

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Рецензия Павловой Натальи Юрьевны, к.м.н., доцента на реферат
ординатора 2 года обучения по специальности ОВП Торгунаковой
Екатерины Сергеевны
(ФИО)ординатор

Тема реферата «Гломерулонефриты. Клиника, патогенез, диагностика»

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
	Структурированность	+
	Актуальность	+
	Соответствие текста реферата его теме	+
	Владение терминологией	+
	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
	Логичность доказательной базы	+
	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
	Наличие общего вывода по теме	+
	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5/5

Дата: «28 05 2021» год

Подпись Лавлова рецензента

рецензент

(подпись)

(ФИО)

Подпись Торгунакова ординатора

Торгунакова Е.С.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В группе заболеваний почек и мочевыводящих путей гломерулонефриты занимают 3-4 место, уступая в распространенности только пиелонефриту и мочекаменной болезни. В настоящее время, в связи с активной антибактериальной терапией стрептококковой инфекции, снизилась частота острого гломерулонефрита, который сейчас встречается в основном только в педиатрической практике. В это же время, по данным нефрологического центра С-Петербурга, число зарегистрированных больных хроническим гломерулонефритом нарастает быстрыми темпами. Указывается на связь роста нефрологической патологии с изменениями окружающей среды, в частности, с повышением радиационного фона. Лишь острые нефриты, сравнительно редкие в настоящее время, заканчиваются (и то не больше, чем в половине случаев) выздоровлением; хронический нефрит, особенно подострый, неуклонно прогрессирует по направлению к хронической почечной недостаточности, сопровождаясь нередко отеками (нефротический синдром) и тяжелой гипертонией, приводящими к инвалидизации еще до развития ХПН. Заболевают чаще (и болеют тяжелее) молодые, трудоспособные мужчины.

Необходимо отметить, что, хотя и существуют методы, позволяющие замещать нефункционирующие почки (так называемая заместительная почечная терапия) — диализ и трансплантация, но в России они доступны далеко не всем (потребность удовлетворяется примерно на 1/20), очень дороги и имеют свои сложности — привязанность к аппаратам, необходимость постоянной иммуносупрессии и др. Во многих случаях в дальнейшем пациенты остаются инвалидами.

Гломерулонефриты — большая разнородная по патогенезу группа заболеваний различной (иногда неизвестной) этиологии, протекающих с поражением почечных клубочков.

По этиопатогенезу выделяют следующие варианты:

- наследственные/генетические;

- идиопатические;
- в рамках системных заболеваний;
- вторичные (лекарственные, ассоциированные с инфекциями, паранеопластические).

Кроме того, к разряду гломерулярных болезней относятся амилоидоз почек и другие парапротеинемические поражения.

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита придают значение трем основным механизмам: иммунным, гемодинамическим и метаболическим. Однако в развитии гломерулонефрита наибольшее значение имеет первый из этих факторов. Только в 50-60 гг. появились сообщения об обнаружении иммунных комплексов в клубочке и периферической крови. Развивая эту концепцию, в дальнейшем была разработана теория об иммунокомплексном гломерулонефрите. Однако в 1981 г. J. Hamburger высказал предположение о том, что «иммунокомплексный» и «антительный» механизмы развития хронического гломерулонефрита не могут объяснить разнообразие клинических, морфологических и иммунологических проявлений хронического гломерулонефрита. Это привело к тому, что вопрос о патогенезе гломерулонефритов остается открытым.

В соответствии с данными литературы, механизм развития гломерулярной патологии, прежде всего, должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов. Последние локализуются на пораженных участках базальной мембраны с последующим их фагоцитозом подоцитами, нейтрофилами, мезангиальными клетками и макрофагами. При разрушении некоторых из этих клеток выделяются лизосомальные ферменты, в результате чего базальная мембрана повреждается еще больше. К этому предрасполагает низкое содержание Т-лимфоцитов, что делает процесс необратимым.

Патогенез острого гломерулонефрита заключается в том, что при развитии стрептококковой инфекции и попадании экзогенного антигена в организм, антителообразующие клетки в увеличенном количестве начинают продуцировать антитела для связывания с антигеном и формирования иммунного комплекса. Часть этих комплексов реутилизируется непосредственно клетками гранулоцитарного ряда в периферическом русле, оставшаяся часть попадает в ткань клубочка и откладывается там. Далее наблюдается активация системы комплемента, что в свою очередь привлекает в зону клубочка нейтрофилы. Нейтрофилы при фагоцитозе иммунных комплексов в зоне базальной мембраны выбрасывают лизосомальные ферменты, тем самым повреждая эти участки мембраны. Помимо нейтрофилов в гломерулярную зону приходит большое количество моноцитов. Моноциты появляются в ткани раньше других клеток, образуют моноцитаный инфильтрат, который участвует в продукции ИЛ-1бета, последний запускает пролиферацию мезангиальных клеток, вследствие чего развивается состояние патологической пролиферации гломерулярных клеток. В дальнейшем большое внимание уделяется механизму апоптоза. На высоте пролиферации гломерулярных клеток, а также нейтрофилов, моноцитов и пришедших Т-лимфоцитов активный апоптоз быстро восстанавливает и очищает структуру клубочка.

Острый гломерулонефрит – морфология характеризуется поражением 80-100% клубочков с резкой пролиферацией мезангиальных клеток. В начальной (острой) стадии клубочки обычно увеличены в размерах, отмечается увеличение клеточности. Выявляется усиленная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров, а также мезангиальных клеток. Мезангий инфильтрирован нейтрофилами и моноцитами. В острейшей стадии может определяться геморрагический экссудат. После экссудативной фазы развивается экссудативно-пролиферативная, а затем и пролиферативная. Просвет капилляров при этом сужается. Проллиферативные и экссудативные проявления обычно начинают разрешаться через 1-2 мес. от начала заболевания, хотя полное морфологическое восстановление затягивается на несколько месяцев. При электронно-

микроскопическом исследовании наиболее типичным является выявление «горбов» на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров клубочка. Они соответствуют отложению иммунных комплексов, обычно эти изменения выявляются в течение первых 6 нед. заболевания. В целом, морфологическая картина при остром процессе оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, при котором прослеживается несколько стадий - экссудативная, экссудативно-пролиферативная, пролиферативная и, наконец, стадия остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько лет.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит – это экстракапиллярный диффузный гломерулонефрит, при этом полулуния выявляются не менее чем в 50-60% клубочков. Полулуния располагаются вне клубочка, занимая часть пространства боуменовой капсулы. По клеточному составу полулуния состоят из пролиферирующих клеток капсулы, моноцитов и лимфоцитов. Полулуния сдавливают капиллярные петли и начальную часть проксимального отдела петли Генле. По мере прогрессирования заболевания доля фибрина в полулуниях возрастает, что, в конечном счете, приводит к запустеванию клубочка, в результате появляются некрозы петель и дефекты в стенках капилляра. В конечной стадии это приводит к появлению пролиферации мезангиальных клеток и инфильтратов, расположенных перигломерулярно и в интерстиции.

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит – при световой микроскопии выделяют диффузный и очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. В первом случае выявляется диффузная пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Базальная мембрана остается тонкой. Одновременно почти у половины больных выявляется глобальный и сегментарный склероз почти трети клубочков, что приводит к нефронному запустеванию. При прогрессировании болезни этот процесс нарастает. Одновременно выявляется пролиферация клеток капсулы Боумена. Почти у всех больных отмечается сращение петель клубочка с капсулой и ее утолщение. Нарастание указанных изменений сопровождается прогрессированием клинических симптомов, в частности, повышением АД, а

затем и снижением почечных функций, что свидетельствует о появлении глобального гиалиноза клубочков. Наряду с этим наблюдается сначала очаговая, а затем и более распространенная дистрофия, субатрофия и атрофия проксимальных канальцев. Иммунофлюоресцентная микроскопия позволяет выявить два варианта – иммунопозитивный и иммунонегативный. В первом случае выявляется отложение различных иммуноглобулинов (прежде всего G,A,M), во втором – никаких отложений обнаружить не удастся. Электронная микроскопия позволяет подтвердить диагноз при обнаружении мезангиальных клеток и мезангиального матрикса. Очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит характеризуется очаговой и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток.

Мембранозно – пролиферативный гломерулонефрит. Для больных этой группы характерны поражения клубочков с изменением мезангиального матрикса, отложением фибрина, комплемента и иммуноглобулинов в мезангии, и вторичное изменение базальной мембраны. При отложении депозитов субэндотелиально выделяют I тип болезни. В случае отложения депозитов внутри базальной мембраны выделяют II тип болезни (болезнь плотных депозитов). Наконец, если число депозитов велико, и они соприкасаются с субэндотелиальными депозитами, принято выделять III тип. Плотная пластинка базальной мембраны при этом расслаивается и разрушается. При световой микроскопии диффузная пролиферация мезангиальных клеток сопровождается увеличением мезангиального матрикса. У большинства больных выявляется раздвоение и утолщение капиллярных петель клубочков, обнаруживается понефронное запустевание, а также интерстициальный склероз. У части больных выявляется значительное увеличение мезангиального матрикса в центре долек, что приводит к увеличению объема мезангиальной области. Капиллярные петли клубочков, располагаясь по периферии этих разрастаний, оказываются сдавленными.

Мембранозный гломерулонефрит. Для этой формы гломерулонефрита основным признаком является изменение базальной мембраны, а также наличие

субэпителиальных депозитов, соответствующих отложению иммуноглобулинов. При световой микроскопии основным характерным проявлением является изменение базальной мембраны, практически во всех клубочках. В зависимости от выраженности этих изменений различают 4 стадии. Для 1 стадии характерно некоторое уплотнение с редко встречающимися утолщениями базальных мембран. Изредка выявляются единичные субэпителиальные депозиты. Для 2 стадии субэпителиальные депозиты располагаются более часто, напоминая картину «зубцов гребенки». 3 стадии по выраженности изменений со стороны базальной мембраны является как бы промежуточной между 2-й и 4-й стадиями, так как имеет черты одной и другой. 4 стадия характеризуется резким изменением базальной мембраны, отдельные участки ее утолщаются, сменяясь местами с истончением. Выступающие на эпителиальной стороне шипики («зубцы гребенки») как бы сливаются между собой. Базальная мембрана при этом может резко утолщаться, вызывая склероз клубочков.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями. Изменения со стороны клубочков незначительные. При световой микроскопии различают пять возможных вариантов изменений: отсутствие каких-либо изменений со стороны клубочков, хотя может отмечаться повышение содержания белковых и липидных капель; выявляется очаговое запустевание клубочков; минимальное расширение мезангиального матрикса без изменений числа клеток в клубочке; очаговые изменения канальцев, которые могут быть даже атрофированы; минимальная гиперклеточность мезангиума, при этом число мезангиальных клеток не должно превышать 3 на одну мезангиальную область. При электронной микроскопии выявляется «исчезновение» ножковых отростков подоцитов. Ножковые отростки подоцитов выглядят набухшими, в результате происходит закрытие щелевидных пространств.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Световая микроскопия выявляет отложения гиалиновых масс с развитием склероза юктагломерулярной зоны. При этом изменения могут выявляться не во всех клубочках и сегментарно, так как в процесс вовлекаются не все капилляры клубочков. В результате

отмечается сегментарный гиалиноз одной или нескольких долек клубочка. В более поздних стадиях процесса гиалиновые массы заменяются в связи с прогрессирующим склеротическими изменениями. В результате клубочки запусевают. Электронная микроскопия выявляет исчезновение ножковых отростков подоцитов, что связано с их набуханием и сокращением. В результате щелевидные пространства закрываются. Подоциты обычно увеличены в размерах, содержат много органелл.

Клиническая картина:

КЛИНИКА

Жалобы пациента:

- отеки;
- одышка/затруднение дыхания;
- повышение артериального давления впервые;
- усугубление ранее имеющейся артериальной гипертензии;
- понижение АД при ранее имевшейся артериальной гипертензии или ранее имевшемся нормальном артериальном давлении;
- изменения цвета мочи (цвет мясных помоев/чайной заварки);
- уменьшение количества мочи;
- слабость;
- снижение аппетита/потеря веса;
- повышение температуры тела;
- боли в суставах;
- боли в мышцах;
- боли в костях;
- высыпания на коже;
- сухость кожи, ломкость и истончение ногтей;
- выпадение волос;
- боли во рту/стоматит/язвочки на слизистой полости рта;
- увеличение размеров языка;
- снижение слуха;

- осиплость голоса;
- корки в носу/рецидивирующие носовые кровотечения/нарушение носового дыхания;
- длительный кашель;
- кровохарканье;
- боли и или сухость в глазах/покраснение глаз;
- боли в конечностях, онемение конечностей, нарушение чувствительности кожи;
- поносы, вздутие живота.

Симптомы, синдромы, синдромокомплексы

Почечные:

- изолированная микрогематурия – эритроциты более 30 кл/мкл, более 10 кл в п/зрения (в отсутствие урологической патологии);
- рецидивирующая макрогематурия – видимая примесь крови в моче (в отсутствие урологической патологии);
- изолированная протеинурия – более 0,3 г/л;
- изолированный мочевого синдром (микрогематурия в сочетании с протеинурией менее 3,5 г/л);
- нефритический синдром, острый или хронический (отеки, артериальная гипертензия, протеинурия менее 3,5 г/л, микрогематурия);
- нефротический синдром (отеки, протеинурия более 3,5 г/л, гипопроteinемия, гипоальбуминемия +/- гиперхолестеринемия) с артериальной гипертензией и без нее (см. рекомендации по нефротическому синдрому);
- синдром быстро прогрессирующего нефрита (протеинурия менее 3,5 г/л, микро- или макрогематурия, быстро нарастающее повышение креатинина крови);
- мочевого синдром в сочетании с артериальной гипертензией

и медленно прогрессирующим снижением функции почек.

Легочно-почечный синдром – быстро прогрессирующая почечная недостаточность в сочетании с тяжелым поражением легких (кровохарканье/легочное кровотечение, дыхательная недостаточность).

Внепочечные клинические:

- суставной синдром – артриты, артралгии;
- оссалгии;
- лихорадка неясного генеза;
- поражение кожи и слизистых оболочек – элементы уртикарные (в том числе холодовая крапивница), эритематозные, геморрагические, язвенно-некротические, фотодерматит, петехии, экхимозы;
- поражение легких – повторные «пневмонии», бронхиальная астма;
- поражение глаз – конъюнктивит, склерит, эписклерит, иридоциклит;
- поражение ЛОР-органов – отиты, синуситы, полипы носа/придаточных пазух, стеноз трахеи/гортани;
- полинейропатия, множественные мононевриты;
- макроглоссия;
- диарея.

Внепочечные лабораторные:

- анемия +/- тромбоцитопения +/- лейкопения;
- анемия +/- тромбоцитоз +/- лейкоцитоз;
- гиперэозинофилия (более 10 % от общего количества лейкоцитов).

ДИАГНОСТИКА

Методы обследования: диагностика мочевого синдрома: в общем анализе мочи протеинурия, гематурия (микро и макро «цвета мясных помоев»), цилиндрурия, иногда лейкоцитурия. Диагностика нефротического синдрома – суточная потеря белка более 3 г/сутки, гипопроteinемия (общий белок менее 60 г/л, альбумин менее 40 г/л), гиперлипидемия и гиперхолестеринемия. Оценка функционального состояния почек (выявление ХПН) - проба Зимницкого: при

ухудшении функции уменьшение относительной плотности мочи (< 1012), проба Реберга - снижение клубочковой фильтрации (менее 80 мл/мин), креатинин, мочевина крови: нормальные или увеличенные, электролиты крови: тенденция к снижению Na, Ca, увеличению K, P, Mg; КОС - развитие метаболического ацидоза (гломерулярного и канальцевого).

Инструментальные методы обследования: внутривенная урография – исключение врожденной и урологической патологии; ультразвуковое исследование – исключение полостных и объемных образований; ренография – общая оценка функционального состояния почек; пункционная биопсия с использованием световой микроскопии (гемотоксилин-эозин, ШИК/PAS, серебрение по Джонсу и другие - Masson, конго-рот и т.д.) , электронной микроскопией (позволяет точно определить расположение депозитов, обнаружить мелкие депозиты, выявить повреждение структуры мембран, клеток), иммунофлюоресцентным исследованием (используют обработанные флюоресценном АТ к Ig, компонентам C, альбумину, фибрину, каппа и лямбда-легким цепям Ig. При наличии соответствующих АГ – свечение, которое м.б. линейное, гранулярное). Биопсия – основной метод морфологической диагностики гломерулонефрита.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать мочевою, отечный, гипертензионный синдром. Дифференциальный диагноз поводится с другими заболеваниями почек (тубулоинтерстициальные заболевания почек, туберкулез, гипернефрома, вторичные нефропатии, вторичные гломерулопатии), при наличии нефротического синдрома – с амилоидозом, тромбозом почечных вен, артериальная гипертензия – с гипертонической болезнью и вазоренальной артериальной гипертензией.

КРИТЕРИИ НАПРАВЛЕНИЯ НА СРОЧНУЮ ГОСПИТАЛИЗАЦИЮ

Описание состояний для ургентной госпитализации.

- Легочно-почечный синдром (протеинурия, гематурия, повышение АД,

повышение креатинина крови, одышка, кровохарканье).

- Повышение АД свыше 160/100 мм рт. ст., впервые выявленное при наличии протеинурии/гематурии/отеков.

- Прогрессирующий отечный синдром при наличии протеинурии/гематурии.

- Олигурия при наличии протеинурии/гематурии.

- Повышение креатинина, мочевины (впервые выявленные или нарастающие показатели в течение 2 недель).

- Протеинурия свыше 1,0 г/л, +/- микрогематурия (впервые выявленные) в сочетании с отеками и повышением АД или без них.

- Протеинурия/гематурия в сочетании с анемией, тромбоцитопенией/тромбоцитозом, лейкопенией/лейкоцитозом.