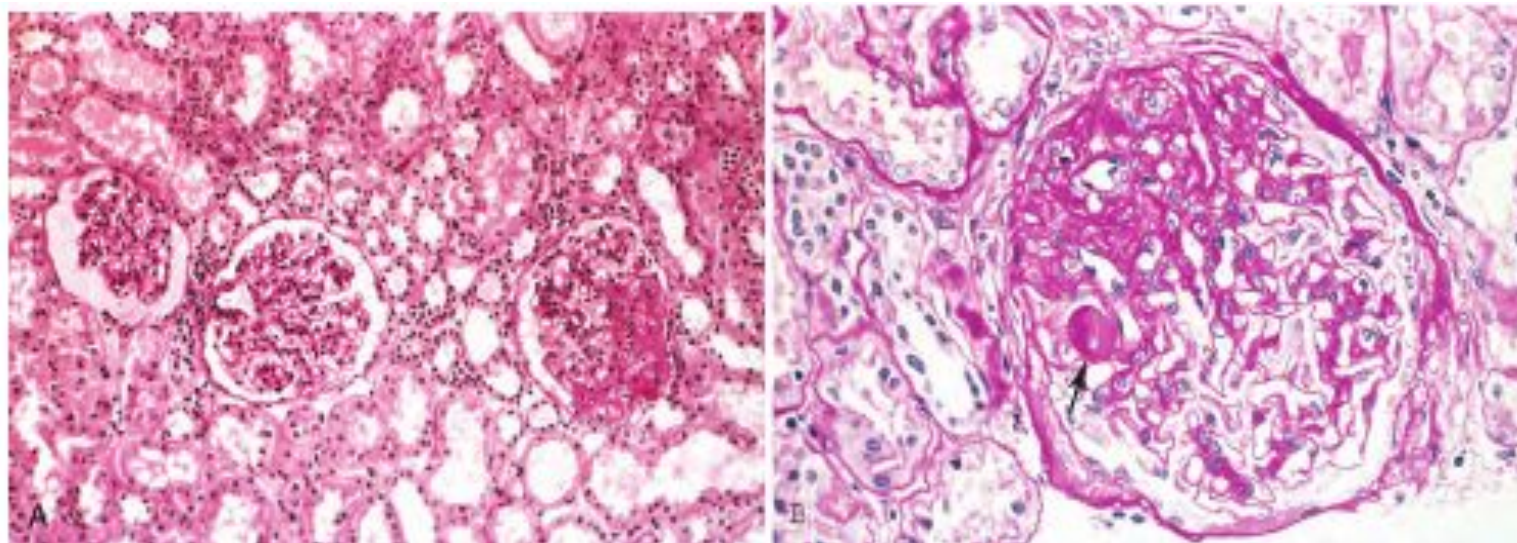


Болезнь минимальных изменений (окраска суданом III)

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

- 1. Первичный (идиопатический): 10% у детей и до 35% у взрослых.
- 2. Вторичные формы:
- ассоциации с ВИЧ (коллабирующая нефропатия), героиновой наркоманией, серповидно-клеточной болезнью и массивным ожирением;
- следствие организации ранее имевших место некротических изменений капиллярных петель клубочка (напр., при болезни Берже);
- как адаптивный ответ на потерю почечной ткани при некоторых врожденных аномалиях (унилатеральная агенезия или дисплазия почек); при рефлюксной или гипертензивной нефропатии;
- моногенные причины – мутации подоцина, α -актинина 4, TRPC6.

Морфология ФСГС

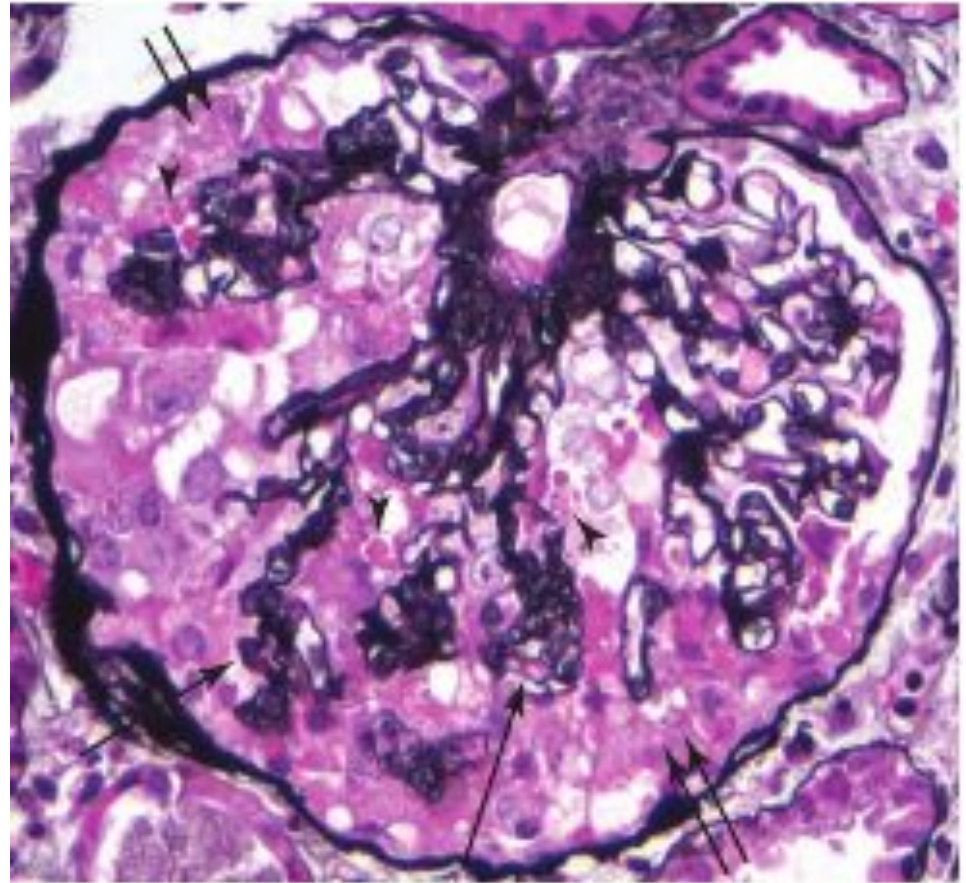


ВИЧ-

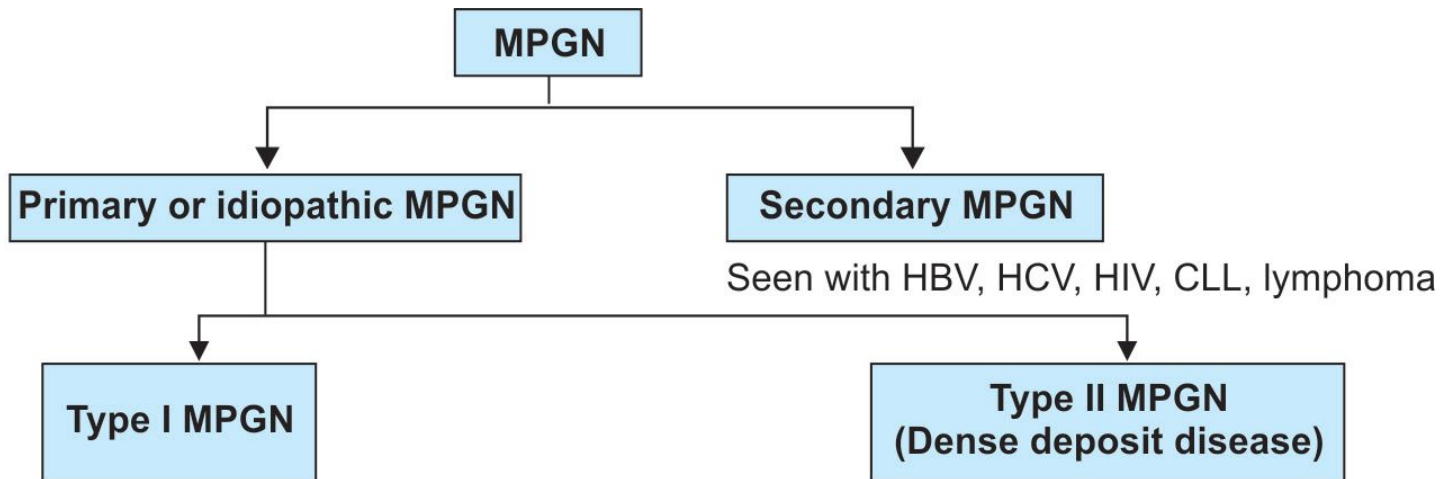
**ассоциированная
нефропатия (метод
серебрения по
Джонсу)**

Коллабирующая нефропатия при **ВИЧ** является подтипом ФСГС, характеризуется ретракцией гломерулярных петель (одиночная стрелка), сужением просветов капилляров, пролиферацией и отеком висцеральных клеток (двойная стрелка), внутрицеллюлярным накоплением белковых капель в подоцитах.

Самая частая причина коллабирующей нефропатии у детей – цистиноз.



Мембранопролиферативный гломерулонефрит

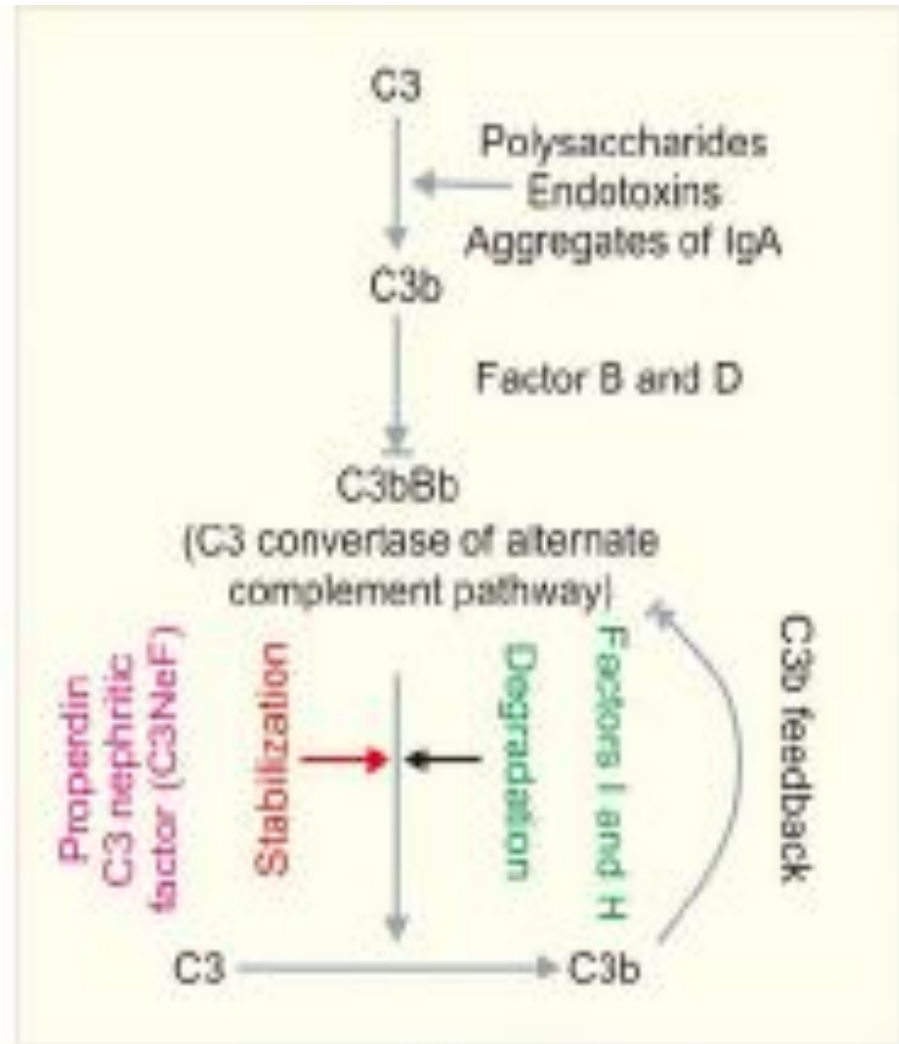


- Immune complexes in glomeruli cause activation of both classical and alternate complement pathway
- **Subendothelial** and mesangial immune complex deposits
- Granular pattern of C₃ with IgG, C_{1q} and C₄

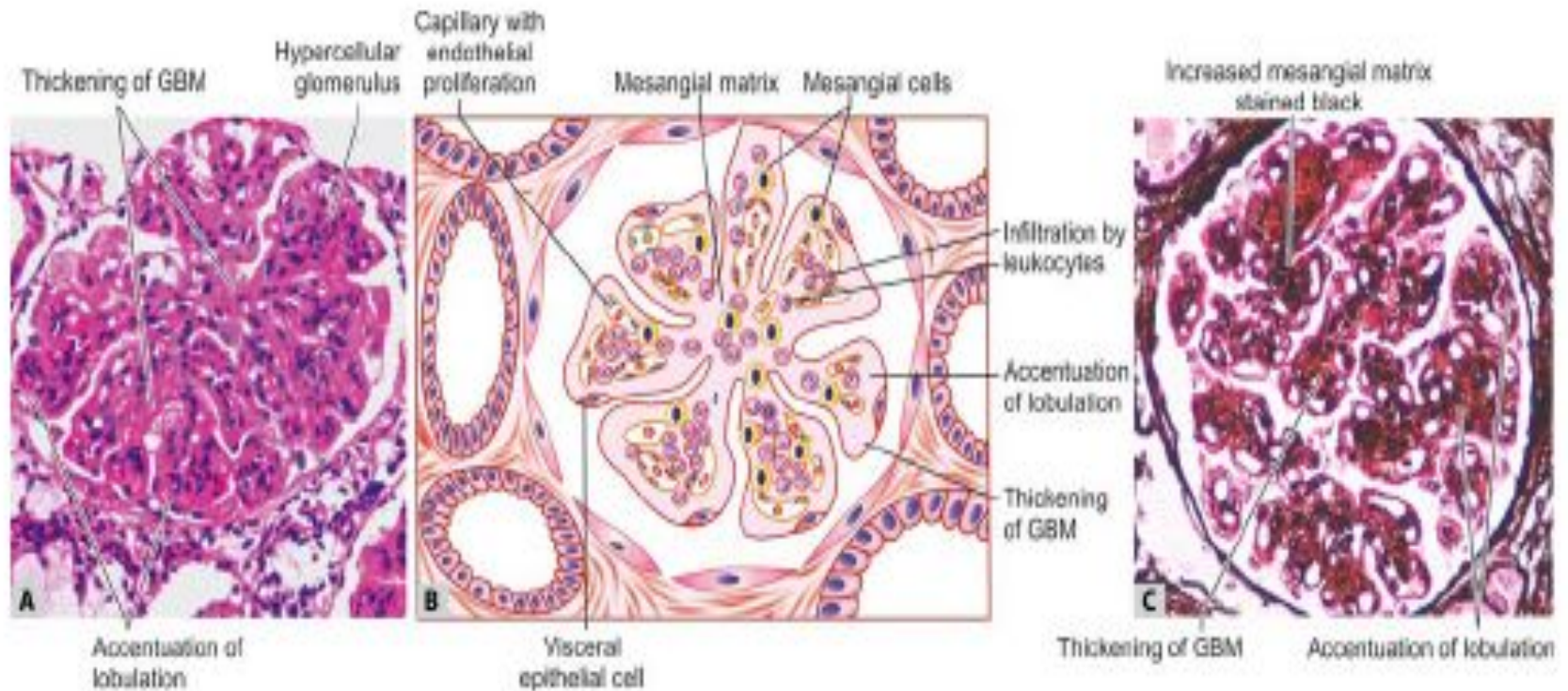
- Immune complexes in glomeruli cause activation of alternate complement pathway
- Dense deposits in the glomerular basement membrane (**intramembranous deposits**)
- Granular and linear pattern of C₃ with absence of IgG

Активация альтернативного пути С при МПГН

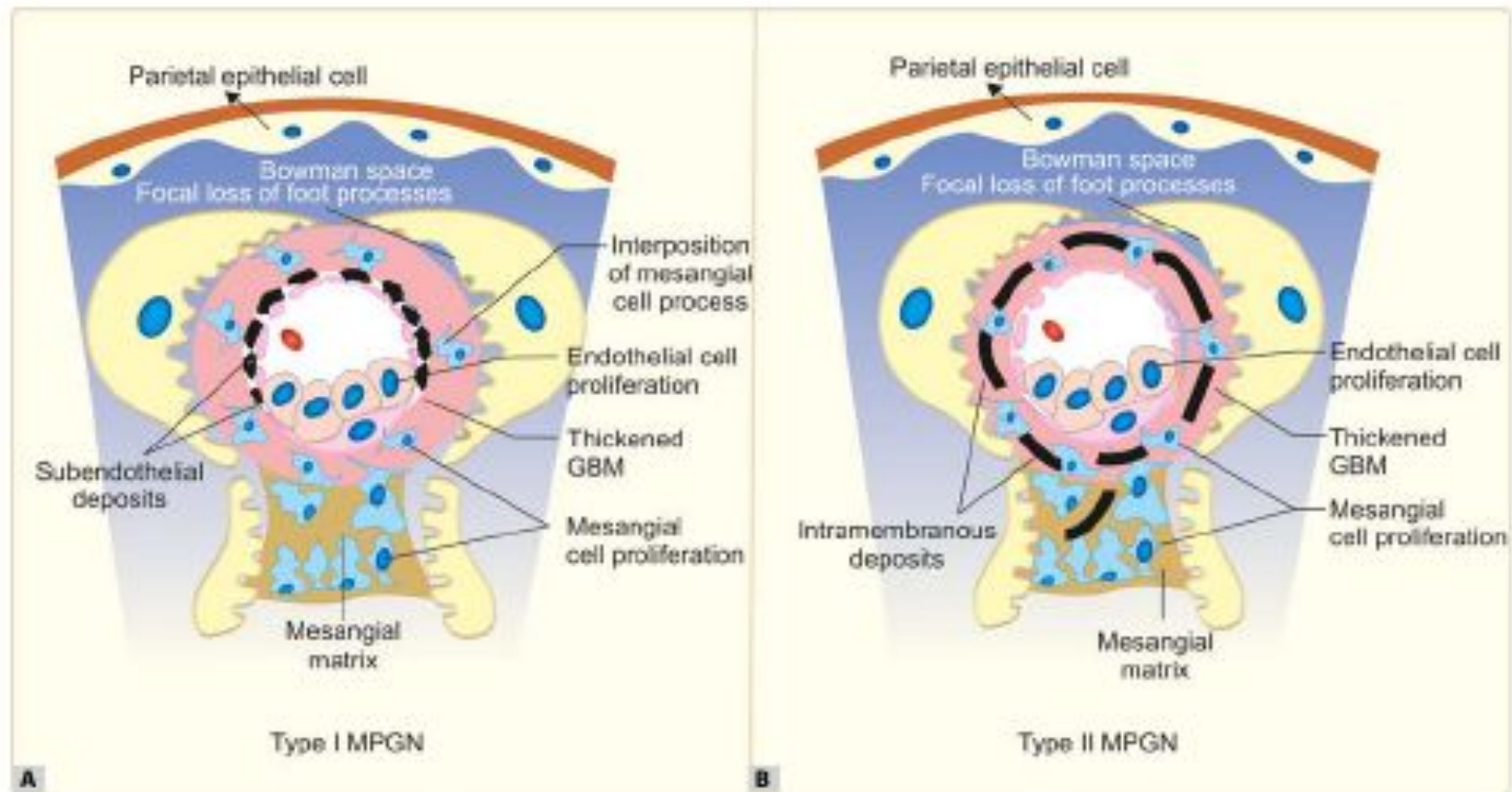
1. ЛПС и эндотоксины, агрегаты IgA конвертируют C3 в C3b.
2. Под действием факторов В, D C3b превращается в конвертазу C3 альтернативного пути.
3. C3bBb – лабильный фермент, разрушается факторами I и H, но стабилизируется пропердином.
4. У пациентов с 2 типом МПГН обнаружены IgG аутоантитела к C3-конвертазе – C3-нефритический фактор.
5. C3NEF стабилизирует C3 – конвертазу, в результате наблюдается постоянная и стойкая активация системы комплемента с развитием гипокомплементемии.



Морфология МПГН



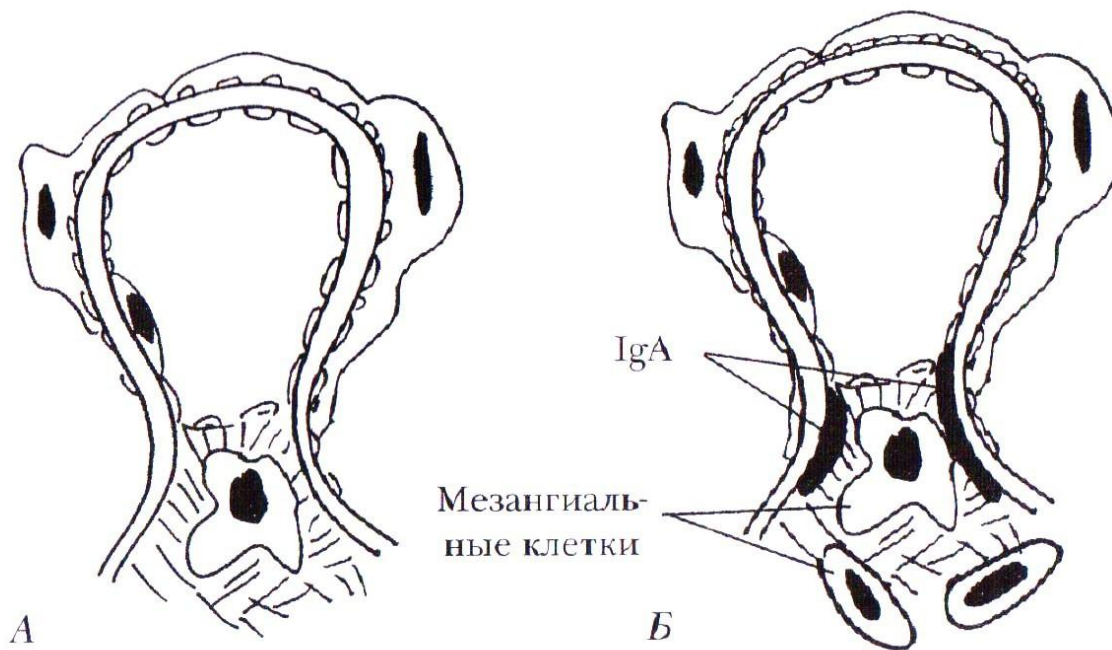
А- тип 1 МПГН – крупные субэндотелиальные иммунокомплексные депозиты вдоль внутреннего края ГБМ; В- тип 2 МПГН, интрамембранозные депозиты.



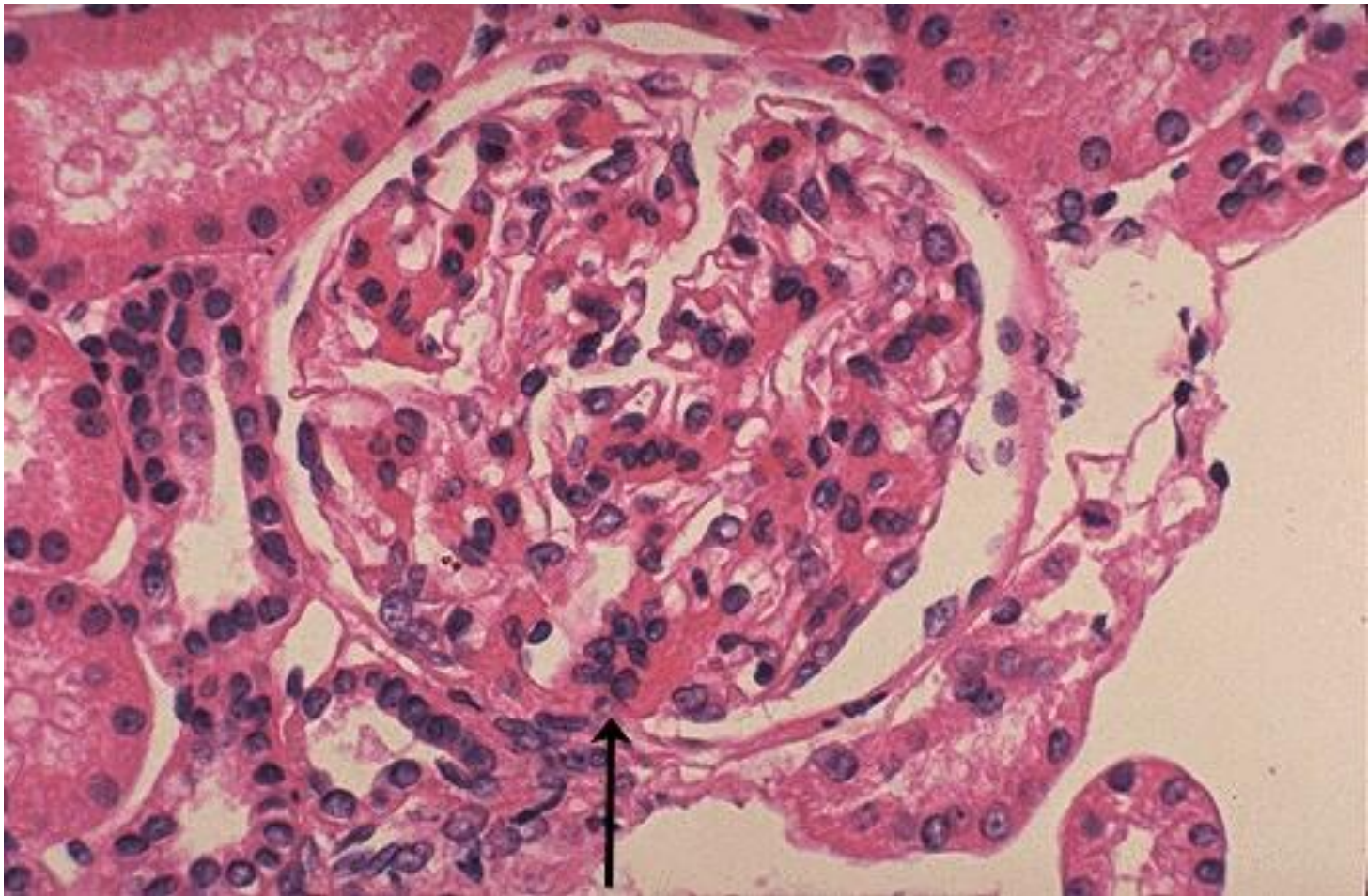
IgA-нефропатия (болезнь Берже)

- наиболее частая форма гломерулонефрита во всем мире;
- входит в группу мезангиопролиферативного гломерулонефрита;
- в крови повышена концентрация IgA₁;
- поражает преимущественно детей и молодых людей;
- является частой причиной рецидивирующей макро- и микрогематурии.

Морфологические признаки IgA-нефропатии



А – нормальный клубочек. Б – IgA-нефропатия. Мезангий содержит отложения IgA и расширен за счёт пролиферации мезангиальных клеток.



IgA-нефропатия

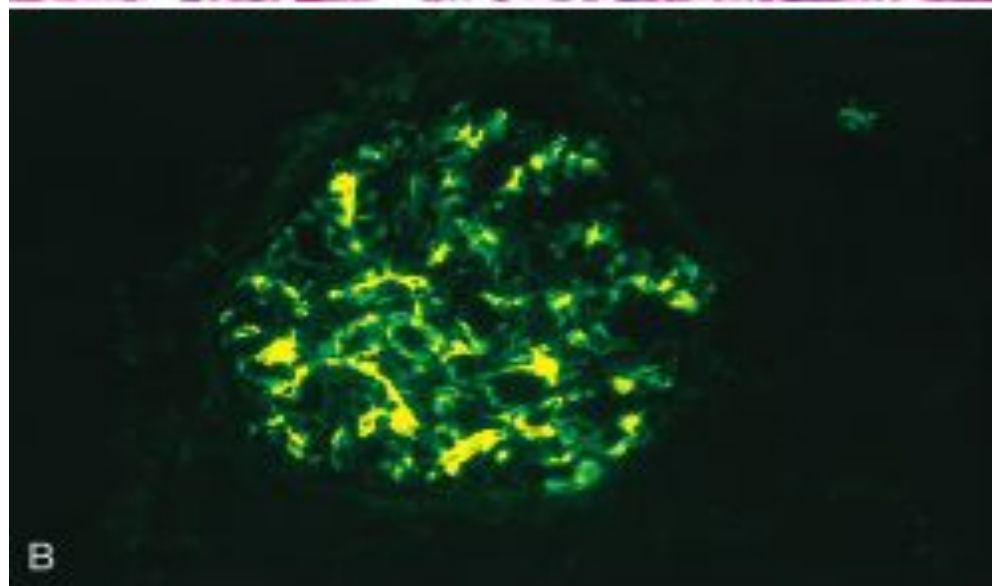
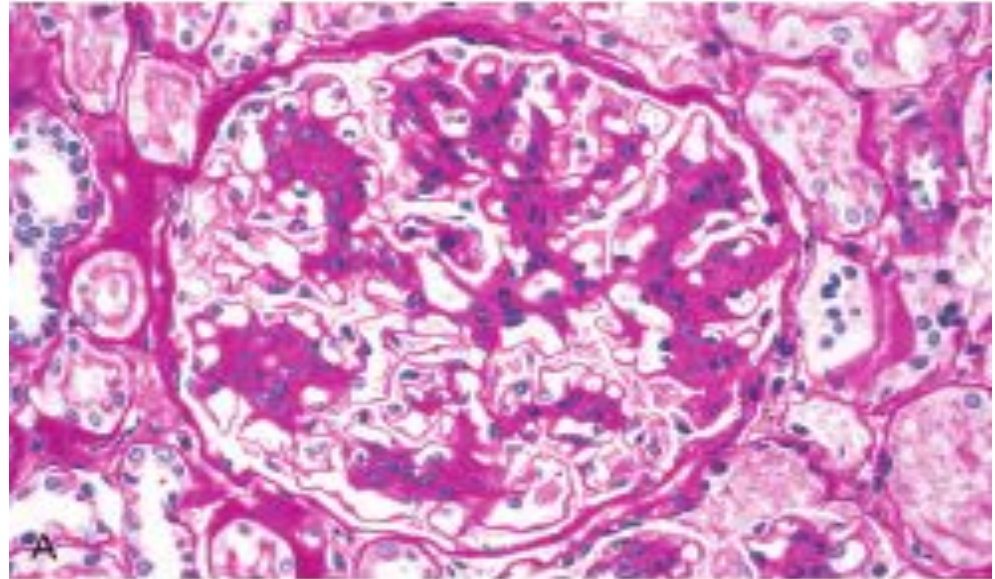
Факторы, усугубляющие прогноз при IgA-нефропатии

- позднее начало заболевания (у лиц среднего и пожилого возраста);
- выраженная протеинурия;
- артериальная гипертензия;
- диффузный склероз клубочков.

Морфология IgA-нефропатии

А. В световом микроскопе определяется расширение мезангиального матрикса за счет пролиферации мезангиоцитов.

В. РИФ – мезангиальные депозиты IgA

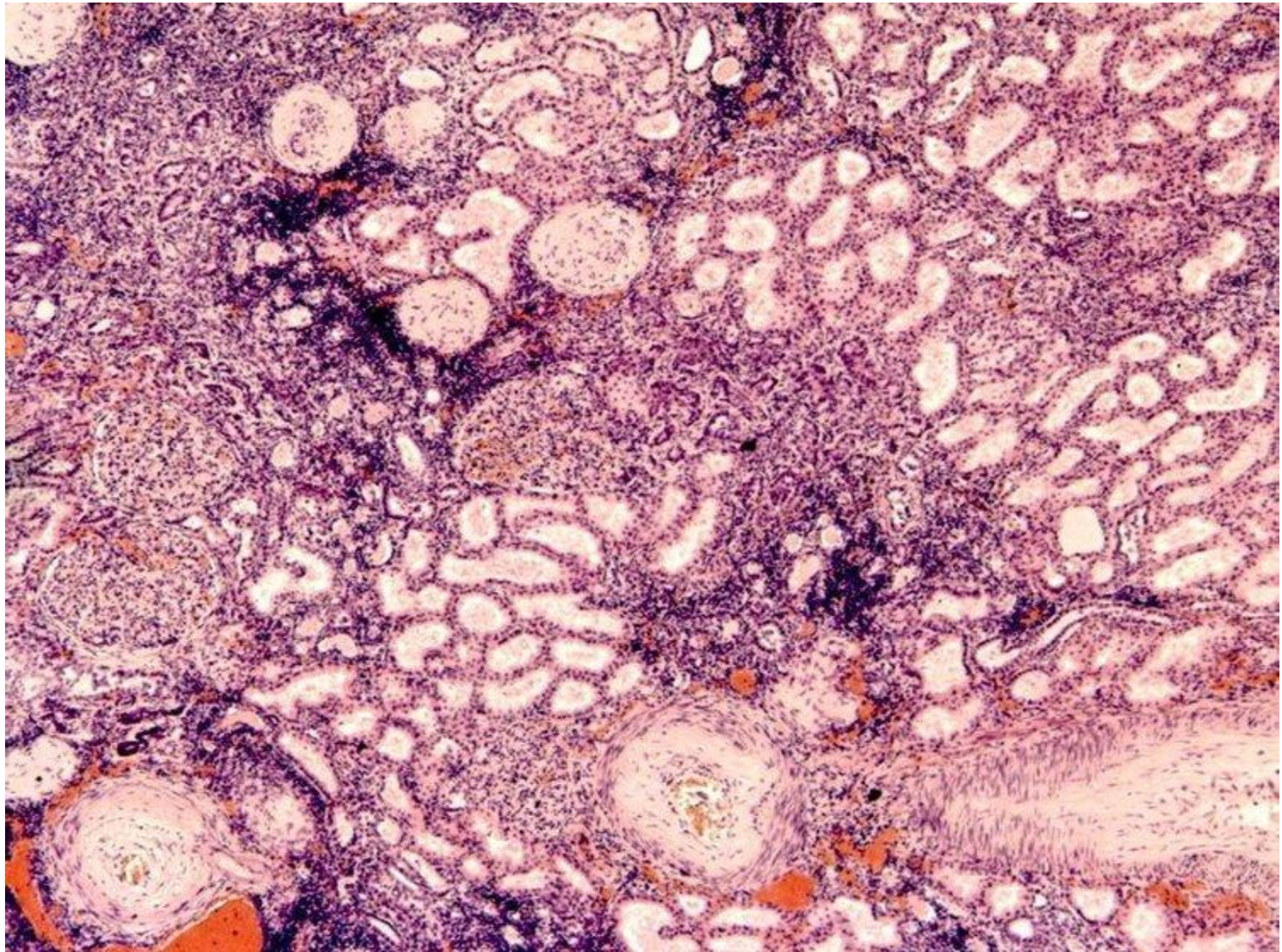


Хронический гломерулонефрит

- Собирательное понятие, включающее большинство разновидностей гломерулонефрита и гломерулопатий.
- Часто под хроническим гломерулонефритом понимают терминальную стадию гломерулярных заболеваний, которой заканчивается большинство из повреждений почечных клубочков.



Нефросклероз

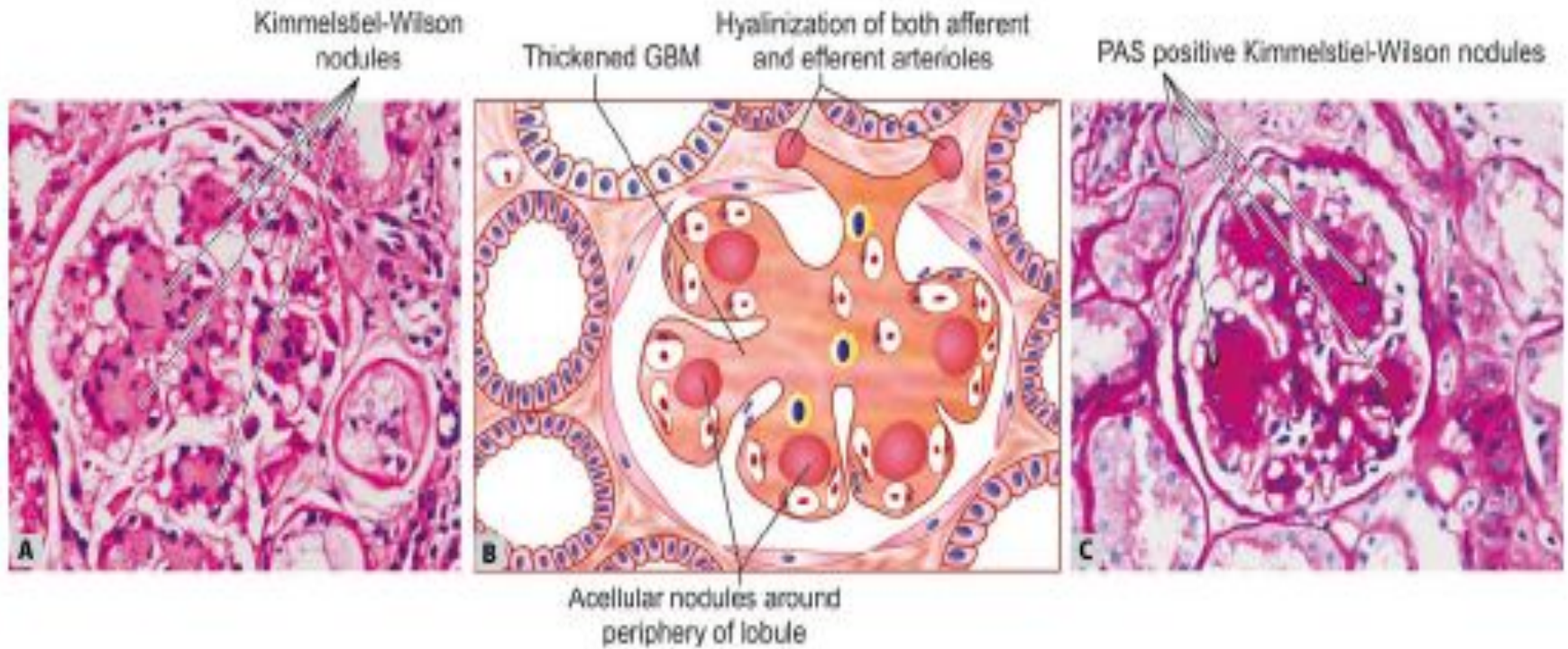


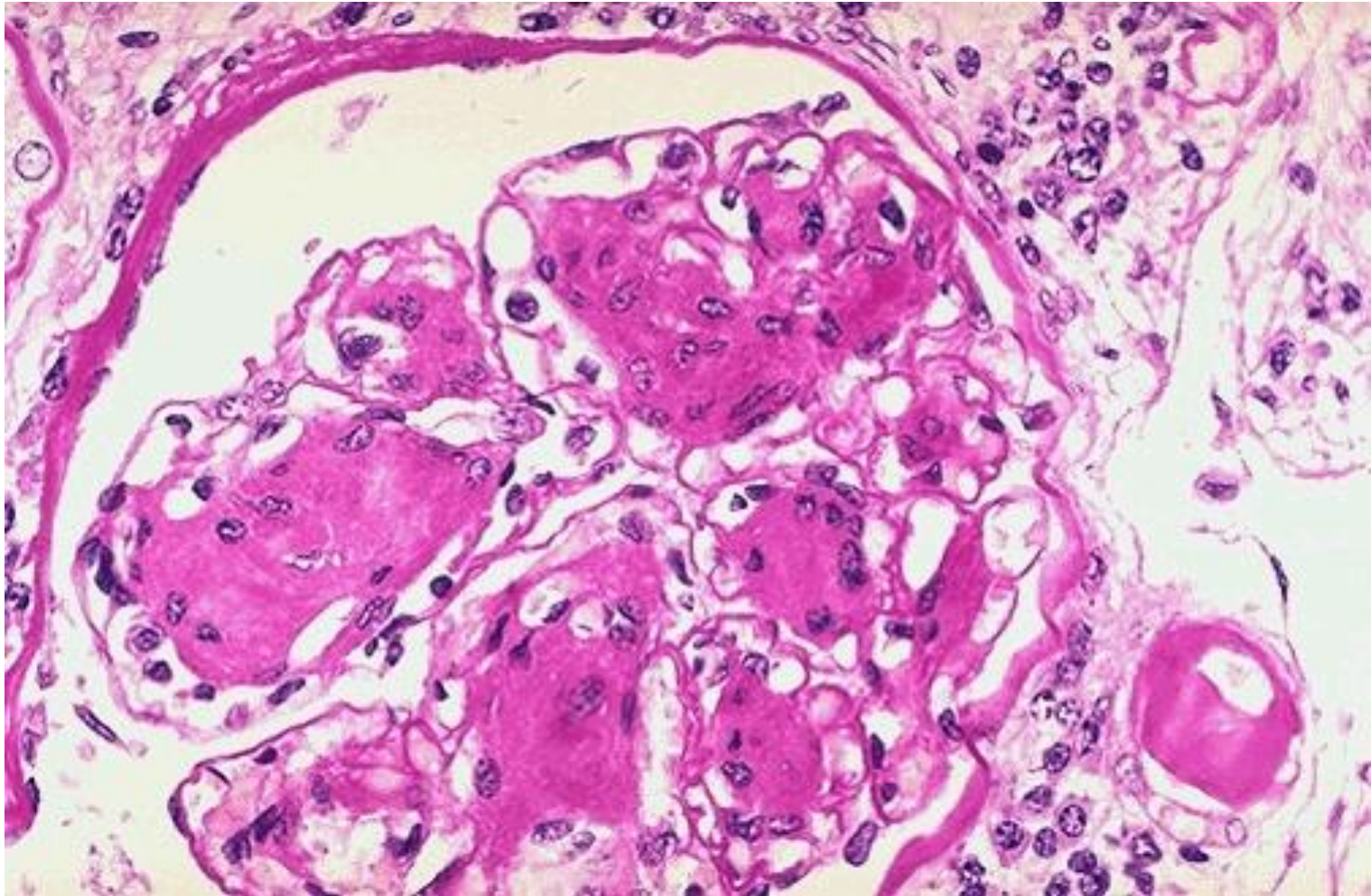
Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз

Диабетическая нефропатия

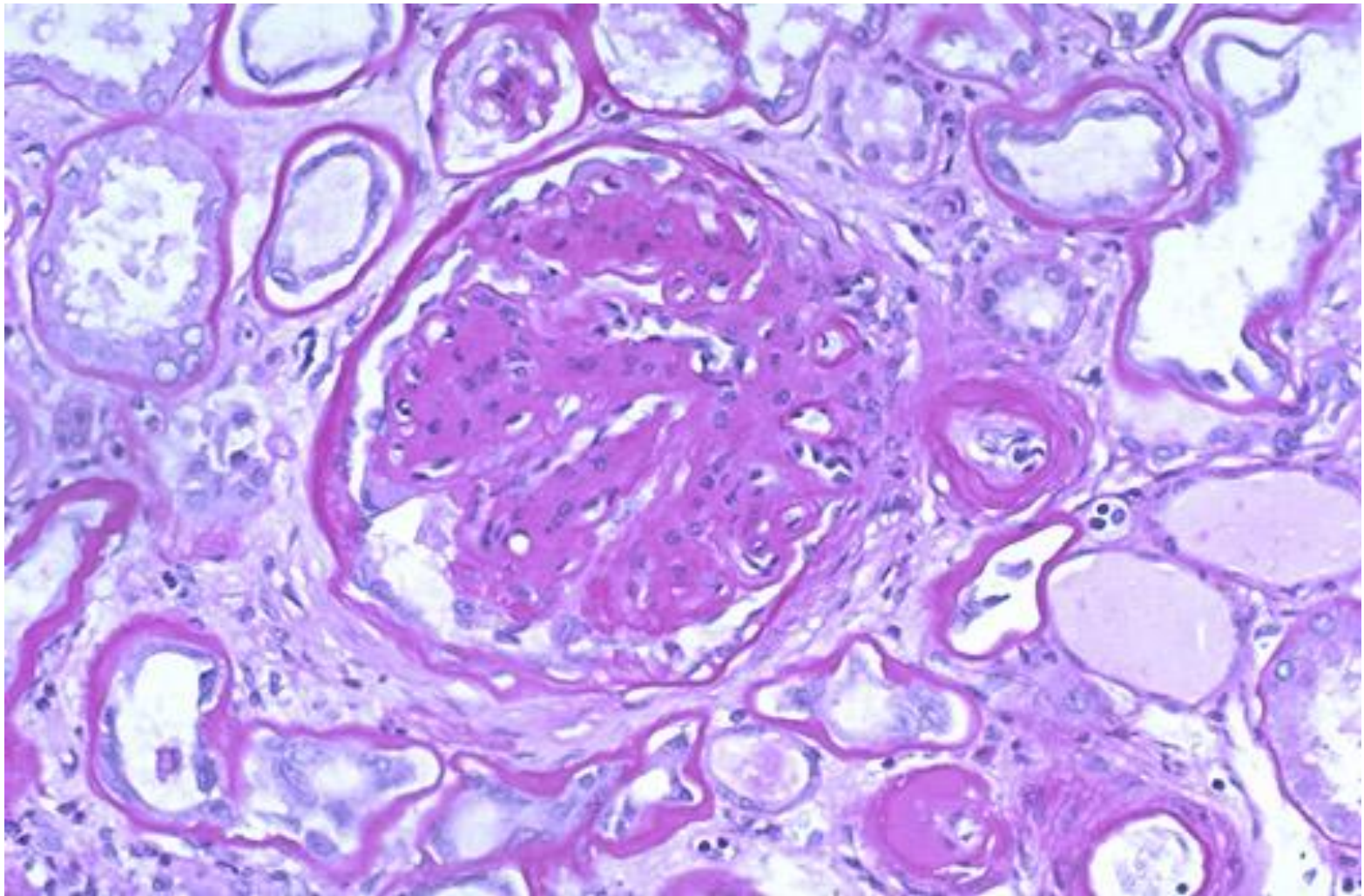
- 1. Неферментативное гликирование и образование **advanced glycation end-products**. **Эти продукты связываются со своими рецепторами – RAGE – что вызывает:** усиление синтеза экстрацеллюлярного матрикса, усиление продукции АФК, прямое перекрестное связывание экстрацеллюлярных матриксных белков.
- Перекрестное связывание с коллагеном 4 типа и фибронектином сопровождается снижением уровня гепарансульфатных протеогликанов, утолщением ГБМ и увеличением объема мезангиального матрикса.
- 2. Гемодинамические нарушения ведут к клубочковой гипертрофии, усилению продукции АФК, апоптозу подоцитов и развитию нефротической протеинурии.
- 3. Полиольный путь превращения глюкозы и других гексоз при СД ассоциирован с повышением АФК-реактивности.

Морфология диабетического гломерулосклероза





Очаговый гломерулосклероз



Диффузный гломерулосклероз

Амилоидоз почек

Стадии амилоидного нефроза:

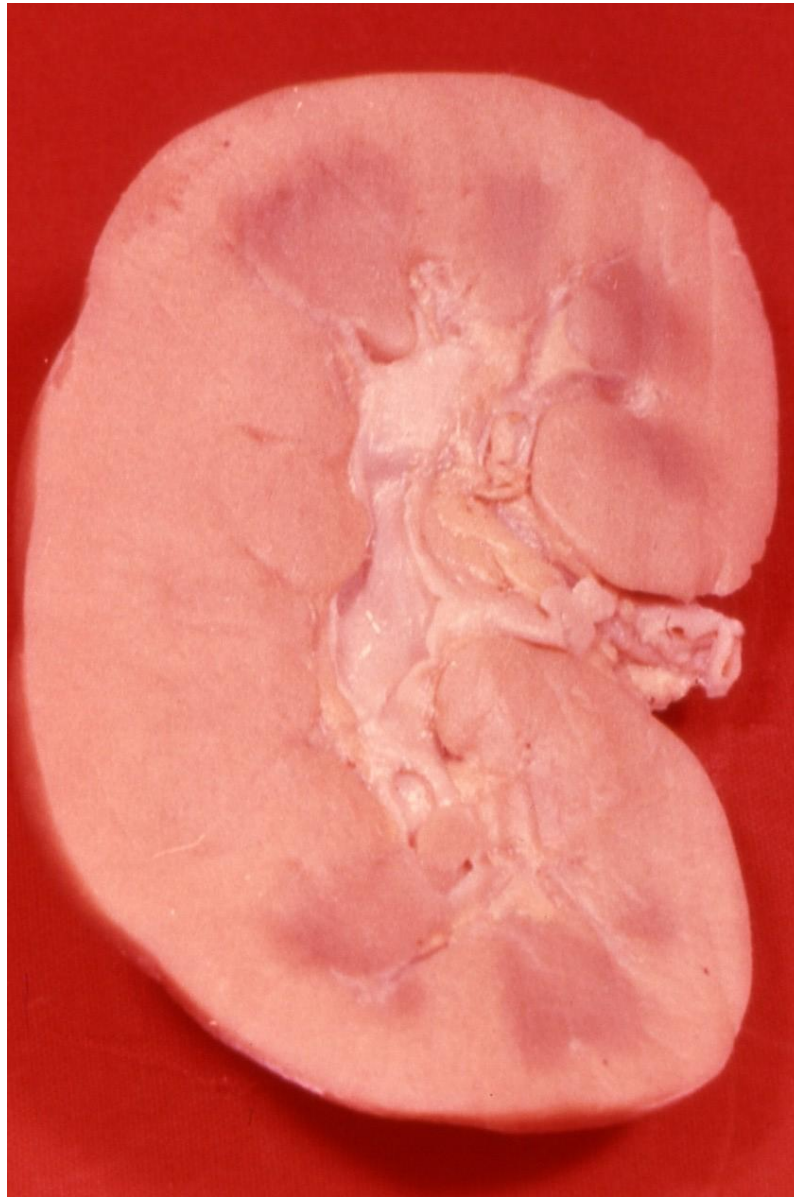
- 1) латентная;
- 2) протеинурическая;
- 3) нефротическая;
- 4) азотемическая (уремическая).

Латентная стадия

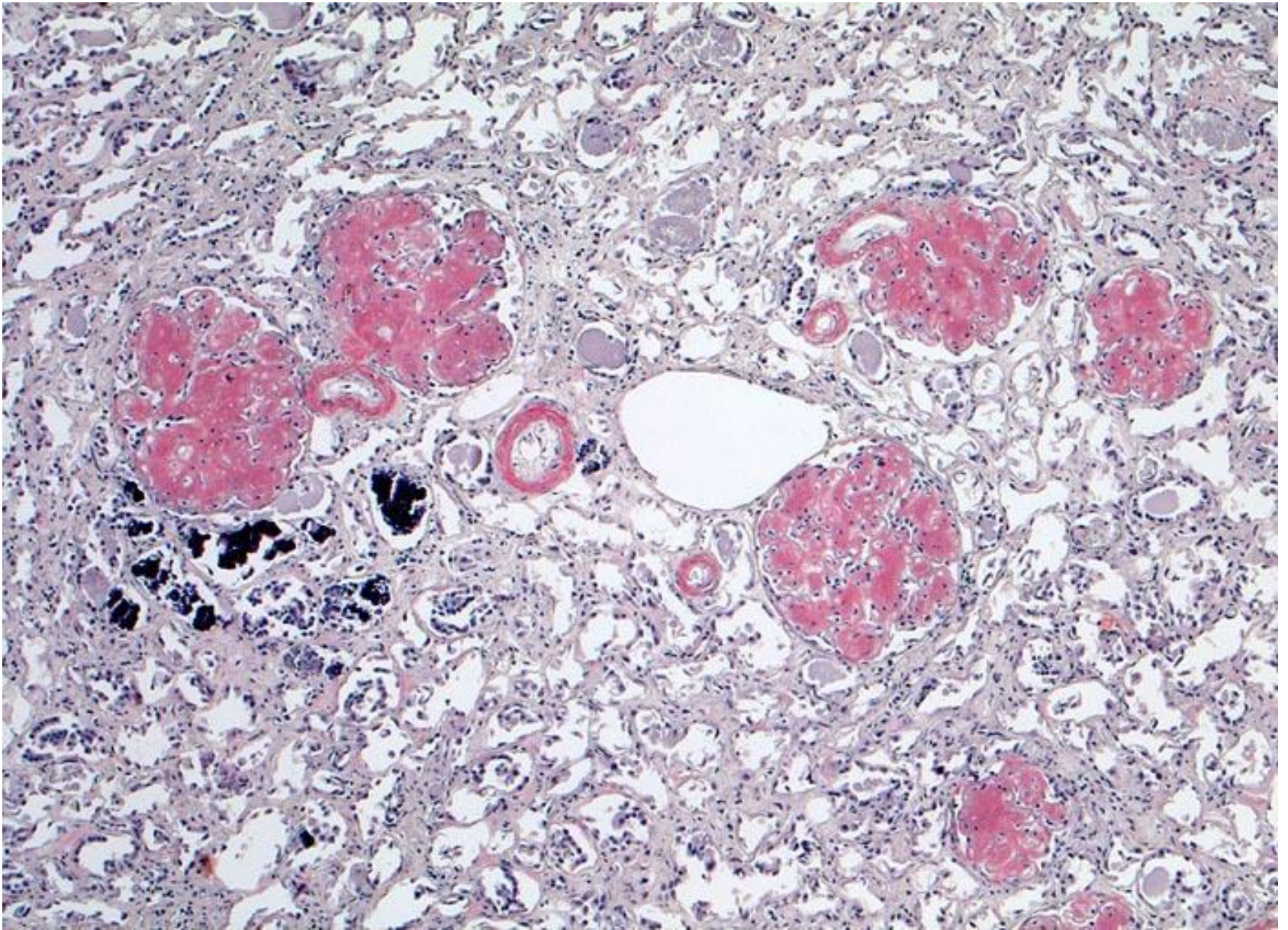
- отложения амилоида по ходу прямых сосудов и собирательных трубочек;
- утолщение базальных мембран гломерулярных капилляров.

Протеинурическая стадия

- отложения амилоида в капиллярах и мезангии клубочков, в артериолах;
- выраженный склероз почечных пирамид;
- гиалиново-капельная или гидropическая дистрофия эпителия проксимальных извитых канальцев.



«Большая сальная почка»



Амилоидоз почки (окраска конго красным)

Нефротическая стадия

- отложения амилоида в стенках сосудов и гломерулярных капиллярах;
- отложения амилоида в базальных мембранах канальцев,
- расширение просвета канальцев и заполнение их цилиндрами.

Азотемическая стадия

- атрофия, гибель большинства нефронов и замещение их соединительной тканью.
- образование амилоидно-сморщенных почек.

Поражение почек при СКВ

1. Минимальный мезангиальный люпус-нефрит, класс 1 – отсутствие изменений на световом уровне, ИК при РИФ в мезангии.
2. Мезангиальный пролиферативный люпус-нефрит, класс 2: пролиферация мезангиоцитов и накопление мезангиального матрикса, гранулярные депозиты ИГ и С без вовлечения капилляров клубочков.
3. Фокальный люпус-нефрит, класс 3, рис. А.
4. Диффузный люпус-нефрит, класс 4, рис В, С – **проволочные петли**
5. Мембранозный люпус-нефрит, класс 5.
6. Распространенный склерозирующий люпус-нефрит, класс 6.

