



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №30

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

д-р Йордан Йорданов

БОЛЕСТИ НА БЪБРЕЦИТЕ
ГЛОМЕРУЛОПАТИИ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Съдържание

- **БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ-**
Остра и Хронична бъбречна недостатъчност.
- **ГЛОМЕРУЛНИ СИНДРОМИ**
Нефротичен и Нефритен синдром

БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (ОБН)

Острата бъбречна недостатъчност представлява остро спадане на гломерулната филтрация, водеща до повишение на серумната уреа и креатинин.

Наблюдава се при

- при увреждане на различни части на бъбрека - гломерули, тубули, интерстициум (остра тубулна некроза и остър алергичен интерстициален нефрит -
- при увреждане на кръвоносни съдове (някои форми на васкулит).

- може да се дължи на екстраренални увреждания: обструкция на пикочните пътища, компликация на хипотензивен шок.

Хронична бъбречна недостатъчност – ХБН

Манифестира с уремия, бъбречна остеодистрофия, уремичен перикардит, плеврит, анемия, повърхностен гастрит и дуоденит съчетани с кръвене

ГЛОМЕРУЛНИ СИНДРОМИ

Нефротичен синдром Характеризира се с:

1. *Тежка протеинурия* повече от 3,5 гр.Б/ 24 h, която води до
2. *Хипопротеинемия* (хипоалбуминемия);
3. **Периферен оток.**
4. *Хиперлипидемия.*

Най-чести причини за нефротичен синдром – възрастни:

- мембранозна нефропатия – 30%;
- гломерулопатии съчетани със системни заболявания – 20-30 % - диабет, амилоидоза, системен лупус еритематодес и др.
- болест на епителните клетки-20%.
- фокална сегментна гломерулосклероза – 10-20%
- мембранопролиферативен гломерулонефрит – 5% /съчетава се също с нефритен синдром/
- други първични гломерулопатии

у деца:

- болест на епителните клетки- 70%;
- фокална сегментна гломерулосклероза -10%
- мембранозна нефропатия – 5-10%
- гломерулопатии съчетани със системни заболявания – 5-10%
- други първични гломерулопатии – 5%

Нефритен синдром –

Хематурия /макроскопска и микроскопска/

Олигурия

Повишение на серумната **уреа** и **серумния креатинин**.

Хипертония

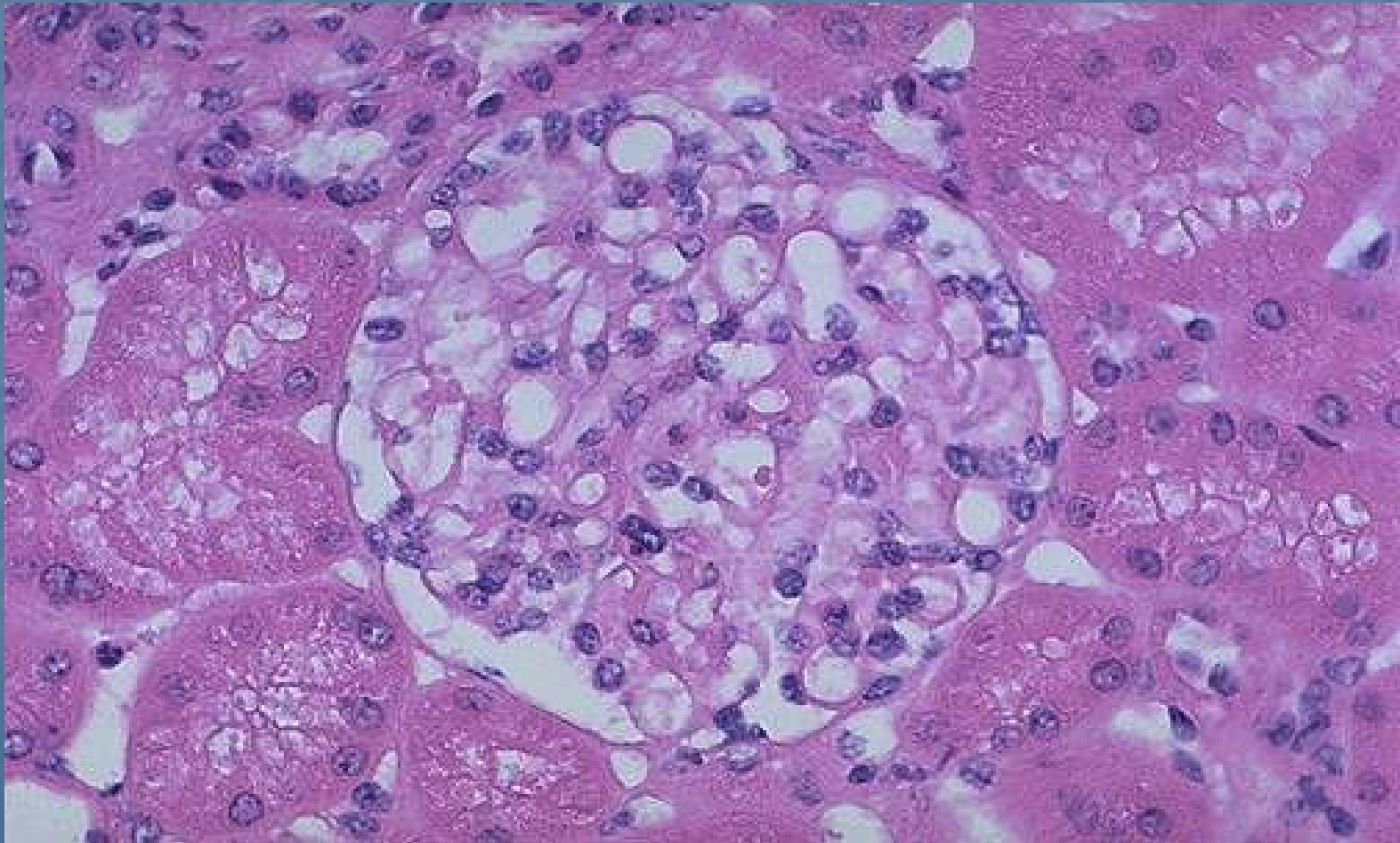
Протеинурия /по-малко или = на 3,5 гр. За 24 часа/ \pm
оток

Нефритният синдром най-често се съчетава с
възпалителни гломерулни заболявания –
гломерулонефрити

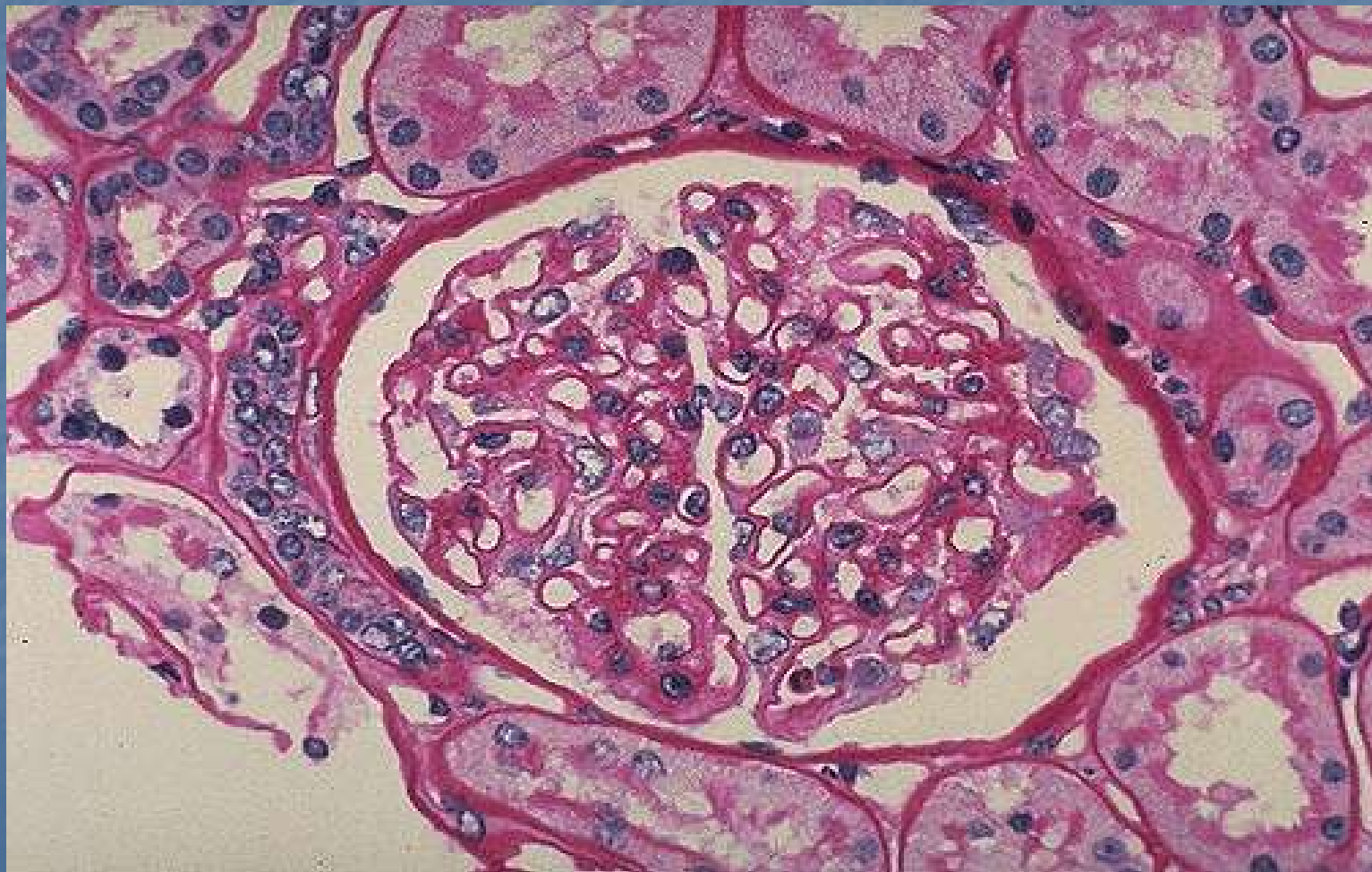
Някои гломерулни заболявания като
мембранопролиферативния гломерулонефрит могат
да се представят с нефротичен или нефритен
синдром.

Болестта на минималните промени може да се
представи като смесица от нефротичен и нефритен
синдром.

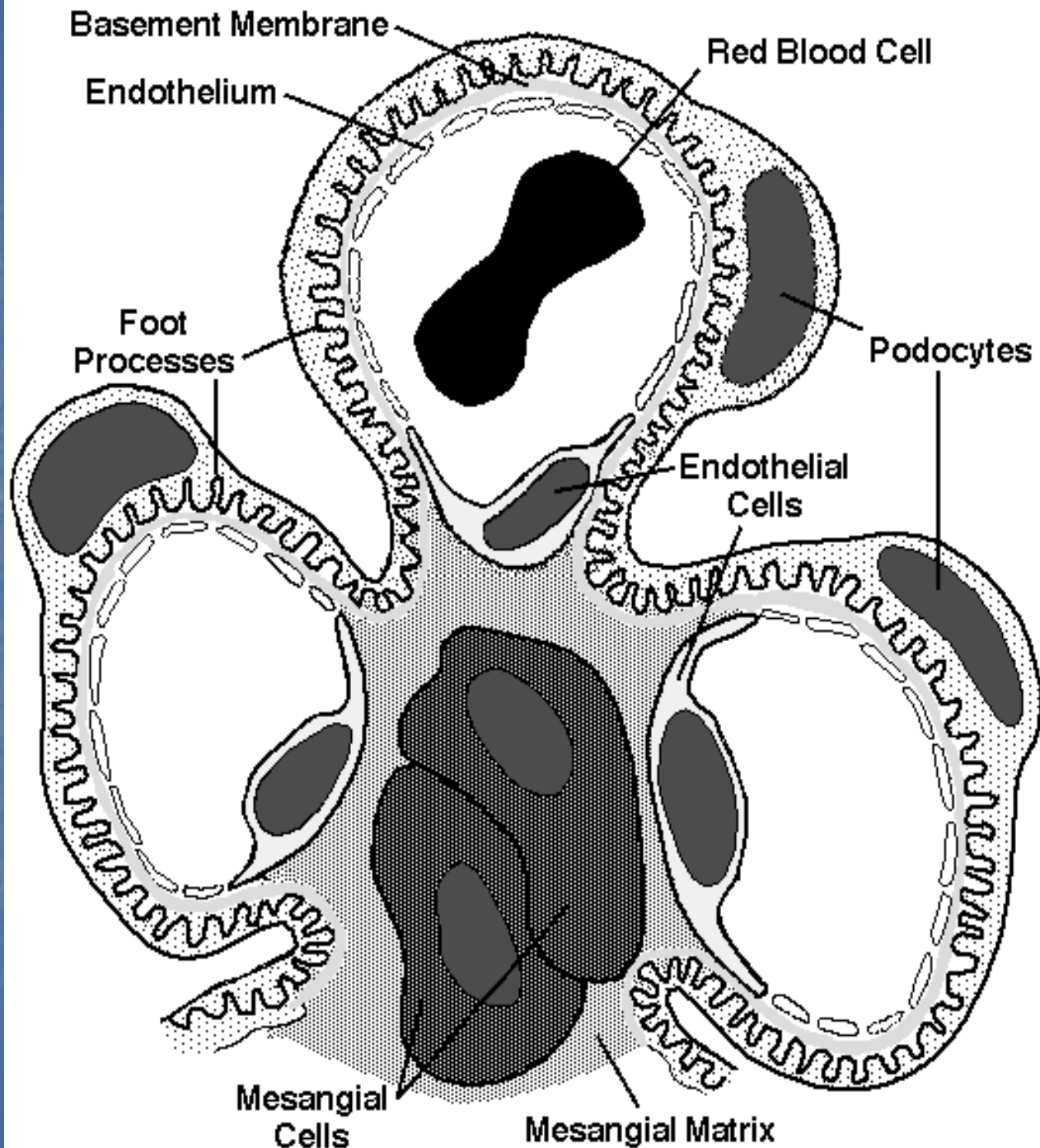
Нормален гломерул при светлинна микроскопия.
Капилярните бримки са тънки и деликатни.
Ендотелните и мезангиални клетки са нормални по
брой. Заобикалящите тубули са нормални.



Нормален гломерул оцветен с PAS.
Капилярните бримки са добре очертани.



Скица на нормален гломерул. Маркирана е връзката на капилярните бримки и мезангиума. При нормални условия анионно натоварените бариери предпазват протеиновите молекули, като албумина да преминават през ендотела. Нормалния мезангиум съдържа около 2 до 4 мезангиални клетки, които имат функция подобна на макрофагите.



Морфологична класификация на гломерулните заболявания

I. Невъзпалителни гломерулопатии

A. Епителни клетки

1. Болест на минималните изменения

Б. Епителни клетки и базални мембрани

1. Фокална сегментна гломерулосклероза

а/ идиопатична;

б/ хероин-асоциирана;

с/ HIV асоциирана

2. Мембранозна нефропатия

а/ идиопатична;

**б/ вторична на ендогенни антигени - туморни,
лупус нефрит.**

**с/ вторична на екзогенни антигени /хепатит В,
някои лекарства/.**

С. Базални мембрани

- 1. Диабетна гломерулосклероза.**
- 2. Амилоидна нефропатия**
- 3. Болест на леките отлагания /IgA/**
- 4. Мембранозна нефропатия**

а/ наследствен нефрит /синдром на Alport/

б/ доброкачествена фамилна хематурия /болест на тънките базални мембрани/

II. Възпалителни гломерулни лезии /гломерулонефрити/

А. Дифузен гломерулонефрит

1. Остър постинфекциозен гломерулонефрит
2. Мембрано-пролиферативен гломерулонефрит
3. Лупусен нефрит /дифузен пролиферативен, WHO- IV/
4. Гломерулонефрит при бактериален ендокардит.

Б. Фокален гломерулонефрит

1. IgA нефропатия
2. Лупус нефрит /фокален пролиферативен WHO- III
3. Henoch-Schonlein purpura.
4. Системни васкулити
5. Бактериален ендокардит

С. Полулунни гломерулонефрити.

1. Идиопатичен.
2. При системен васкулит
3. Антигломерулно-базалномембранна антителна болест.
4. Тежка манифестация на дифузен или фокален гломерулонефрит.

I. НЕВЪЗПАЛИТЕЛНИ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

1. Болест на минималните промени. Minimal change Nephrotic Syndrome (Epithelial Cell Disease, Lipoid Nephrosis)

Това е гломерулно увреждане, характеризиращо се клинично с нефротичен синдром и морфологично със свиване на крачетата на епителните клетки.

Повече от заболяелите са деца – момчета под 6 год.възраст. При възрастни – 20% от случаите са с нефротичен синдром.

Патогенеза – предполага се, че различни агенти вкл. вируси и медикаменти увреждат Т-супресорната функция. Секретират се лимфокини, способни да увредят електростатичната бариерна функция на базалните мембрани.

Макроскопски – почти двойно уголемени бъбреци, отпуснати с гладка повърхност и широка бледа кора, прошарена с нежни, жълти петънца.

Хистологично: леко уголемяване на подоцитите /базофилни/ и мезангиалните к-ки /еозинофилни/, лека мезангиална хиперплазия. Намирането на 1-2 склеротични гломерула е признак на прогресиране на заболяването. В проксималните каналчета се откриват белтъци и мастни капки.

Механизмът на отлагане е следния: загубата на протеини води до компенсаторно покачване на липопротеинната секреция от черния дроб – хиперлипемия. Загубата на липопротеини през гломерула води до натрупването им в проксималните извити каналчета.

Електронно-микроскопски. Загуба / поради ретракция/ на крачетата на подоцитите. Дължи се на разстилане на педикулите по базалните мембрани, вероятно заради оток на клетките. Процесът е обратим. Понякога IgM и C3 в мезангиума /може да е индикация за фокална сегментна гломерулосклероза/.

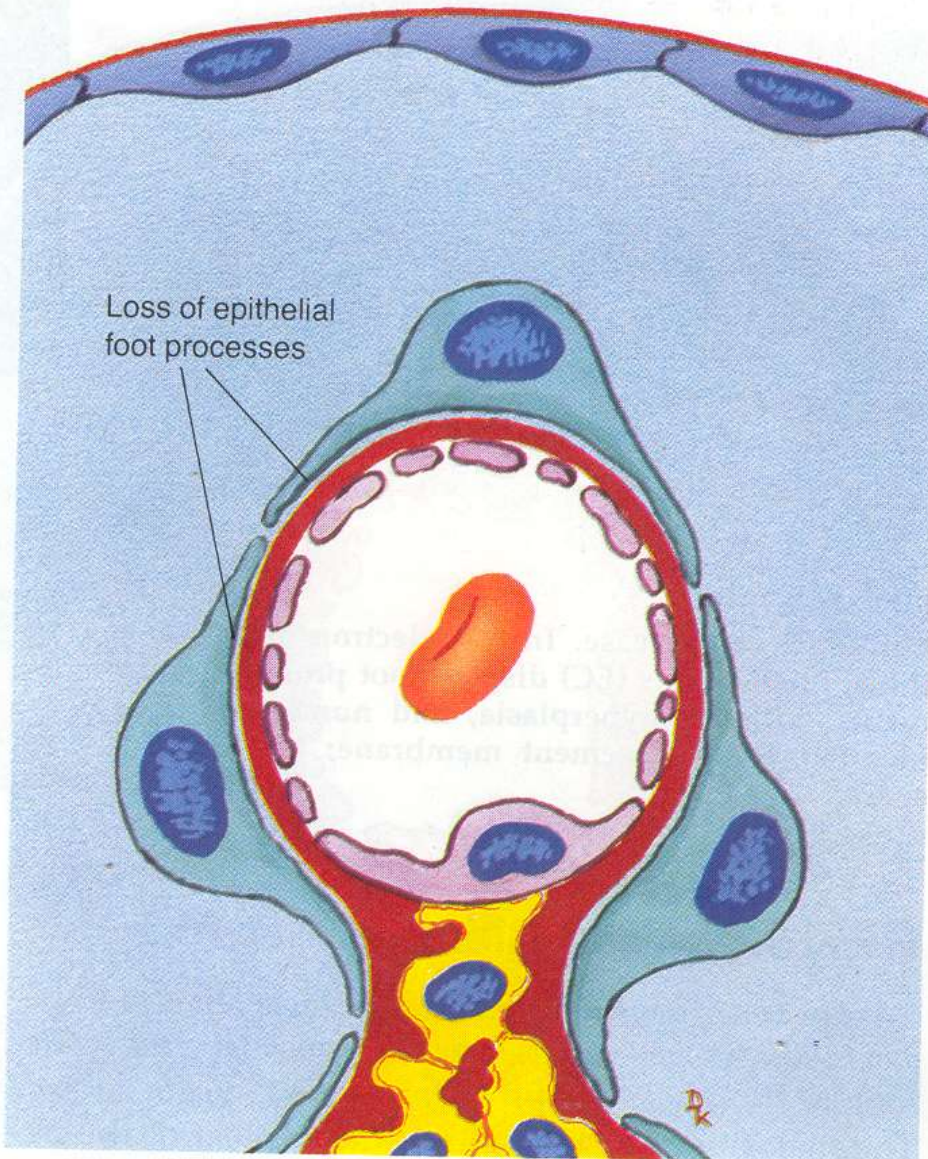
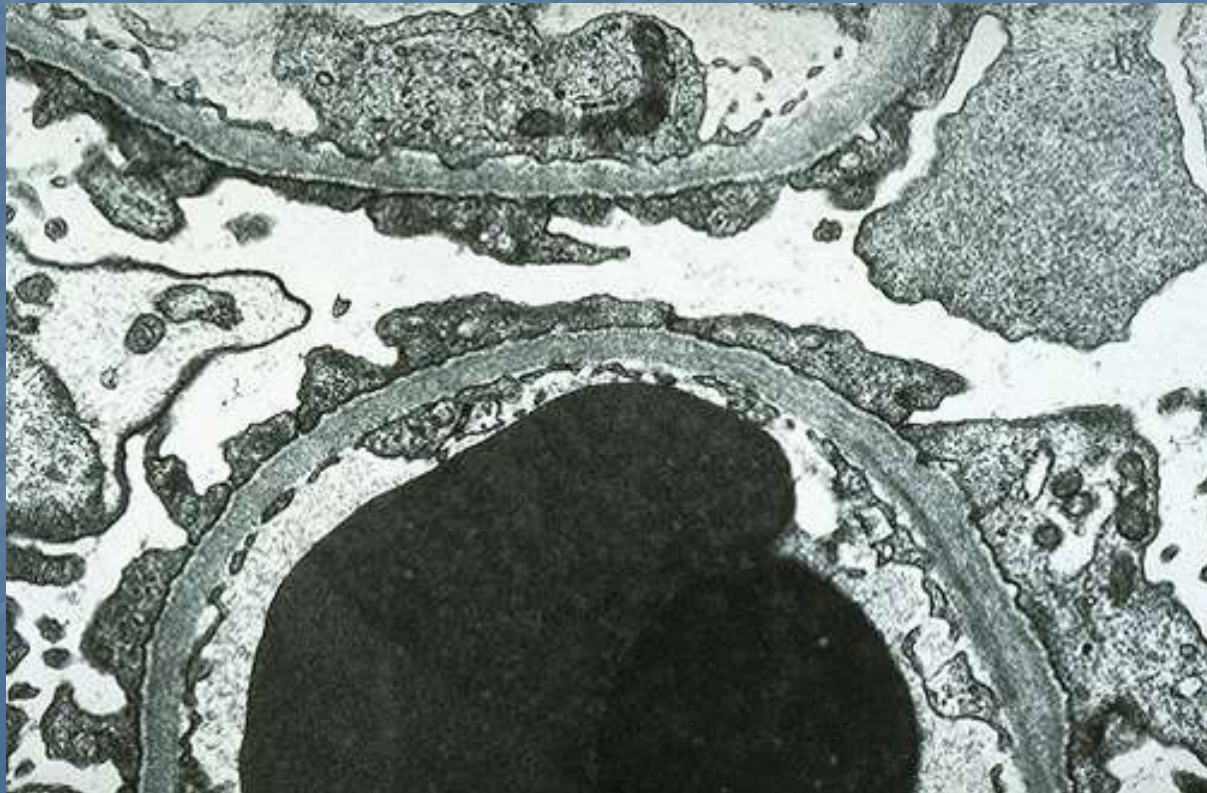


FIGURE 16-8 Epithelial cell disease. This condition is characterized predominantly by epithelial cell changes, particularly the effacement of the foot processes. All other glomerular structures appear intact.

Болест на минималните промени характеризираща се с изглаждане на подоцитните крачета. В капилярната бримка в долната половина на електронограмата съдържа два електронно плътни еритроцита. Вижда се нормално фенестриран ендотел и нормални базални мембрани. Крачетата на епителните клетки изглеждат изгладени и сляти.



Клинична картина

Селективна протеинурия – за сметка на албумина. Постига се пълна ремисия на протеинурията до 8 седмици от началото на кортикостероидна терапия. След преустановяване на терапията около 50% от пациентите имат интермитентни рецидиви през следващите 10 години. Няма тенденция за прогресиране до хронична бъбречна недостатъчност.

Огнищна /фокална/ сегментна гломерулосклероза.

Заболяване, при което *някои* гломерули показват сегментни полета на склероза и хиалиноза в капилярните бримки, докато други изглеждат нормални /10% от нефротичния с-м при децата и 10-20% при възрастни се дължи на фокална сегментна гломерулосклероза/.

Патогенеза. По-голямата част е с неясна етиология.

Разграничаването от болестта на минималните изменения става чрез:

1. Слаб отговор на кортикостероиди
2. Слаба избирателност на протеинурията
3. Наличие на фокални склерозиращи лезии в ранните периоди на болестта
4. Неблагоприятно клинично протичане.

Електронно-микроскопски:

Дифузно заличаване на крачетата на епителните клетки, задебеляване и затваряне на базалните мембрани, капилярен колапс в склеротичните гломерули.

При по-напреднали лезии акумулиране на грануларен електронно-плътен материал в целия засегнат сегмент.

Клинична картина. При повечето пациенти началото е коварно с протеинурия и нефротичен синдром.

Много от пациентите са с артериална хипертония и микроскопска хематурия.

При малка част от пациентите заболяването се развива след пролонгирана протеинурия, която е различно чувствителна на КС. КС рядко имат добър ефект при възрастни, а у деца е различен.

В някои случаи прогресията до терминална бъбречна недостатъчност се наблюдава за по-малко от 3 години.

Бъбречната трансплантация е успешна при много от тези пациенти, но заболяването рецидивира при $\frac{1}{2}$ от пациентите.

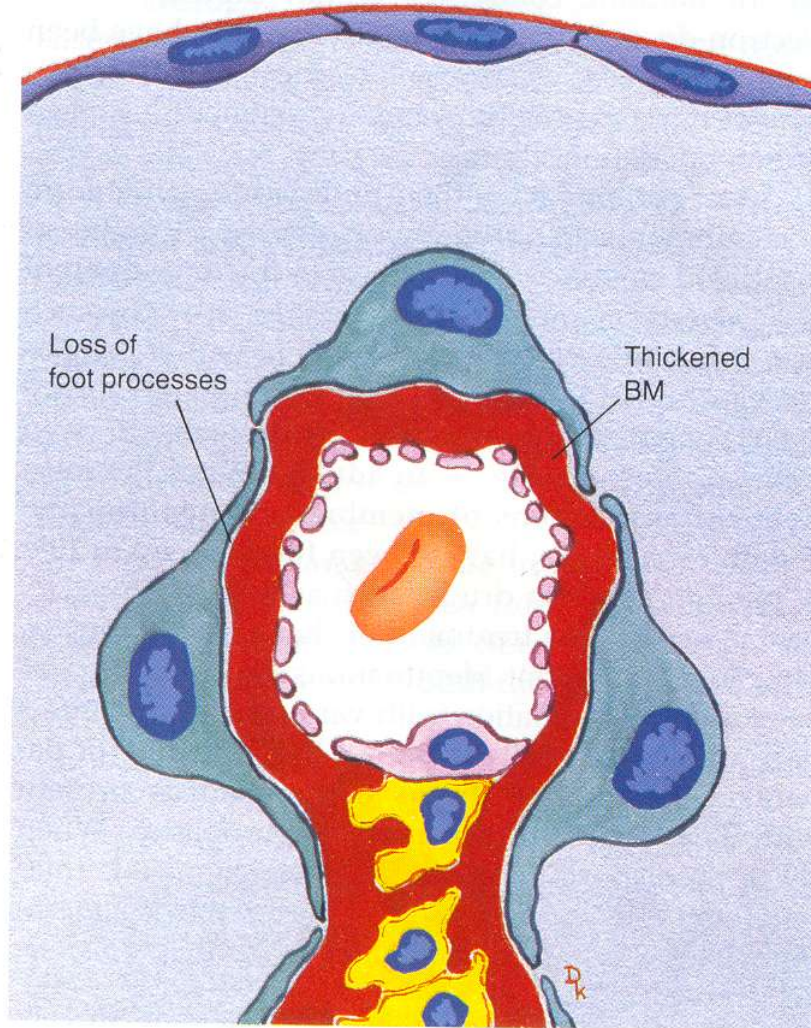
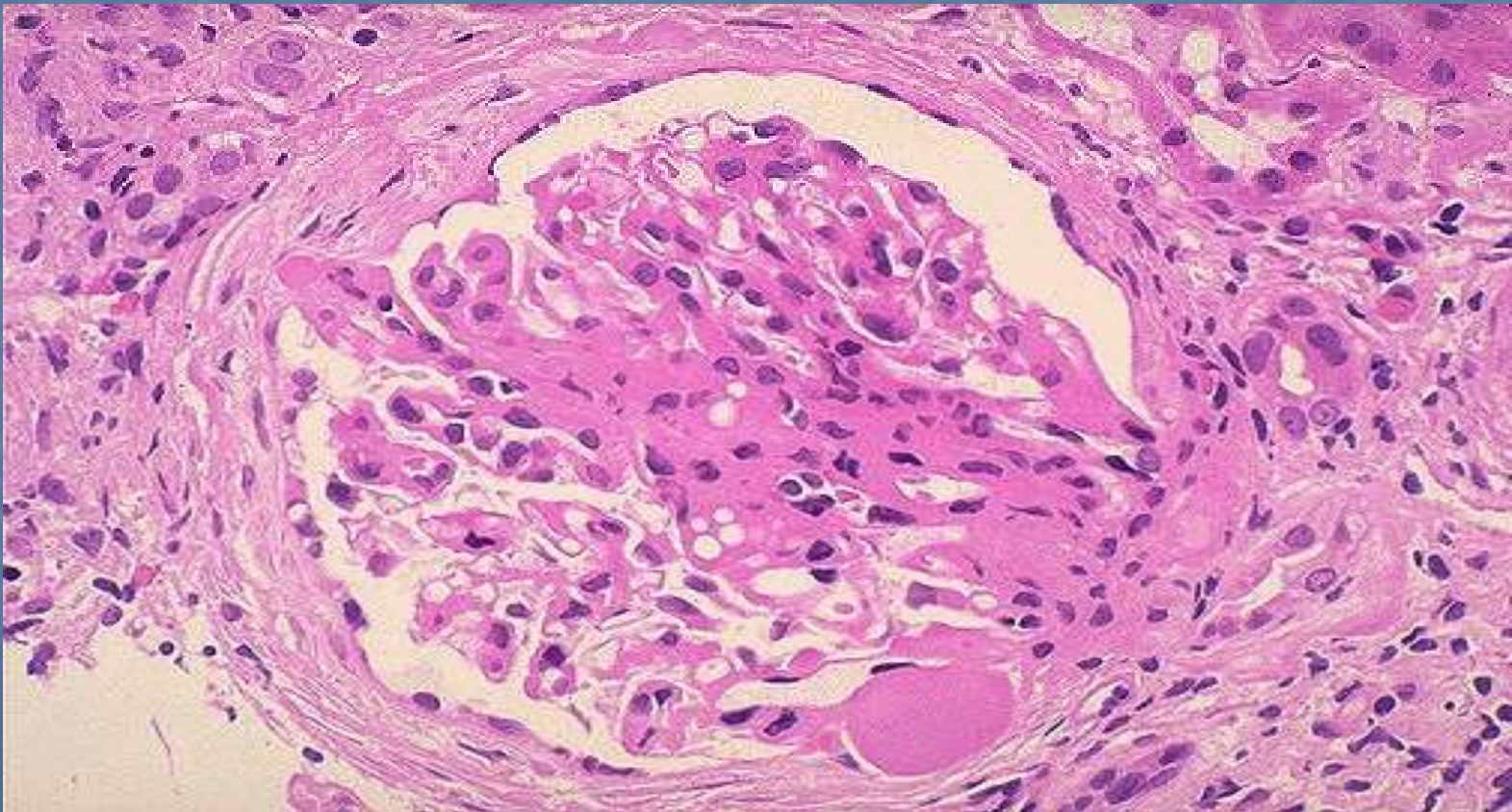


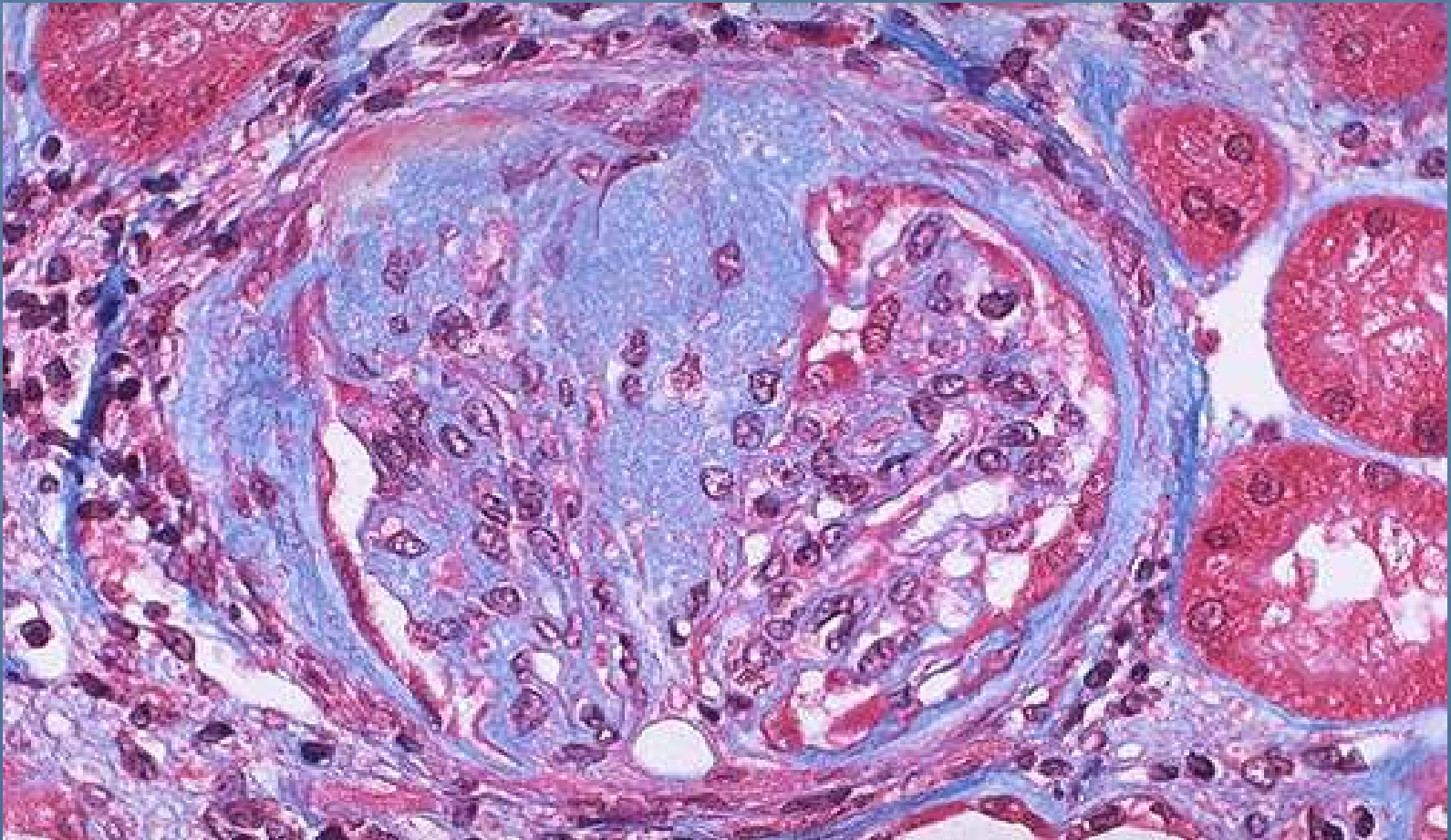
FIGURE 16-11

Focal segmental glomerulosclerosis. This disorder typically displays epithelial cell change and thickening of the basement membrane. The epithelial cells show effacement of the foot processes and distention of the cytoplasm. The basement membrane is thickened and folded. The glomeruli located deep within the cortex are the earliest to demonstrate these pathognomonic changes, at a time when the other glomeruli may show only the minimal change described in Figure 16-8.

Фокална сегментна гломерулосклероза. Изразена колагенна склероза, пресичаща средата на този гломерул.



Трихромно оцветяване на гломерулите при пациенти с фокална сегментна гломерулосклероза-колагена е оцветен в синьо.



Мембранозна нефропатия

Заболяване, което обикновено се съчетава с нефротичен синдром и се характеризира с дифузно задебеляване на гломерулните базални мембрани /най-честата причина за нефротичен синдром при възрастни/.

Патогенеза. Отлагане на:

1. Имунни комплекси от циркулацията;
2. Образуване *in situ* на имунни комплекси.

Повечето случаи са идиопатични - 85%.

В 15 -25% мембранозната нефропатия е проява на друго заболяване – хепатит В, луес, малария, стрептококови инфекции, неоплазми на белите дробове, стомашно-чревния тракт, бъбреци, гърда, лимфоми.

В 10% болните са със системен лупус, ревматоиден артрит.

При идиопатичната мембранозна нефропатия възникването на имунни депозити може да се реализира *in situ* чрез антитела срещу повърхностните антигени на подоцитните крачета /по аналогия на експерименталния нефрит на *Hauman*/.

Патология. Светлинно-микроскопски гломерулите са леко уголемени, нормоцелуларни.

Първи стадий – протеинурия-липсват хистологични промени, финно зърниста флуоресценция на IgG и C3 по уринарната повърхност; ултраструктурно -наредени като броеница електронно-плътни депозити между крачетата на подоцитите.

Втори стадий - поява на шипчета от ламинин, изхождащи от ламина проприя. Между тях са вплетени имунните депозити. Светлинно-макроскопски базалната мембрана е огнищно задебелена.

Трети стадий - продължава отлагането на базално-мембранно подобен материал, който обгръща имунните комплекси като в халки на верига. Базалната мембрана е задебелена, капилярите са ригидни и стеснени.

Четвърти стадий – поради постепенна резорбция на имунните комплекси, които са разнородни по размери и плътност, базалната мембрана е като проядена като от молци.

Имунофлуоресцентно – IgG и C3 в гломерулни капилярни бримки. Мезангеалният депозит не е типичен за идиопатичния вариант на мембранозната нефропатия, но е чест при мембранозните лезии на SLE.

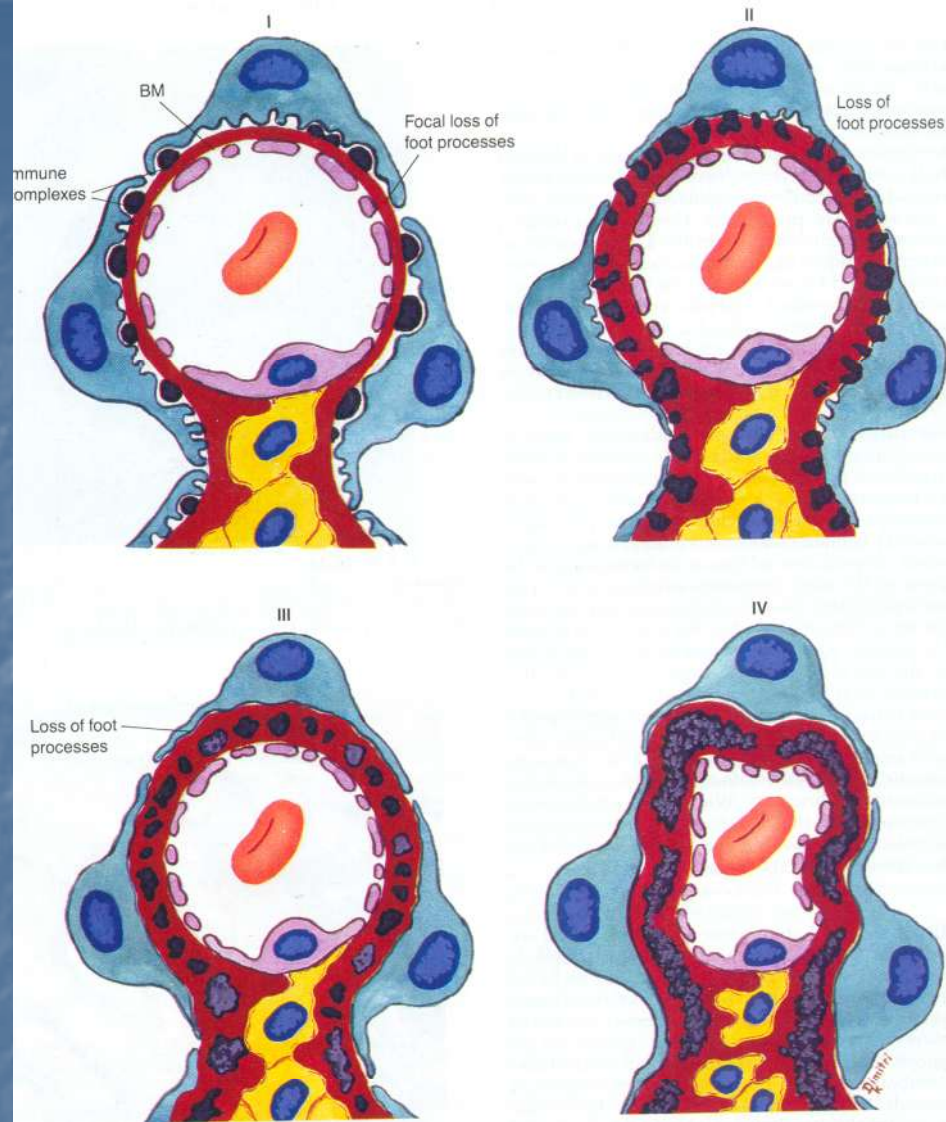
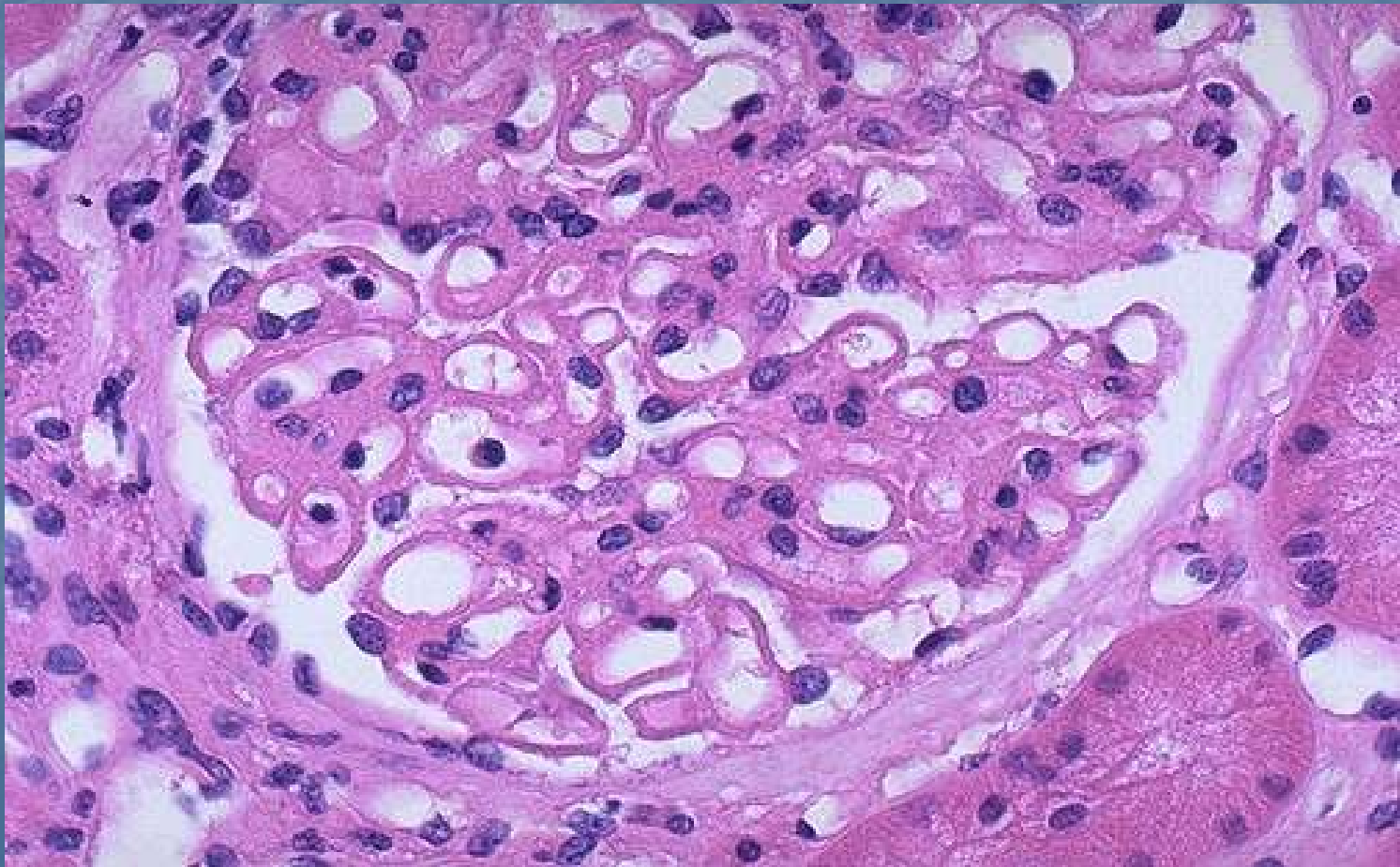


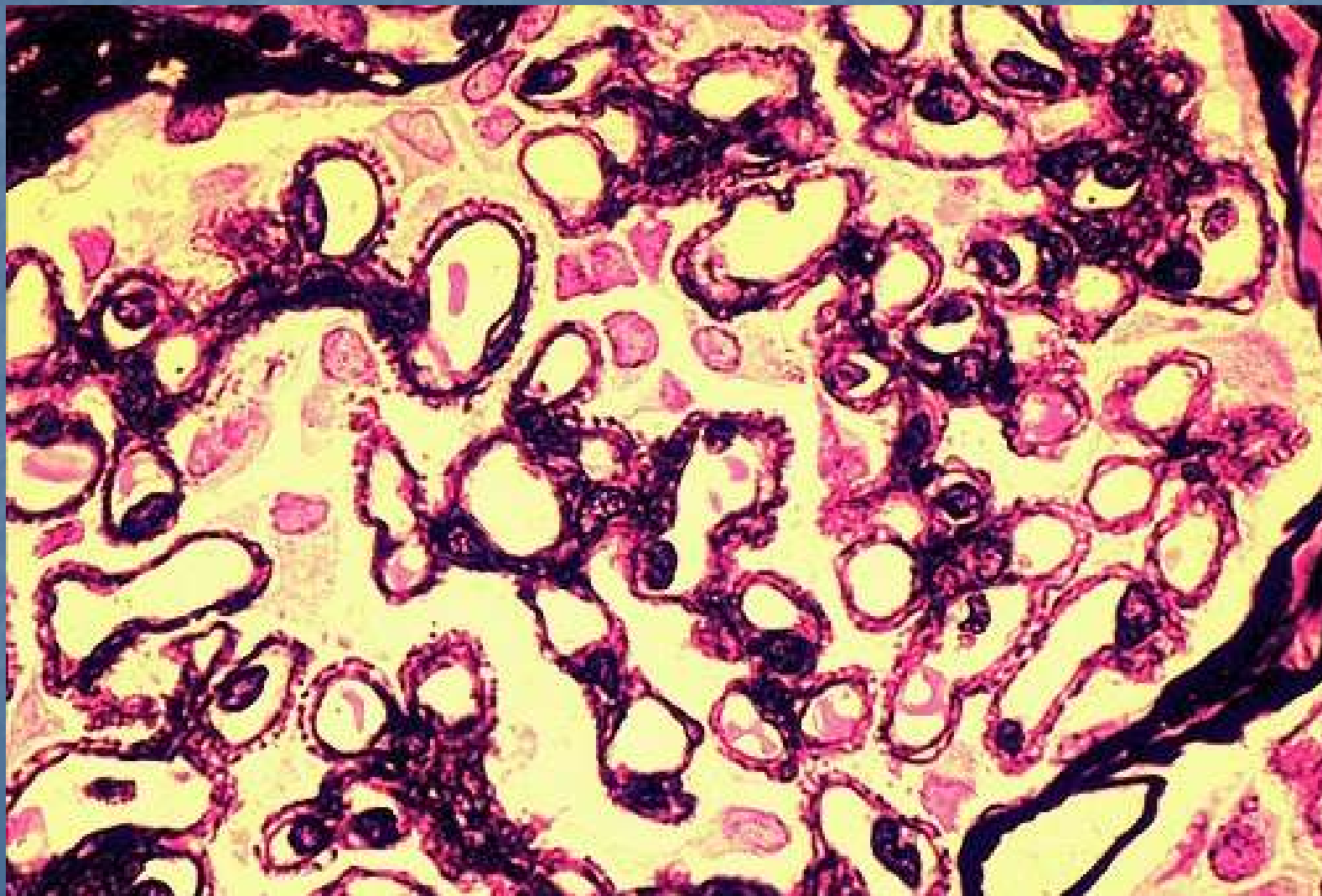
FIGURE 16-18

Membranous nephropathy. Membranous nephropathy is related to the extracapillary deposition of immune complexes and the accompanying changes in the basement membrane. Stage I exhibits marked, diffuse subepithelial deposits in both the peripheral capillaries and the stalk. The outer contour of the basement membrane remains smooth and foot process effacement is focal. Stage II disease has a spike and dome pattern. The domes are the deposits that gradually extend into the basement membrane. Reactive spikes of newly formed basement membrane tent up the epithelial cells, the foot processes of which are extensively effaced. In Stage III disease newly formed basement membrane has sequestered intramembranous deposits. Variations in density of trapped deposits relate to light areas where the deposit has disappeared, leaving the spongy-appearing and thickened basement membrane. With Stage IV disease there is further loss of deposits and even greater widening of the now diffusely spongy basement membrane.

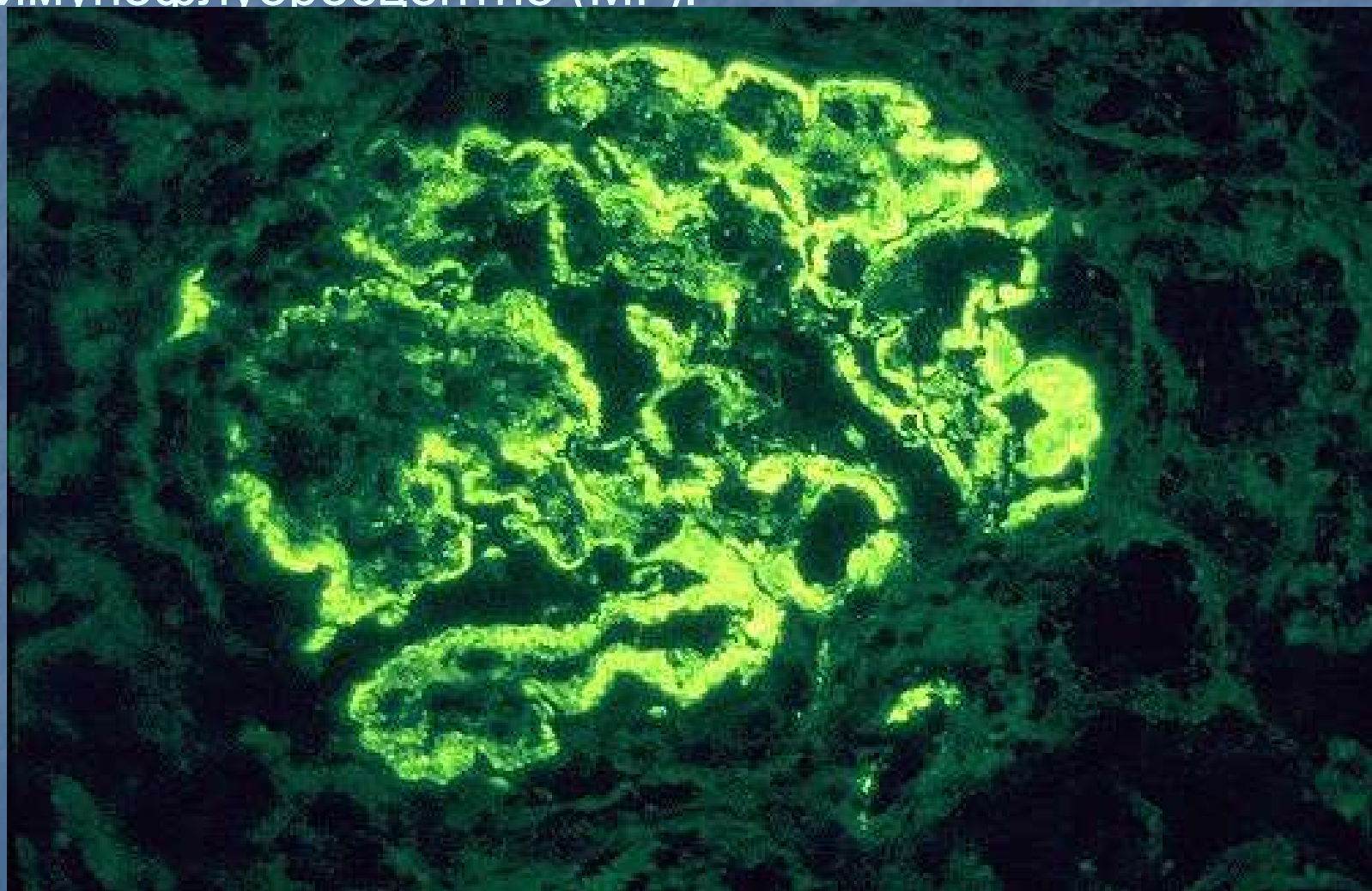
Капилярните бримки при МГ са задебелени и проминират, но няма увеличена клетъчност.
МГ е най-честата причина за нефротичен синдром при възрастни.



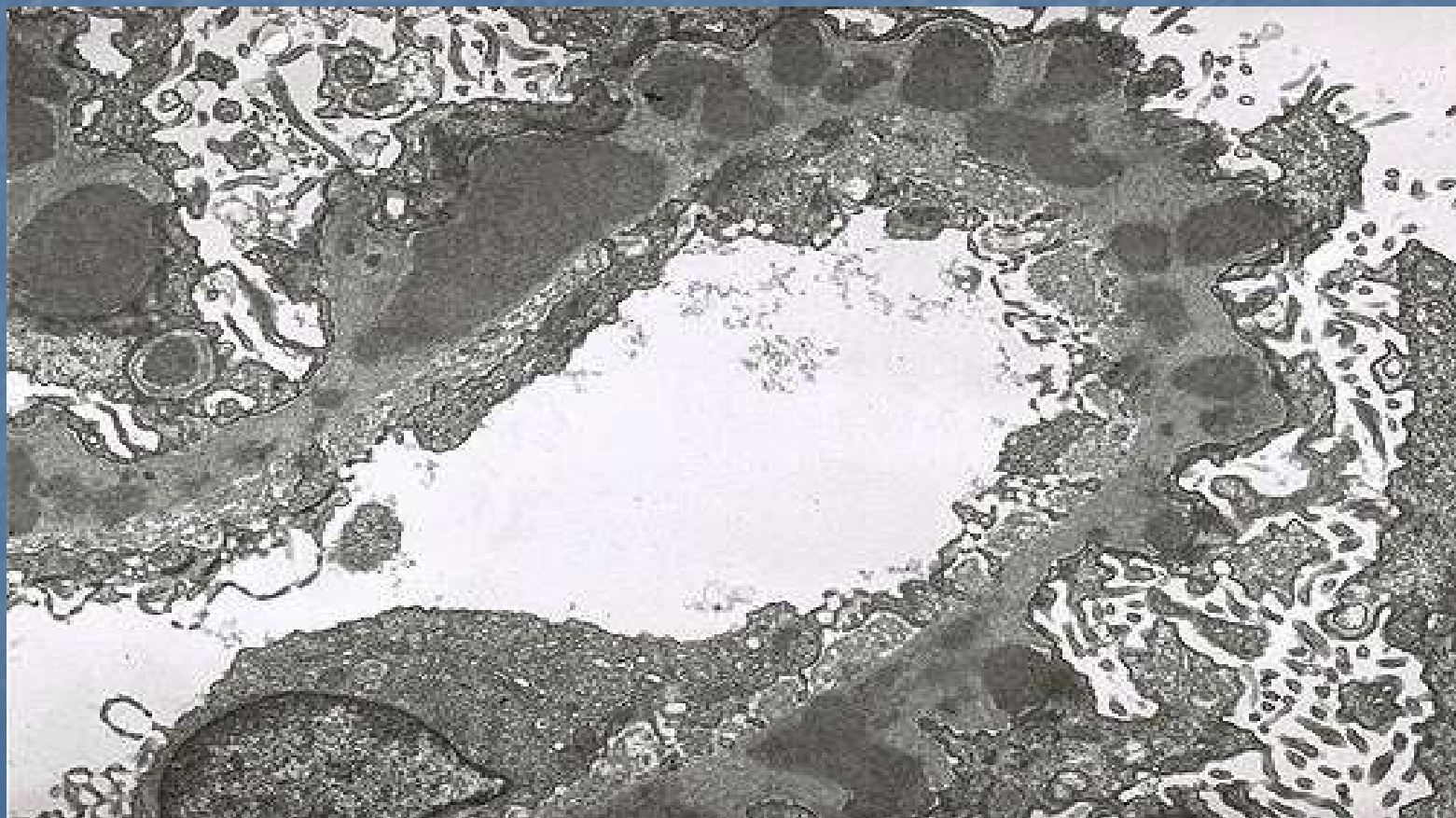
Сребърна импрегнация-ясно се виждат шипчетата по базалната мембрана около капилярните бримки.



Отлагане на IgG и комплемент в базалните мембрани под форма дифузно грануларно светене имунофлуоресцентно (МГ).



Електронно-микроскопски се виждат електронно-плътни имунни депозити, разположени вътре в задебелената базална мембрана. “Шипчетата”, които се виждат при сребърна импрегнация, представят базалномембрания матрикс, интервениращ между депозитите.



Клинични прояви. В едната страна на спектъра са спонтанните ремисии, а на другия край прогресивна бъбречна недостатъчност за 10-15 г. По средата на тези крайности много пациенти имат персистираща протеинурия с нормална бъбречна функция за много години.

Прогнозата е по-добра при деца. Успехът на кортикостероидната терапия при лечението е противоречив.

Неблагоприятни прогностични белези са високата протеинурия и високите серумни креатининови нива по време на диагнозата.

Диабетна гломерулосклероза – болест на Kimmelstiel-Wilson.

Алтерацията при диабетната гломерулосклероза се проявява с диабетна микроангиопатия, която се среща при много системни малки артерии, артериоли и капилляри. Както при системните съдове, гломерулната склероза се причинява от прогресивна акумулация на базалномембранен материал, процес който води до уголемяване на гломерулите.

Патогенезата на лезиите зависи от тежестта и продължителността на хипергликемията.

Ролята на абнормната ендокринна панкреатична функция в прогресията на диабетната гломерулосклероза е показателна от проучването на диабетици, получаващи едновременно бъбречна и панкреатична трансплантация.

Прогресията на гломерулонефритите е значително по-бавна при пациенти подложени на двете трансплантации спрямо тези само с бъбречна трансплантация.

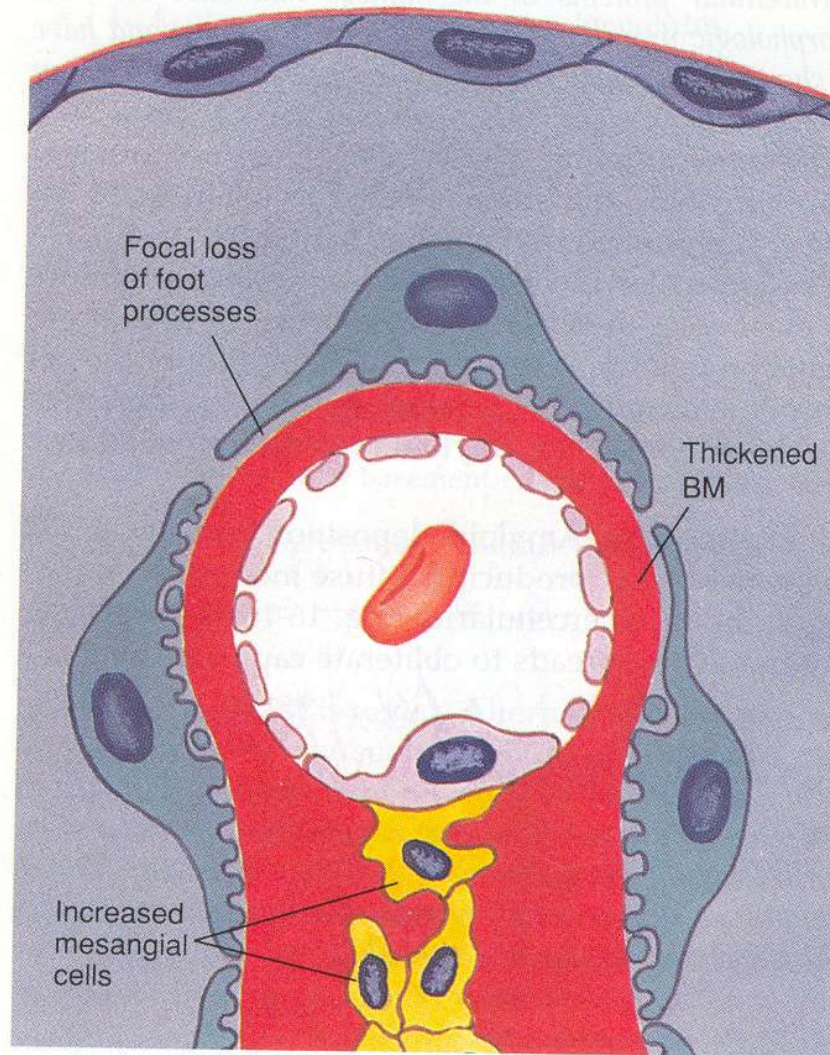


FIGURE 16-15 Diabetic glomerulosclerosis. The glomerular tuft is enlarged and displays a thickened basement membrane that retains a normal texture and density with smooth inner and outer contours. Focal effacement of the epithelial cell foot processes is common. An accumulation of basement membrane–line stroma in the mesangium parallels the diffuse widening of the basement membrane.

Най-ранните лезии при диабетната гломерулосклероза са задебеляване на гломерулната базална мембрана, която може да се установи 2 год. след началото на инсулинзависимия диабет.

Това се последва от дифузно разширяване на мезангиалната област с натрупване на PAS+ матрикс. Гломерулът се уголемява и изглежда като хиперцелуларен.

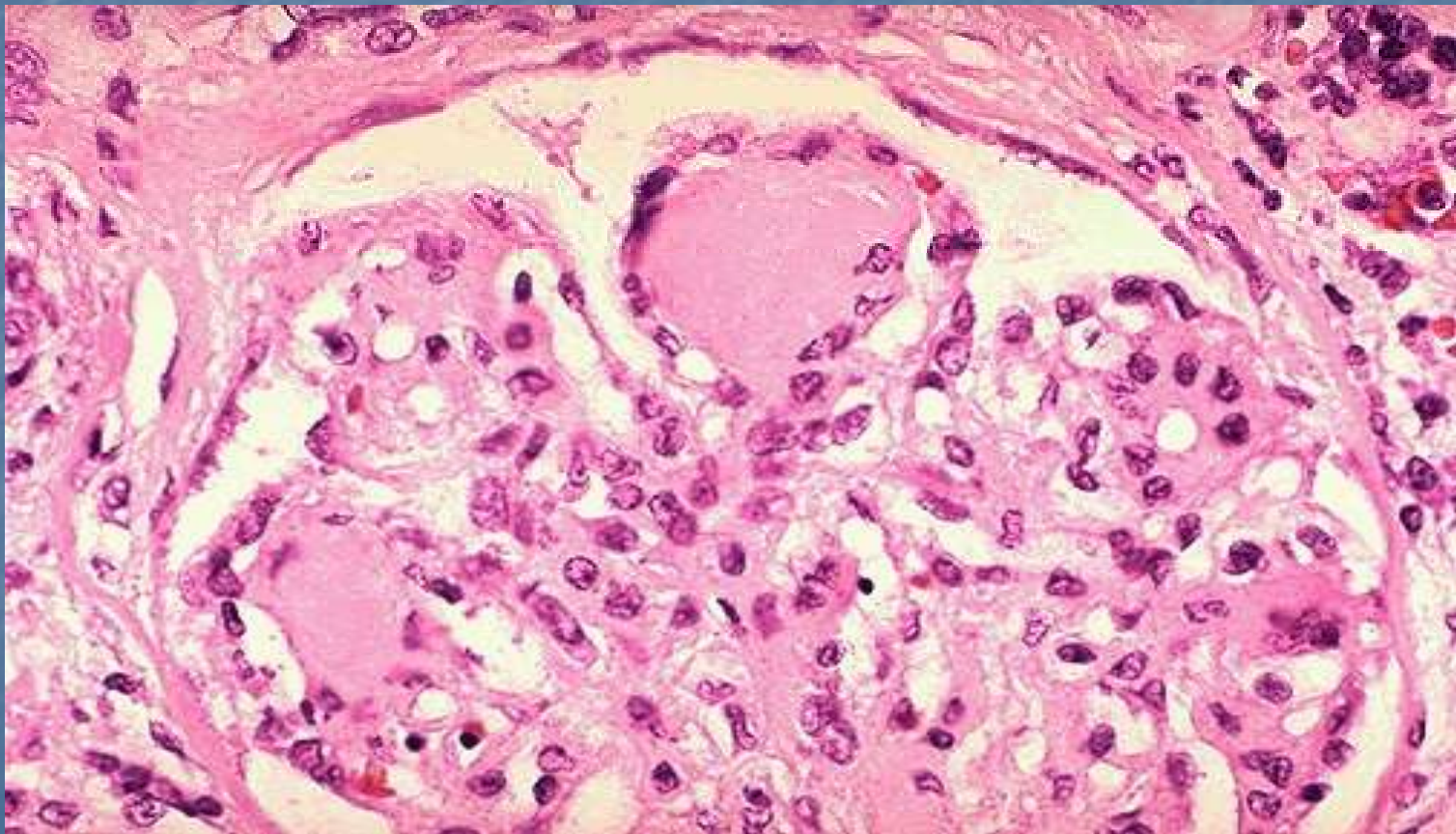
Нодуларна гломерулосклероза. Единични или множествени нодули в гломерулите. Това са кръгли, хомогенни, еозинофилни маси в центролобуларните полета. С времето възлите стават ацелуларни и само понякога в периферията се виждат мезангиални ядра. Сребърното оцветяване разкрива концентрични наслоявания.

Дифузната гломерулосклероза може да се срещне самостоятелно или да бъде смесена с нодуларен тип. В прилежащите към гломерула артериоли се развиват инсудативни промени и хиалиноза едновременно на аферентните и еферентни артериоли.

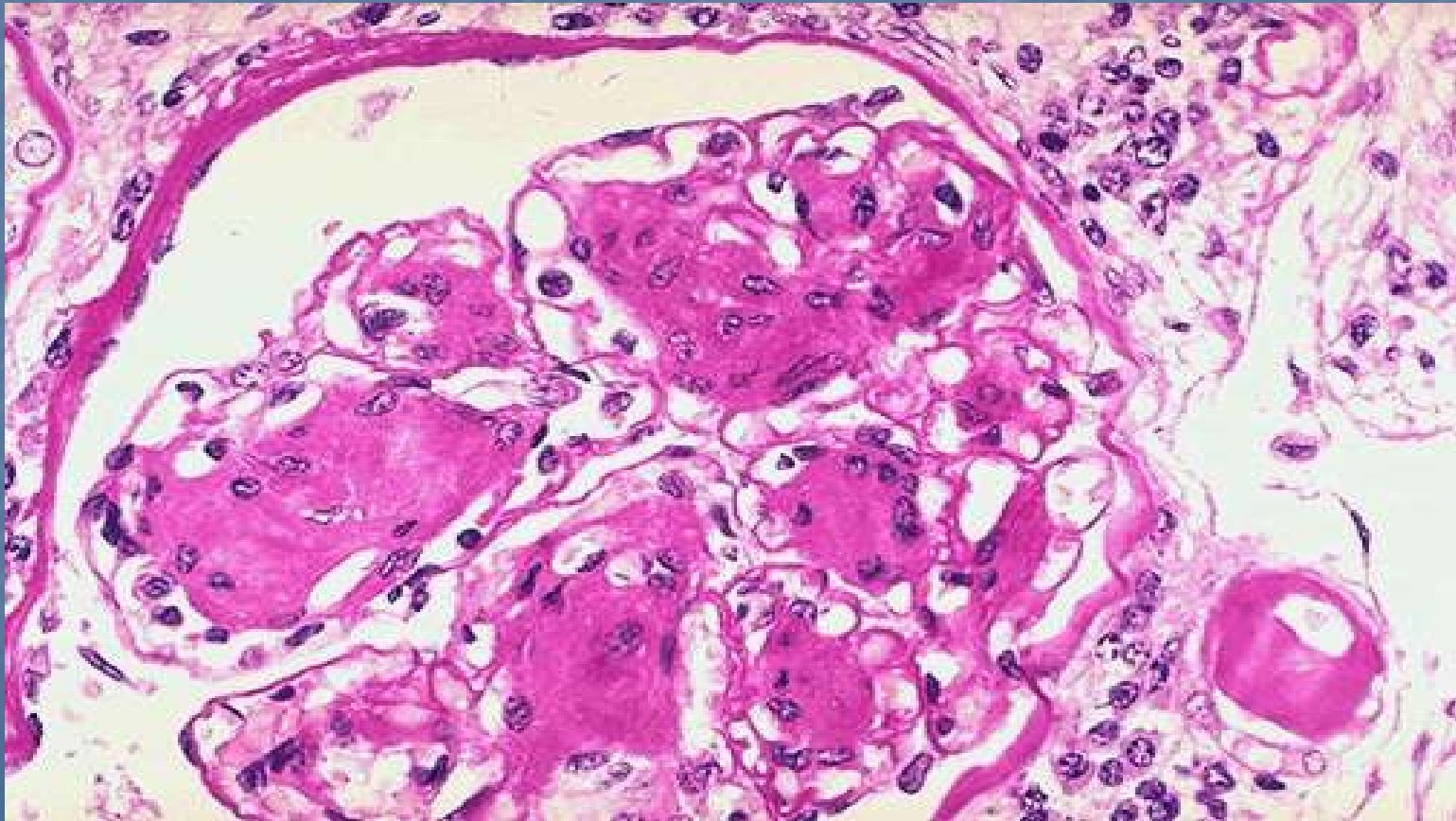
Инсудативни промени: кръгли нодули между баумановата капсула и париеталния епител (capsular drops) или субендотелни натрупвания по протежение на капилярните бримки натоварени с липидни клетки също се виждат в крайния стадий на заболяването.

Е.М. – задебеляване на lamina densa на баз. мембрана (може да бъде много пъти над нормата). Натрупване на строма, подобна на базална мембрана в мезангиума става успоредно със задебеляване на базалната мембрана и натрупването може да стане нолупарно и ацелупарно

Бъбречен гломерул, демонстриращ нодуларна гломерулосклероза при захарен диабет.



Бъбречен гломерул с нодуларна гломерулосклероза, заедно с хиалинна артериолосклероза в малка артериола, долу вдясно, двете са позитивни при PAS реакция.

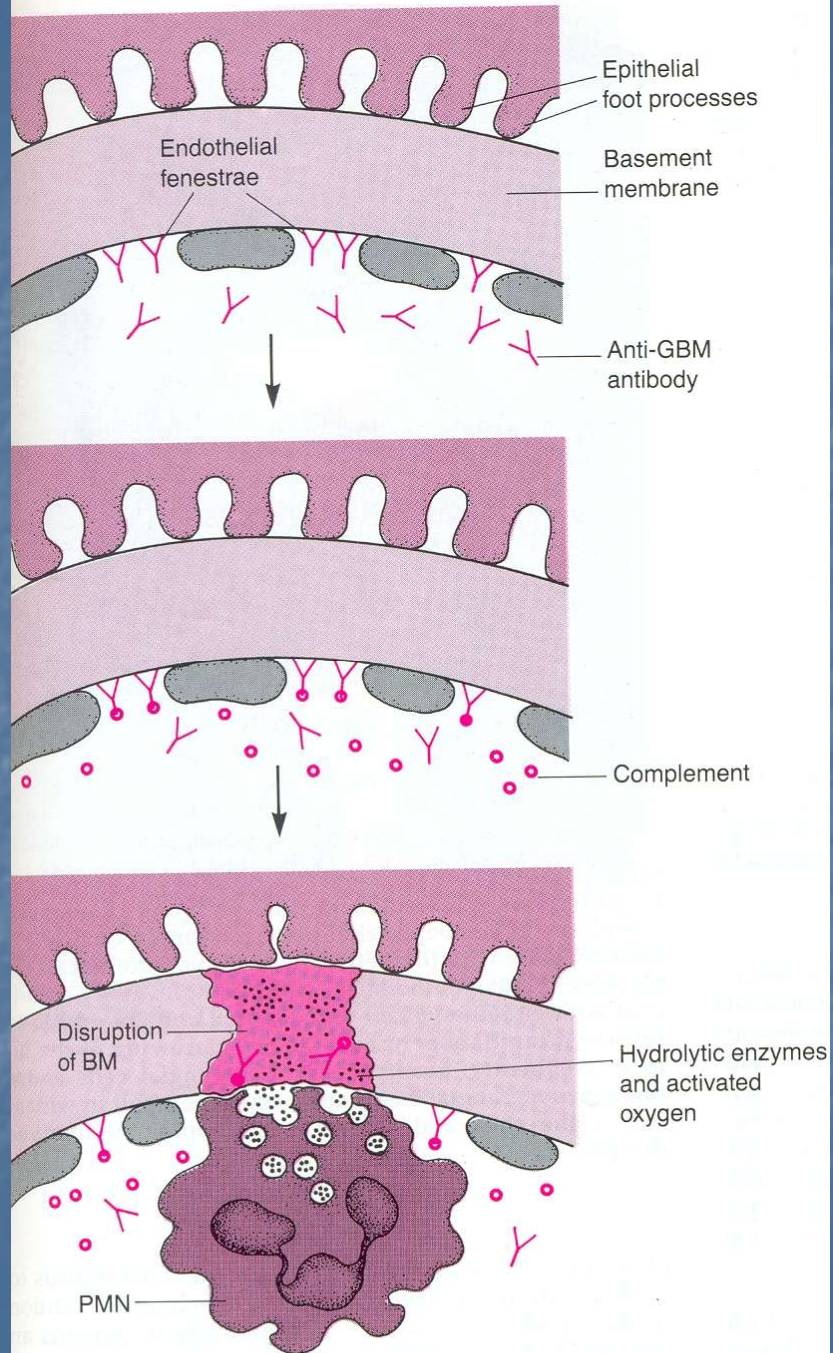


ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТИ

Възпалителна лезия на гломерулите, която се характеризира с хиперцелуларитет на гломерулите, който може да бъде дифузен или фокален.

Многобройни механизми водят до възпалителни промени в гломерулите – имунологични, тромботични, токсични, както и все още не добре описани увреждания. Най-голямо значение имат имунологичните процеси като са четири основни типа:

- **Отлагане на циркулиращи имунни комплекси**-
екзогенни - стрептококови инфекции, бактериални ендокардити, вирусен хепатит В.;
ендогенни - ДНК при лупус и туморни антигени.
- **Образуване на *in situ* имунни комплекси** (Goodpasture syndrome – имуноглобулин G, Heuman nephrit – аналог на идиопатичната мембранозна нефропатия.
- **Активизиране на алтернативни пътища на комплемента.**
мембранопролиферативен гломерулонефрит
IgA фокален гломерулонефрит.
- **Клетъчно-медиирани процеси.**



Остри гломерулонефрити (постинфекциозни гломерулонефрити)
– дифузен ендокапилярен пролиферативен, ендотелно-мезенгиален, постстрептококов.

Острият гломерулонефрит се характеризира с остро начало на нефритния синдром и морфологично с хиперцелуларитет на гломерулите.

Заболяването е следствие на инфекция предизвикана от различни агенти - стафилококи, пневмококи, спирохети и вируси, но най-често се съчетава с някои щамове на β хемолитичен стрептокок (*S. pyogenes*) от група А.

Най-често засяга деца !

Патогенеза. Наблюдава се прилика с експерименталния модел на острата серумна болест – латентен период от 9-14 дни между времето на излагане на антигените до появата на пролиферативен гломерулонефрит.

Гранулирани отлагания при имунофлуоресцентното изследване.
Ултраструктурно - поява на субепителни гърбици.

Циркулиращите имунни комплекси се доказват в половината от пациентите.

Напоследък има доказателства за свързване на антитела *in situ* към отложения субендотелен бактериален антиген.

Патология. Светлинно-микроскопски се вижда дифузно уголемяване и хиперцелуларитет на гломерулите (през първите 3 седмици след началото на острия гломерулонефрит).

Хиперцелуларитетът се дължи на пролиферация едновременно на ендотелни и мезангиални клетки и на инфилтрати от неутрофили и моноцити.

Пролиферацията на мезангиални к-ки има за резултат уголемяване на лобулите.

Полулуния може да има, но те са спорадични и сегментни.

Увреждане на съдовете обикновено няма.

Увреждане на тубули и интерстициум настъпва паралелно с гломерулното.

Ултраструктурно- субепителни депозити (гърбици), които се съчетават с отлагане в мезангиума и/или субепително. Гърбиците са с различна големина под формата на купол и са разположени по епителната пов.на базалната мембрана.

Те имат тенденция да се отлагат предимно над мезангеалната област и не са дифузно разпространени, както при мембранозната нефропатия.

Имунофлуоресцентно IgG и C3 по базалната мембрана – светенето кореспондира на гърбиците и на мезангеалните и мембранозни отлагания.

Острото възпаление преминава за 8 седмици.

Мезангеалният хиперцелуларитет може да персистира с години.

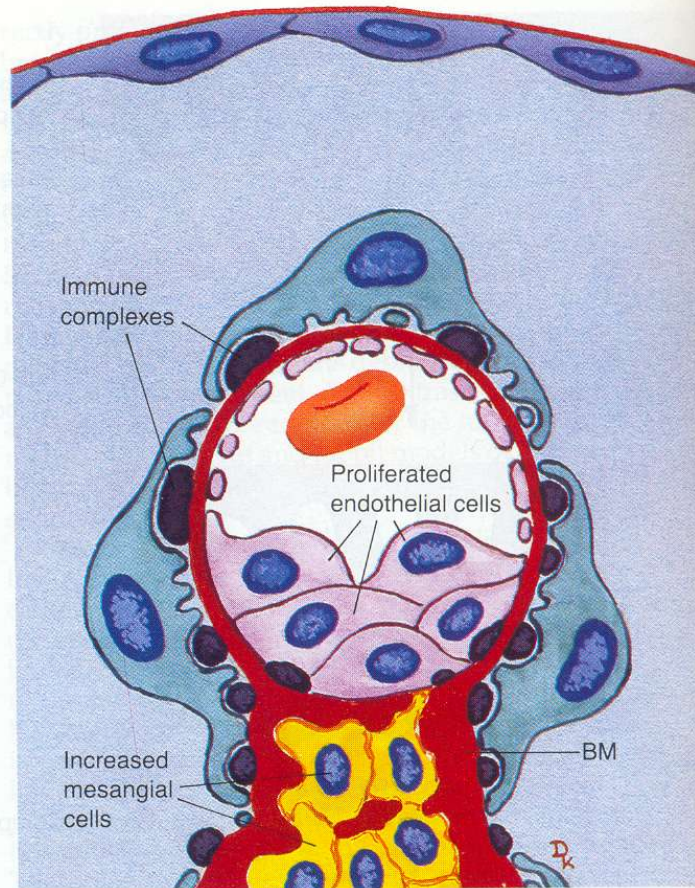
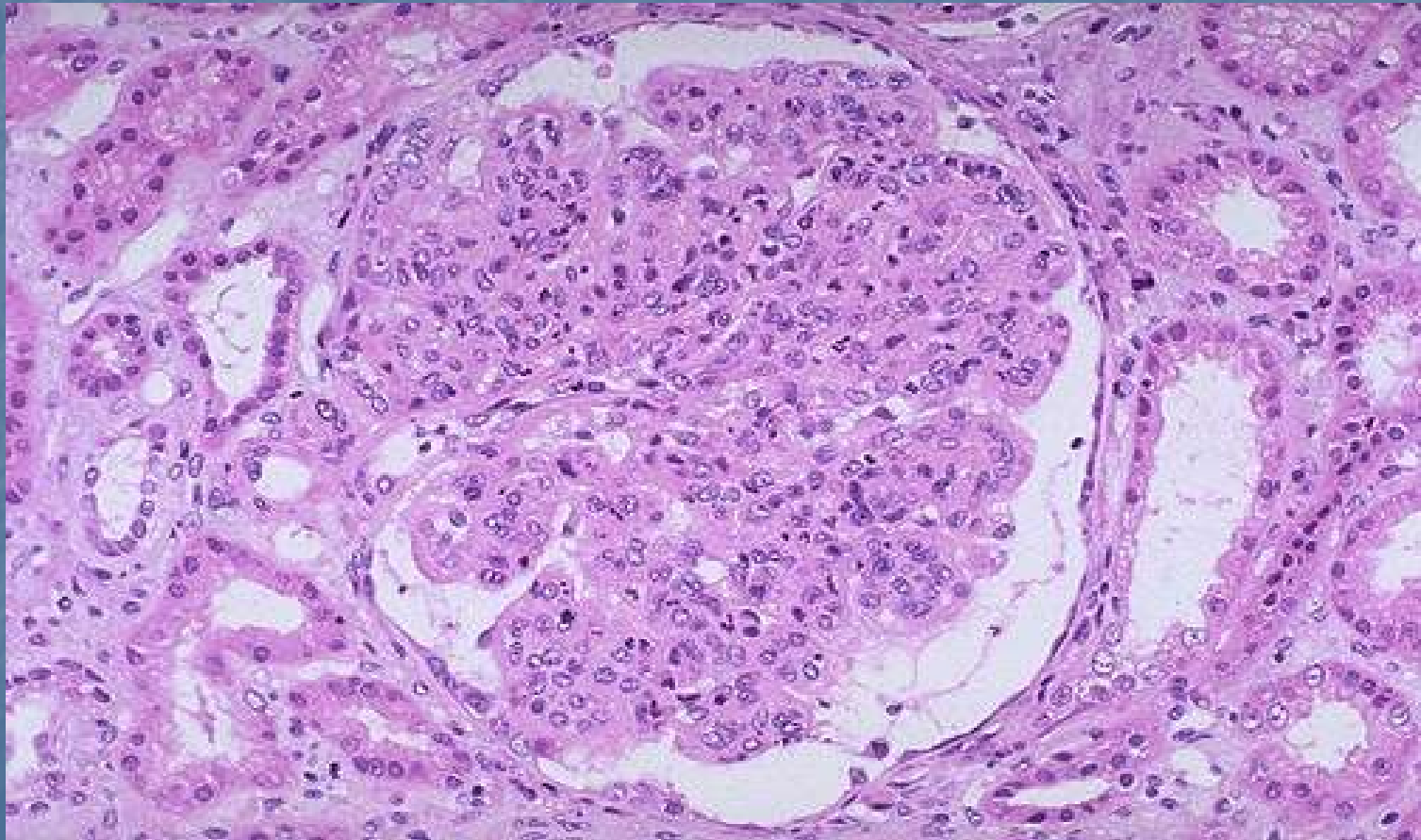


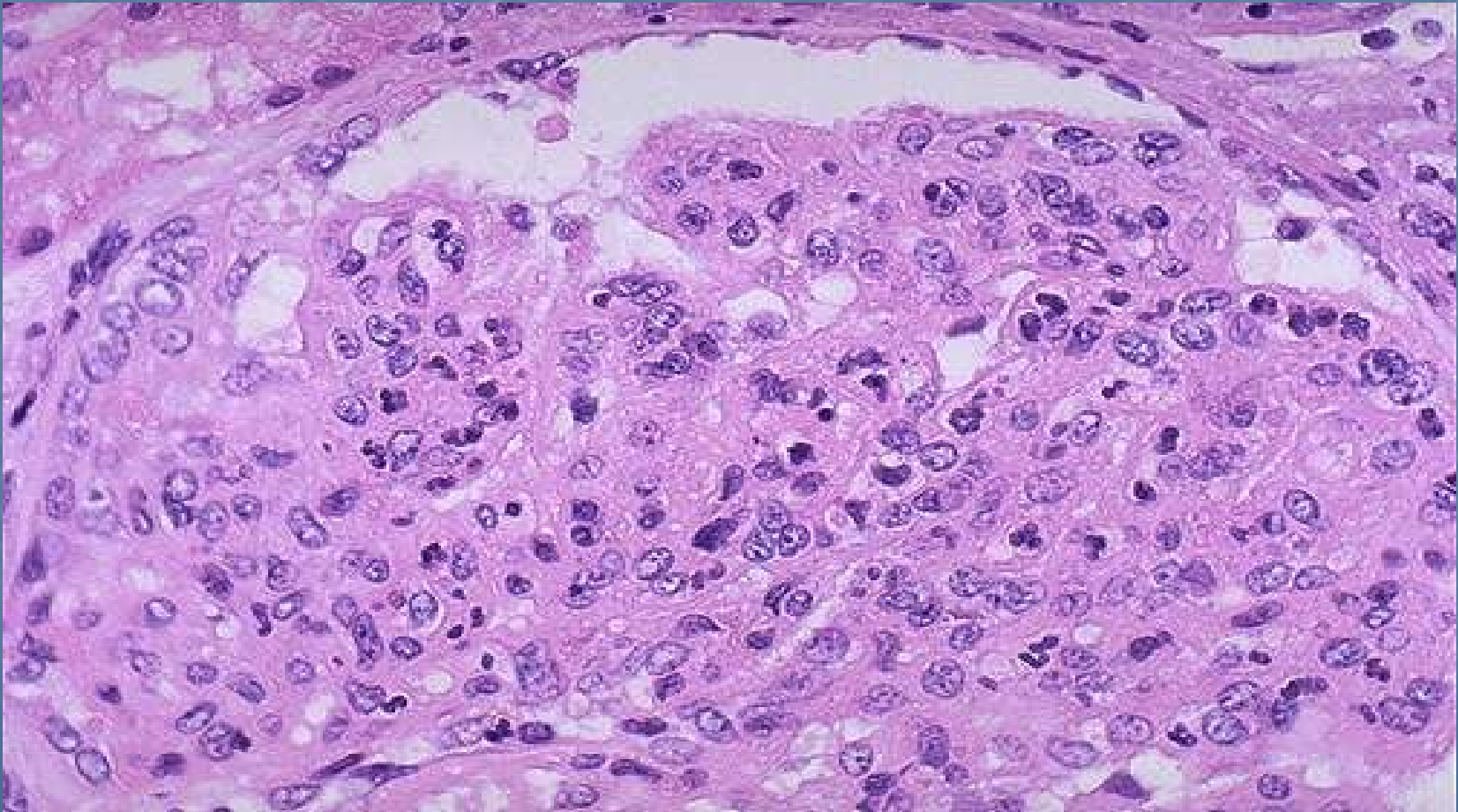
FIGURE 16-31

Postinfectious glomerulonephritis. Trapping of immune complexes in a subepithelial pattern ("lumpy-bumpy") is seen, together with focal effacement of foot processes. Less prominent subendothelial immune complexes are associated with endothelial cell proliferation and are related to increased capillary permeability and narrowing of the lumen. Frequently, proliferation of mesangial cells and a thickened mesangial basement membrane result in widening of the stalk and conspicuous trapping of immune complexes.

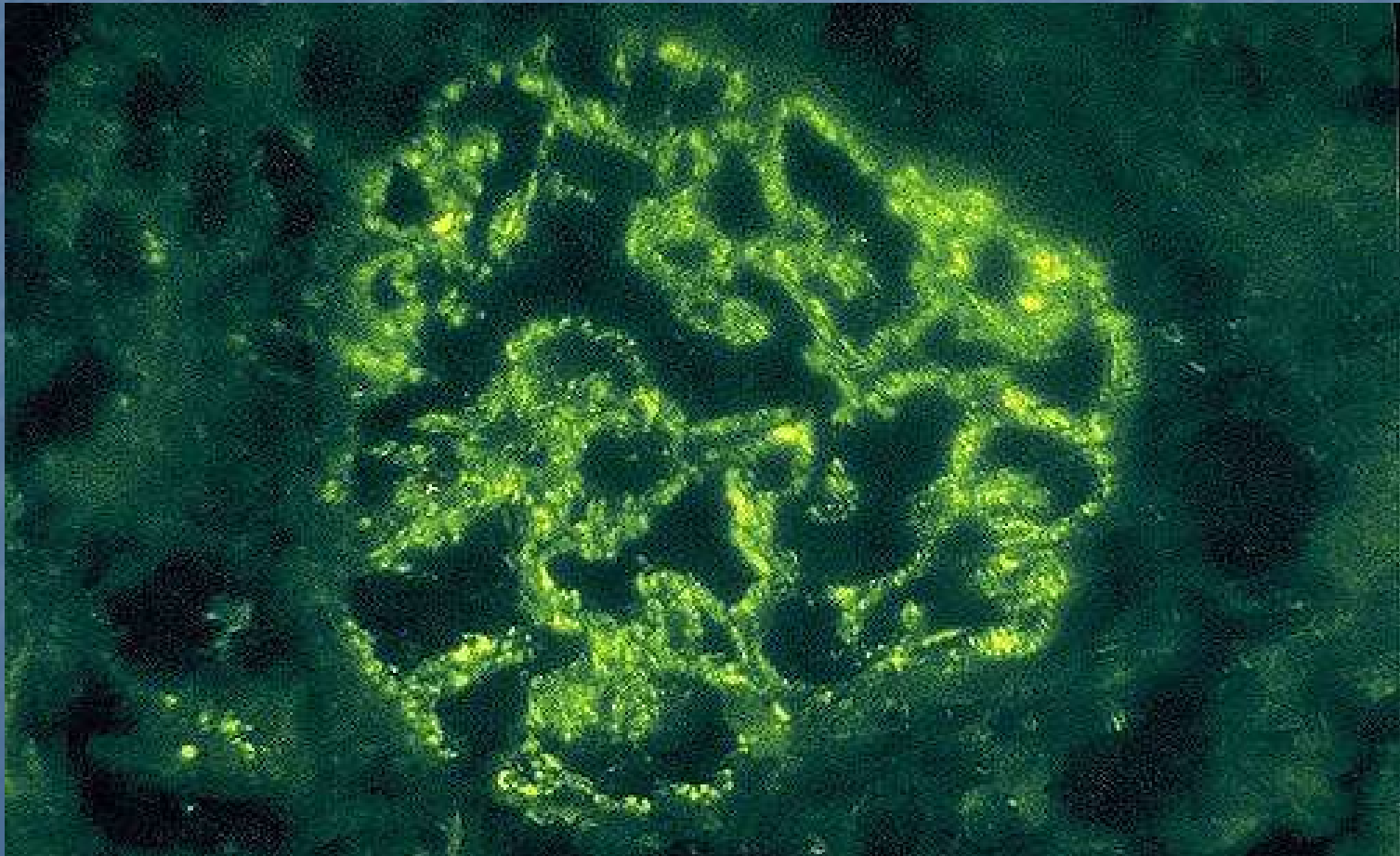
Този гломерул е хиперцелуларен и капилярните бримки са лошо отграничени. Представен е пролиферативен гломерулонефрит, известен като постстрептококов.



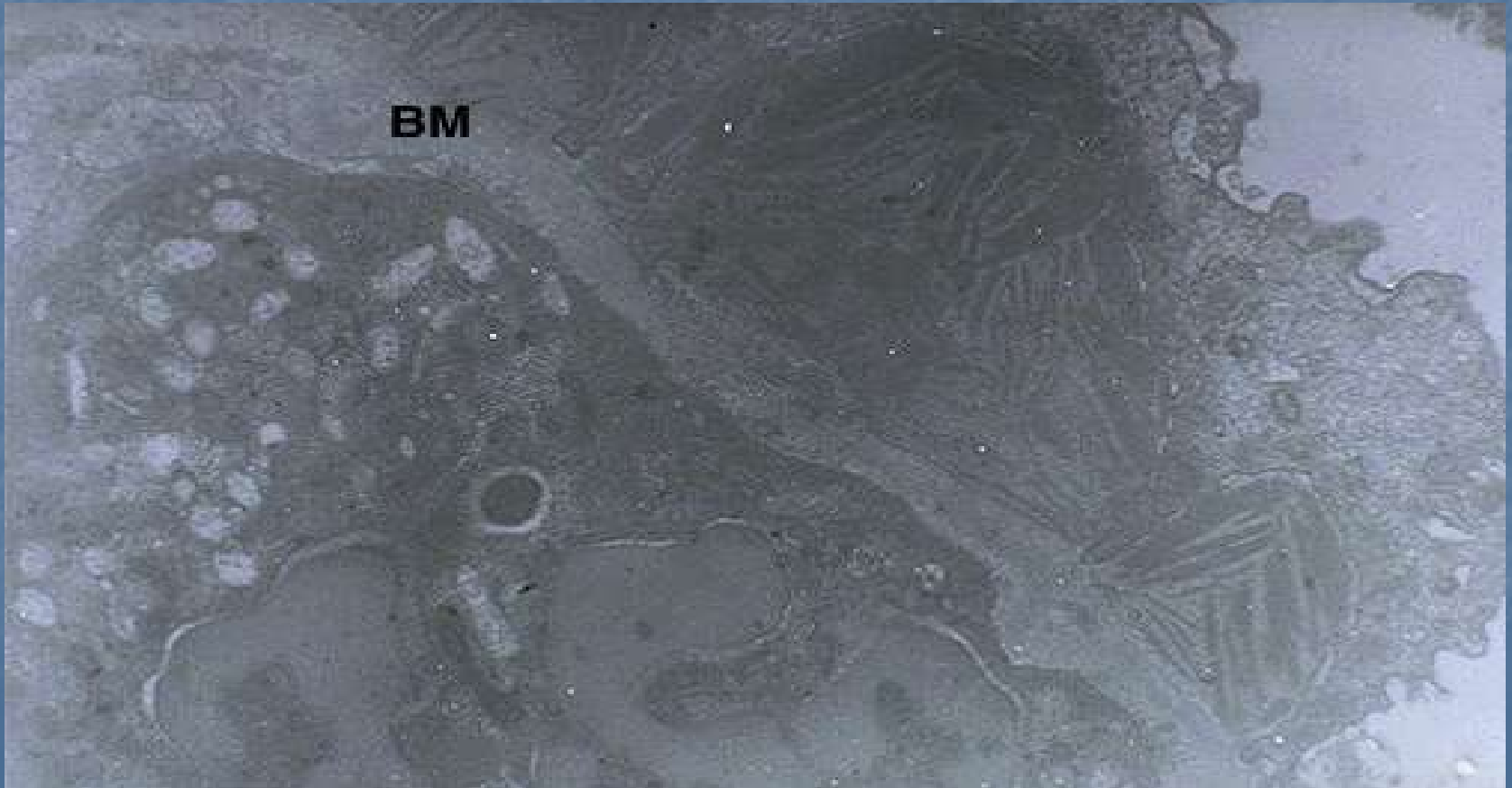
Хиперцелуларността се държи на повишения брой епителни, ендотелни, мезангиални клетки и на неутрофили и лимфоцити. Това заболяване може да настъпи няколко седмици след инфекция, причинена от някои щамове на група А бета хемолитични стрептококи. Пациентите обикновено имат повишен АСТ.



Постстрептококовия гломерулонефрит е имунологично медиран и имунните комплекси са разпределени в капилярните бримки като грануларни, поради фокалната им природа.



Електронномикроскоски, електронно-плътните имунни депозити са предимно субепителни, виждат се като субепителни “гърбици” отдясно на базалната мембрана (ВМ). Капилярният лумен е изпълнен с неутрофили, чиито ядрени лобове и цитоплазмени гранули се виждат.



Пълно клинично и хистологично възстановяване настъпва след 3 години от началото.

Малък брой пациенти развиват необичайни тежки лезии с много полулуния и прогресират бързо до бъбречна недостатъчност.

Клинични прояви – обикновено има първична инфекция във фаринкса или кожата.

Диагнозата се поставя, като се докаже наличието на стрептококите чрез серологично изследване при повишени титри на стрептококовите продукти и при наличие на нефритен синдром – олигурия, хематурия, оток на лицето и артериална хипертония.

Понижение на С3 в серума.

Възстановяване към норма настъпва за 1-2 седмици.

При малка част от пациентите се открива абнормен уринарен сегмент, който персистира години след острия епизод.

Изход - повече от 95% пълно възстановяване.

По-късно около 50% развиват някаква степен на хронична бъбречна недостатъчност, хипертенсия, протеинурия.

Като правило това се наблюдава обикновено при възрастни с много тежко начало.

При децата настъпва пълно възстановяване.

Мембрано-пролиферативен гломерулонефрит (Мезангиокапилярен)

Мембрано-пролиферативните лезии се характеризират с комбинация от:

- задебеляване на базалните мембрани на гломерулите (мембранно);
- мезангеална клетъчна пролиферация (пролиферативен).

Хистологично. Хиперцелуларни гломерули главно от мезангеалната пролиферация, левкоцити /варират различно количество/, проминара лобулирането на гломерула.

Патология.

Светлинно-микроскопски дифузно уголемени гломерули с изразена централобуларна мезангеална клетъчна пролиферация, чиито продукт е лобуларната деформация на гломерулите (в миналото се нарича лобуларен гломерулонефрит).

Сребърното оцветяване показва двоен контур на периферната базална мембрана.

Мезангеална интерпозиция – мезангиалните клетки и мезангиалният матрикс се разпространяват периферно към капилярните бримки и се разполагат между ендотелните клетки и базалните мембрани. Електронно-микроскопски се открива непрекъснат слой от мезангеална цитоплазма около целите капиляри, субендотелни и мезангеални електронно-плътни отлагания.

Имунофлуоресцентно - IgG, IgM и комплемент.

Клинични прояви.

Среща се при млади хора и възрастни.

Проявява се като нефритен или нефротичен синдром или като комбинация от двата.

Пациентите имат ниски нива на С3 .

Голяма част на пациентите прогресират до бъбречна недостатъчност, независимо от лечението.

(половината за 10 г. развиват хронична бъбречна недостатъчност.)

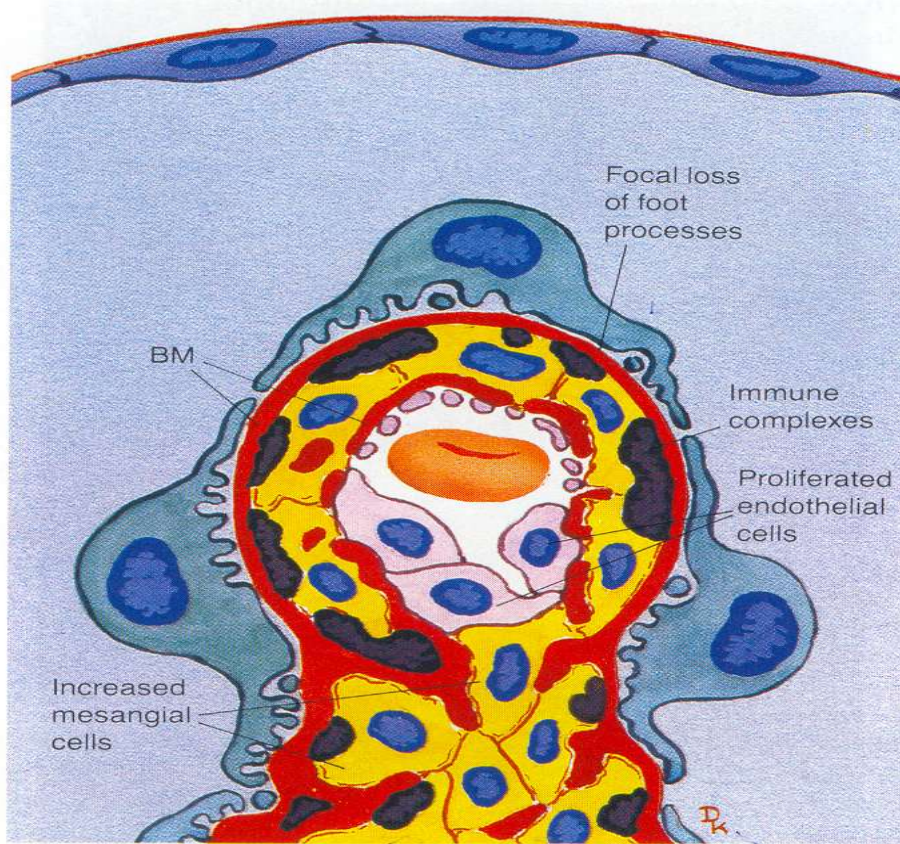
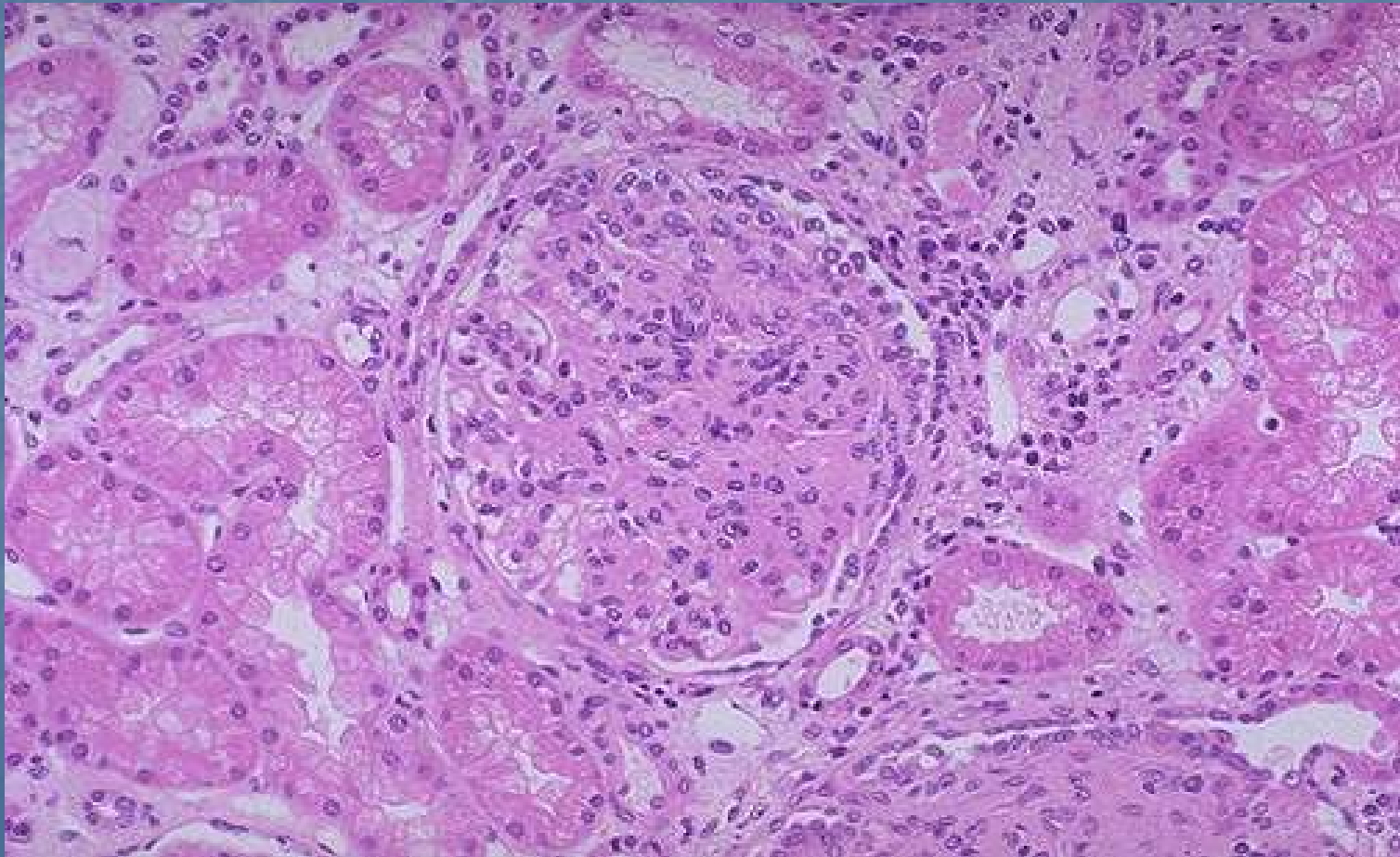


FIGURE 16-21

Membranoproliferative glomerulonephritis, type I. In this disease the glomeruli are enlarged. Hypercellular tufts and narrowing or obstruction of the capillary lumen are seen. Large subendothelial deposits of immune complexes extend along the inner border of the basement membrane. The mesangial cells proliferate and migrate peripherally into the capillary. Basement membrane material accumulates in a linear fashion parallel to the basement membrane in a subendothelial position. The interposition of mesangial cells and basement membrane between the endothelial cells and the original basement membrane creates a double-contour effect. The accumulation of mesangial cells and stroma in the tufts narrows the capillary lumen. The stalk is also widened by the proliferation of mesangial cells and the accumulation of basement membrane stroma. The entire process leads progressively to lobulation of the glomerulus, consolidation of the lobules, and eventually a "cannonball" effect. Note the proliferation of endothelial cells and focal effacement of foot processes.

Това е мемранопролиферативен гломерулонефрит
Гломерулите са с увеличен целуларитет, главно
мезангиален.



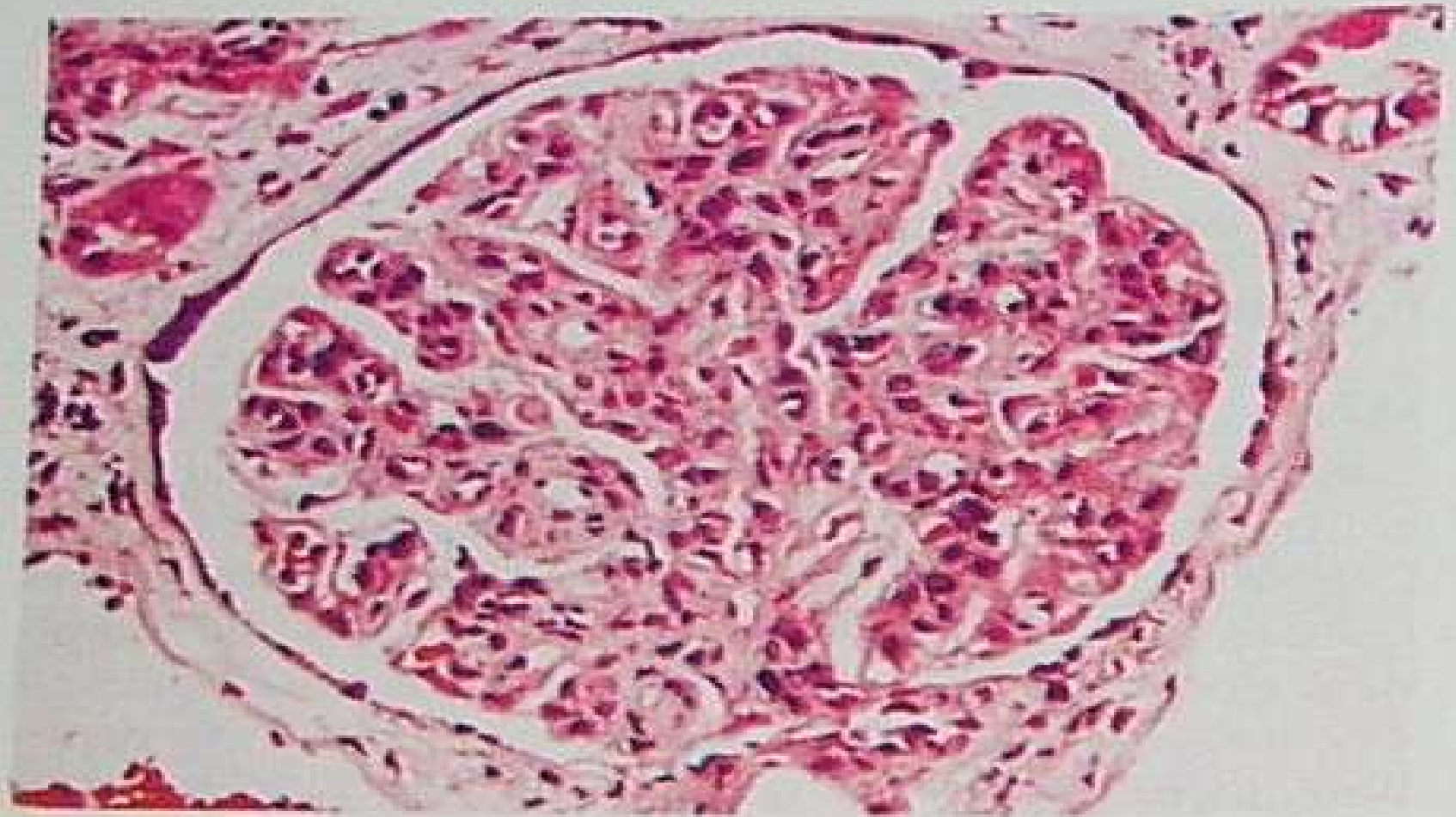
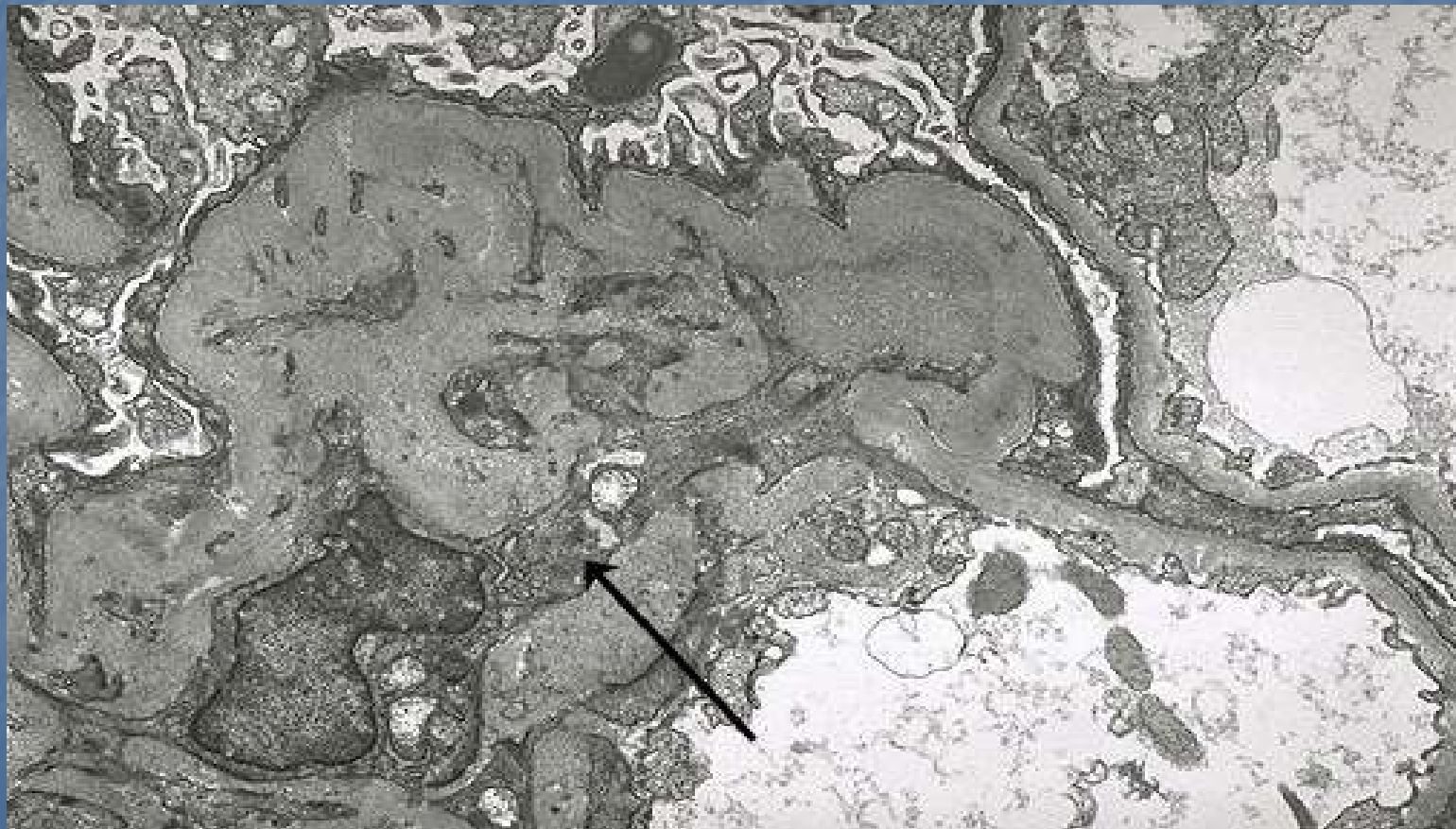
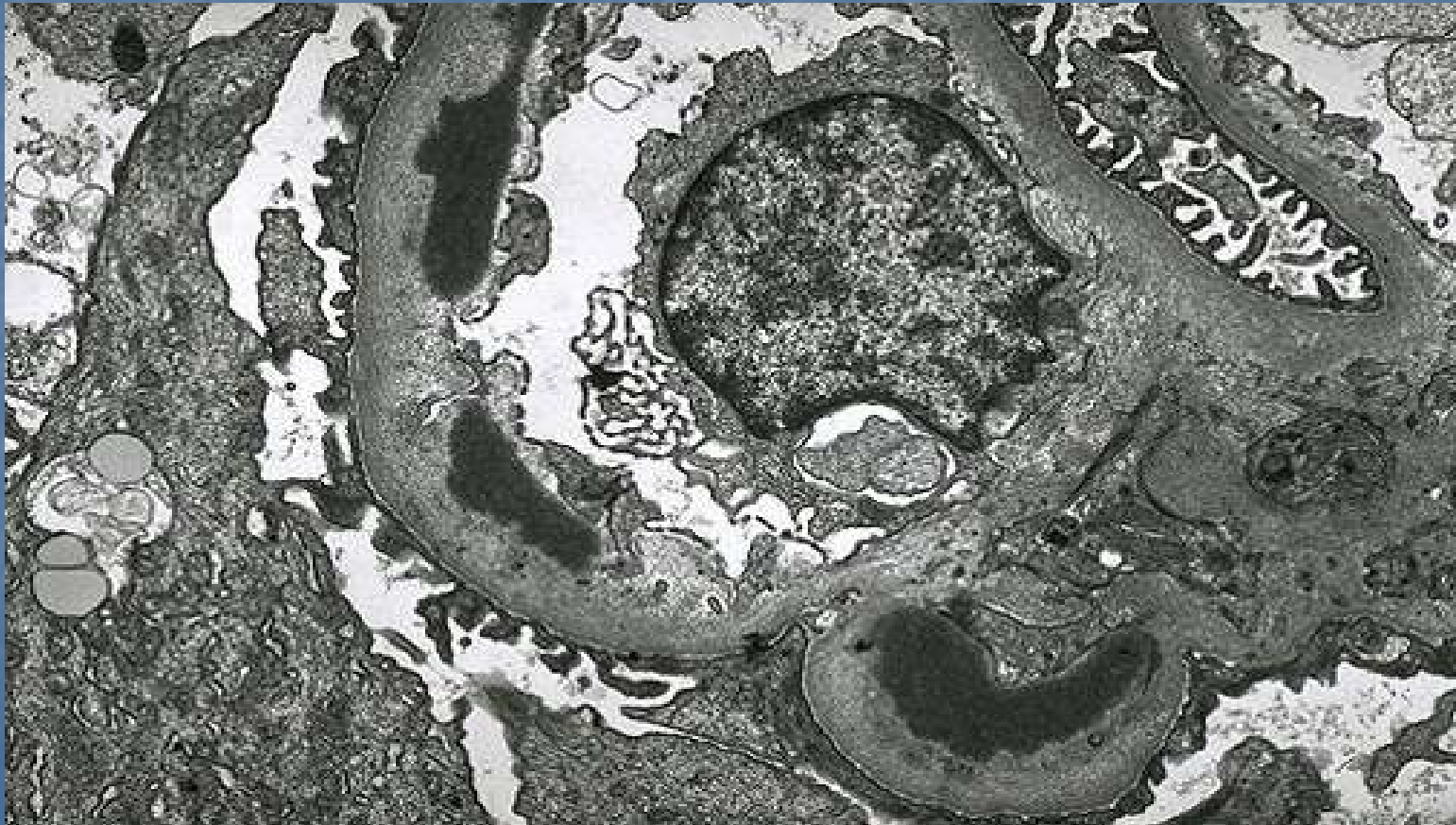


FIGURE 16-34
Membranoproliferative glomerulonephritis. Light microscopy of this Type I lesion shows markedly accentuated glomerular lobulation, as well as the accumulation of cells and matrix in the mesangium. The increased mesangial cells and matrix obstruct the capillary lumina and widen their walls.

Електронномикроскопски се виждат мезангиални клетки долу вляво и интерпозицията на цитоплазмата им /показано със стрелка / вътре в базалната мембрана, което води до разцепване и дубликацията и. Това е МПГН type I. Тези характерни промени се наблюдават когато мезангиалните клетки последват субендотелните имунни комплекси, но увреждат базалната мембрана.



Тази електронна микроскопия демонстрира електроннопътни депозити при МПГН type II. Тези тъмноцветени депозити често конфлуират и образуват панделкоподобни маси от депозити.



Системен лупус еритематодес – хронично аутоимуно заболяване, което първично засяга млади жени и се характеризира с въвличане на много органи.

Около 70% от пациентите развиват хронично значими бъбречни увреждания. Те обикновено имат многобройни серологични аномалии, вкл. циркулиращи антитела към ДНК и други ядрени компоненти и понижени серумни нива на С3 и други съставки на комплекса.

Патогенеза. SLE е прототип на човешка имунокомплексна болест.

Наблюдава се генерализирана хиперактивност на В клетъчната система с образуване на антитела към различни ядрени и неядрени антигени вкл. ДНК, РНК и нуклеопротеини.

Т клетъчната функция е снижена, отчасти поради наличието на цитотоксични антитела.

Причините не са ясни (генетична предиспозиция).

Ясно е, че отлагането на циркулиращи имунни комплекси, вероятно тези съдържащи двойно-верижна ДНК са отговорни за много от реналните увреждания при SLE.

In situ образуваните имунни комплекси образувани чрез захващане на ДНК от базалните мембрани на гломерулите и екстрацелуларния матрикс, също могат да играят роля.

Патология. Различни картини на гломерулно увреждане могат да се наблюдават. СЗО отделя пет класа.

Клас I – хистологично нормални гломерули

До 1/3 от пациентите с клинични и лабораторни данни за аномалии в бъбречната функция и бъбречна биопсия няма гломерулно увреждане – светлинно-микроскопско.

Имуноморфологично и електронно-микроскопски незабележими промени или умерено задебеляване на базалната мембрана на гломерулите.

Клас II – 25% от случаите чисто мезангеални лезии, светлинно-микроскопската картина може да бъде нормална (клас II-a) или показва мезангиален хиперцелуларитет и значително увеличаване на мезангеалния матрикс (Клас II –в).

И в двата случая имунофлуоресцентната микроскопия показва имунни комплекси ограничени в мезангеалните зони.

Клас III. Огнищен и сегментен гломерулонефрит – 20%

Пролиферация на мезангеални ендотелни и епителни клетки.

Тези лезии се наблюдават в по-малко от 50% от гломерулите /фокален/ и включва не повече от 50% от площта на гломерулите – сегментен. Когато засягането е по-разпространено лезиите се класифицират като клас IV.

Клас III лезиите могат да бъдат:

1. Високо активни с тежко възпаление и сегментна склероза.
2. Хронични с преобладаваща склероза
3. Смесца от активни и склеротични.

Имунофлуоресцентно IgG, A, M, C3, C4 и C 1Q имуноглобулини и съставки на комплемента в периферните гломерулни капилярни бримки и мезангеалните области.

E.M. – субендотелни мезангеални отлагания.

Клас –IV – дифузен пролиферативен гломерулонефрит.

Пролиферативните лезии се виждат в повечето от 50% от гломерулите и включват голяма част от гломерула.

Клас IV е най-честата форма на засягане на гломерулите при пациенти със SLE.

Находки като ендокапилярна клетъчна пролиферация, неутрофилна инфилтрация, кариорексис, некрози, полулуния се използват като доказателства за активността на заболяването SLE.

Гломерулната склероза, фиброзните сраствания и интерстициалната фиброза определят индекса за хронична активност.

Високият индекс за хронична активност корелира с увеличената тенденция за прогресия към терминално бъбречно увреждане при IV клас лупусен нефрит.

Клас V. Дифузна мембранозна нефропатия. При 10% от пациентите с лупусен нефрит. /мембранозен лупусен нефрит/.

Светлинно и електронно-микроскопски картините наподобавят идиопатичната мембранозна нефропатия със слаб или липсващ хиперцелуларитет. Най-често се представя като протеинурия.

Имунофлуоресцентно картина подобна на мембранозната нефропатия, макар че често е налице мезангеално отлагане на IgA, IgG, IgM.

След време пациентът може да премине от един клас в друг.

Целта на имunosупресивната терапия е трансформирането на възпалителните лезии от III и IV клас в невъзпалителни и в по-бавно прогресиращ клас като II или V.

Понякога интерстициумът е много по-засегнат от гломерулите. Некротичният артериолит се среща по-често в съчетание с флориден, дифузен, пролиферативен гломерулонефрит.

Има добра корелация между WHO –класификацията и прогнозата на бъбречното заболяване.

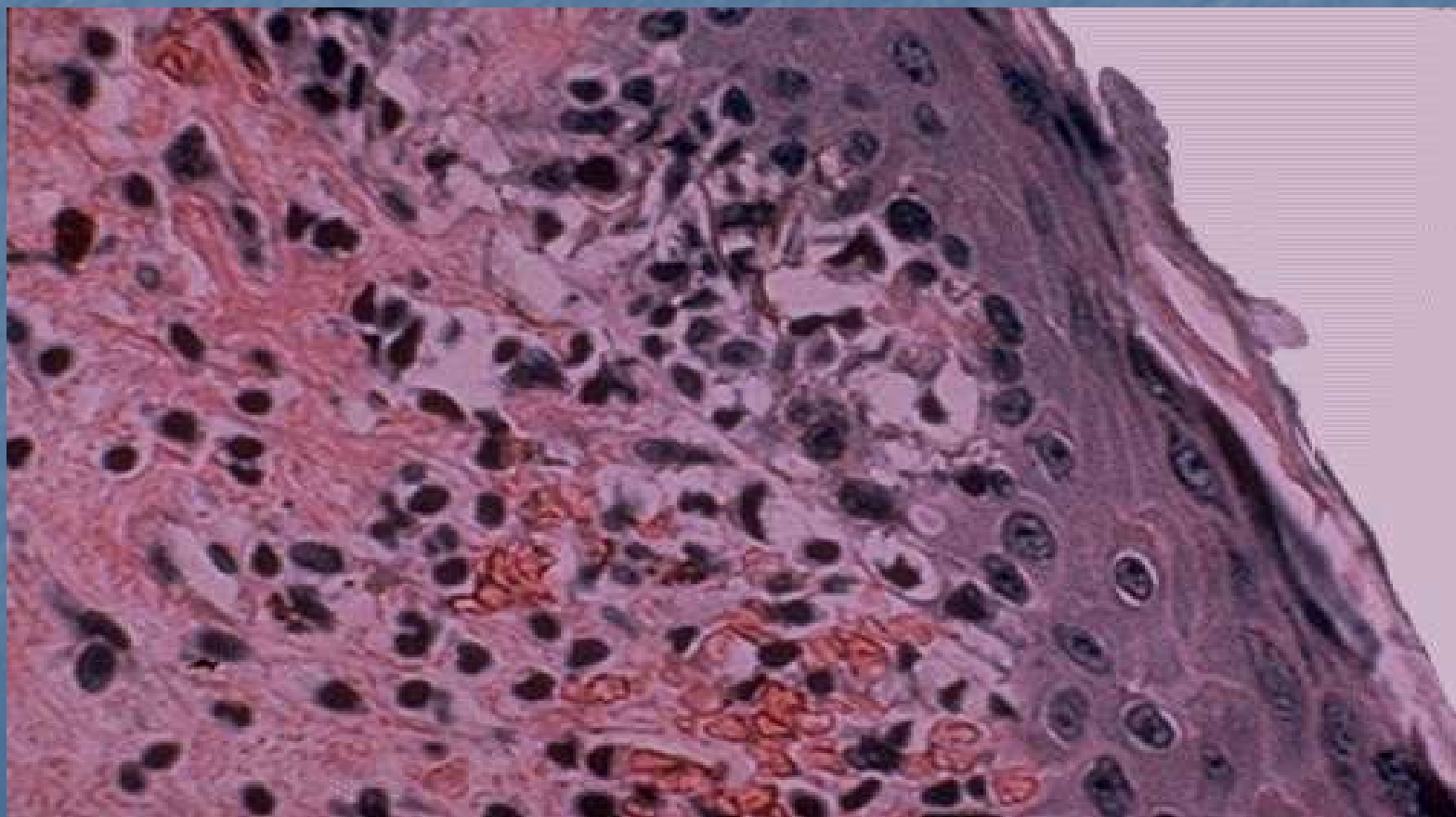
Обикновено мезангеалната клас II и мембранозната клас V нефропатии имат по-добре протичане от пролиферативния гломерулонефрит /Клас III и IV/.

Степента на гломерулните и интерстициални цикатрикси са с по-добър прогностичен белег от интензитета на остро възпаление.

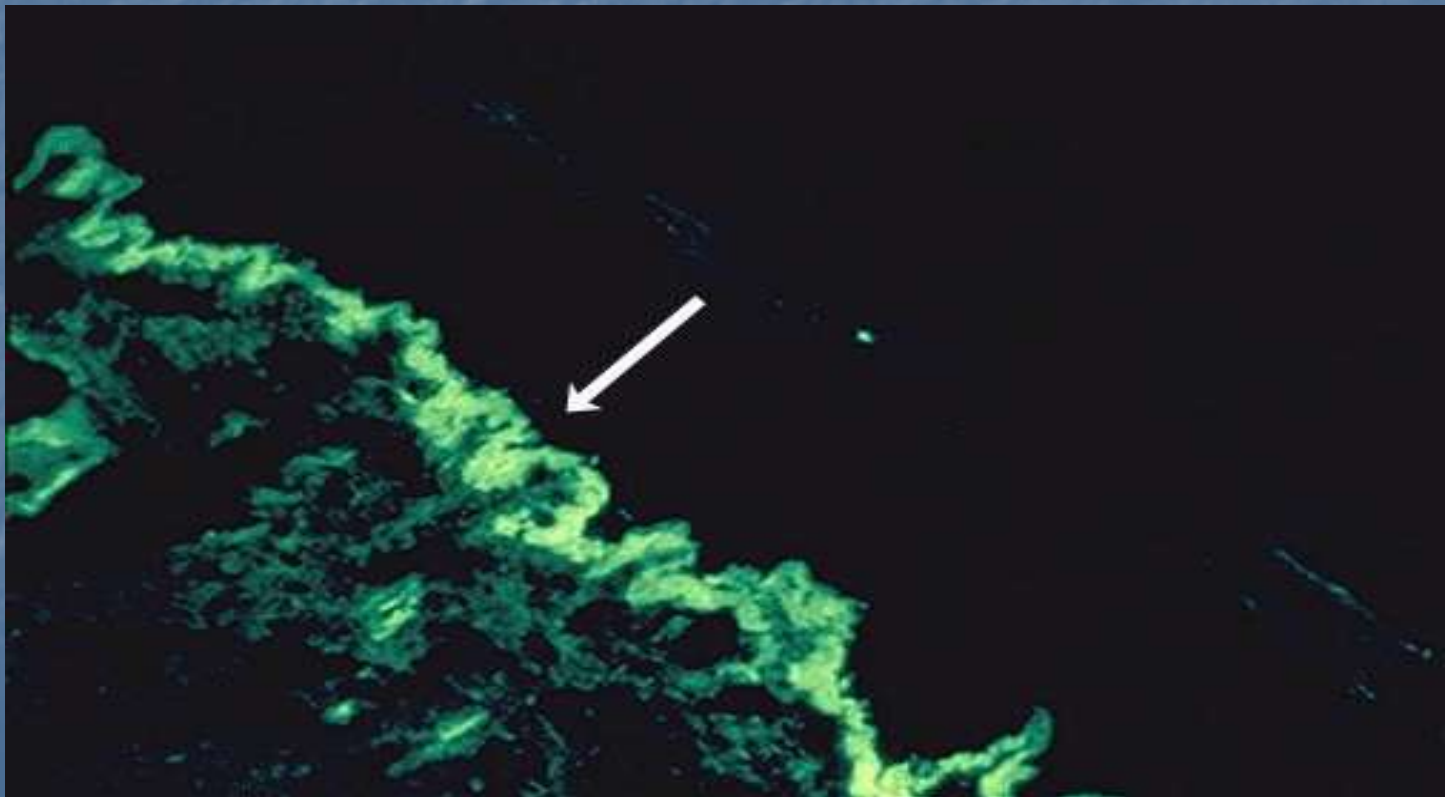
Този
пеперудо-
подобен
обрив при
младо
момиче е
типичен за
SLE (or DLE),
като се
влошава при
слънчеви
бани.



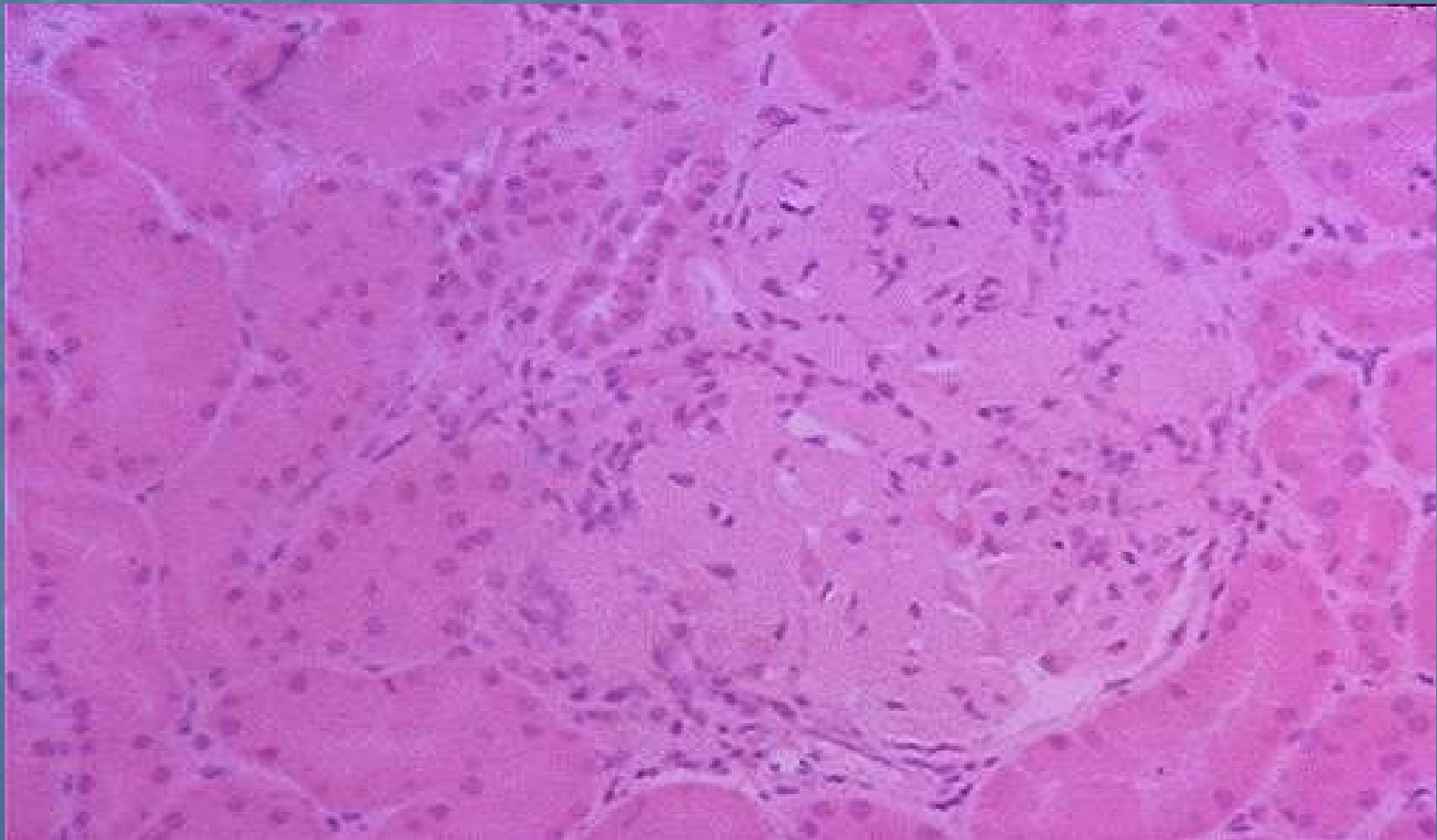
Кожна биопсия от обрива показва коликвационна некроза на базалния слой и на дермо-епидермалната граница, съчетана с хронични възпалителни инфилтрати, често периваскуларно разположени, екстравазация на еритроцити /пурпура/, който води до визуализиране на обрива.



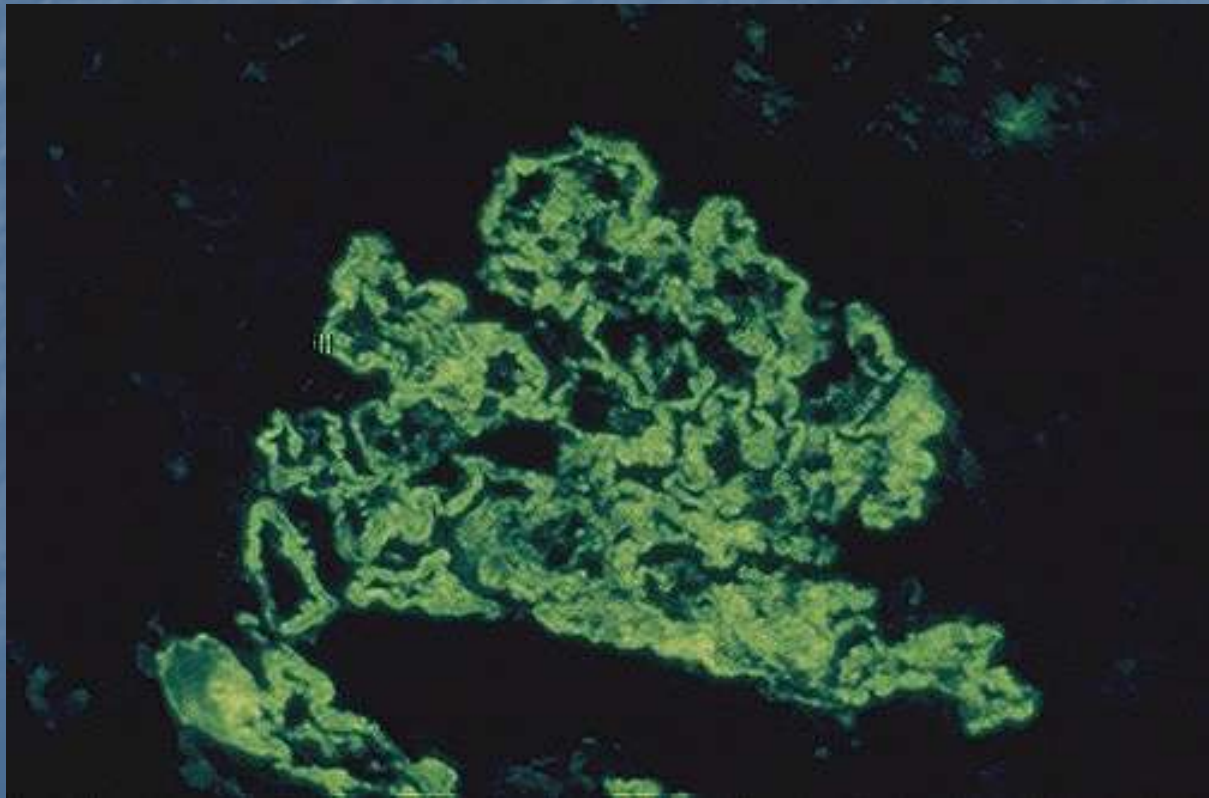
Имунофлуоресценция на кожата с антитяло срещу IgG демонстрира лентовидни депозити на имунни комплекси, оцветени светлозелено и разположени на дермо-епидермалната връзка. При SLE тези депозити се намират и в незасегнатата от обрива кожа, докато при DLE тези депозити се намират само при засегнатата от обрива кожа.



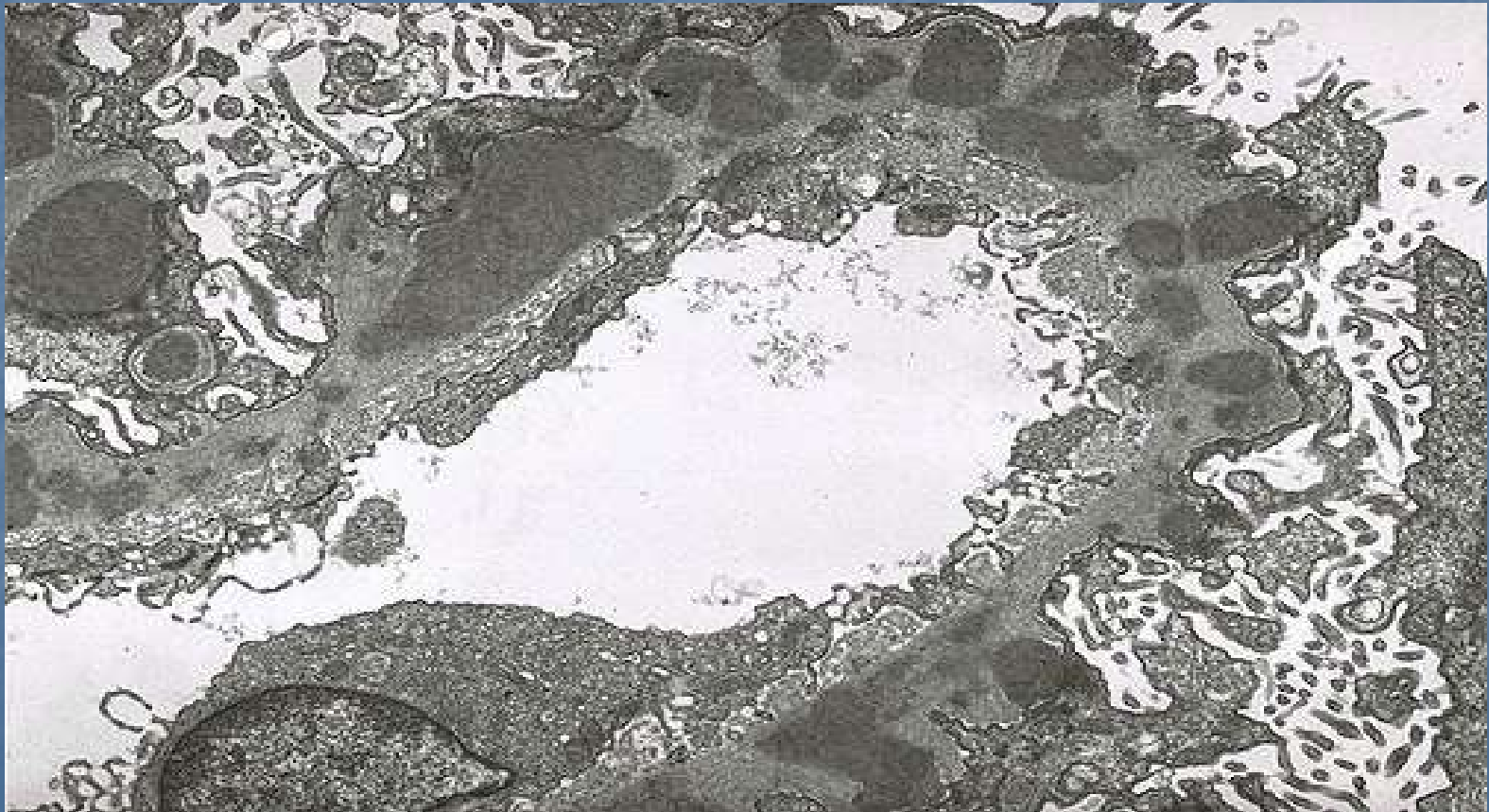
Бъбречна биопсия с HE оцветяване,
светлинномикроскопски демонстрира гломерул с
подчертано задебелени капилярни бримки,
последствие от отлаганията на имунни комплекси.



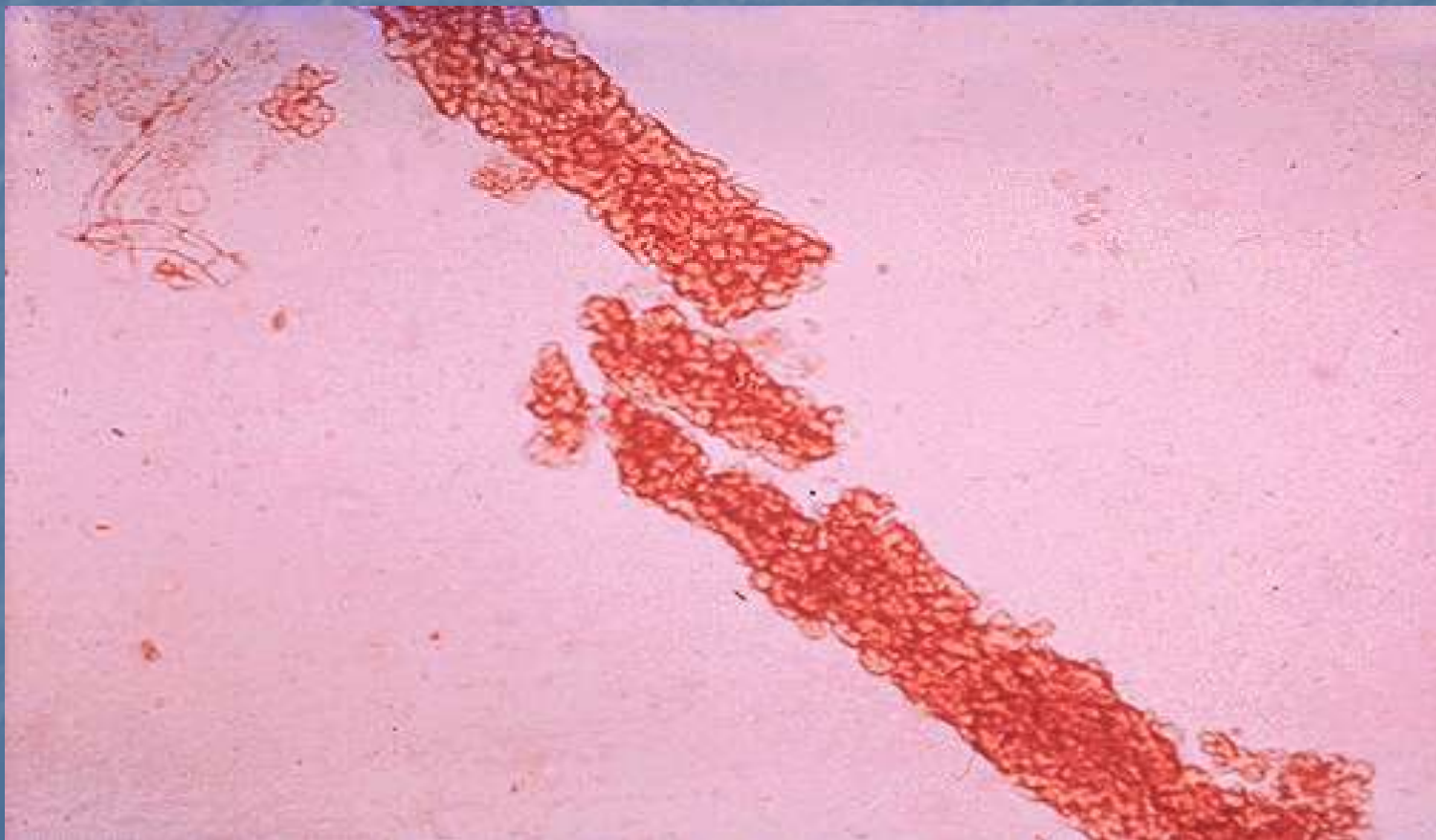
Бъбречна биопсия, имунофлуоресцентно оцветяване с антитяло срещу C1q компонента на комплемента демонстрира изразена грануларна светлозелена флуоресценция по хода на гломерулните капилярни бримки.



Електронно-микроскопски се демонстрира задебеляване на гломерулните капилярни бримки поради пръснати електронно-плътни депозити.



В урината на пациенти със SLE често се намират еритроцитни цилиндри.



Фокален (огнищен)гломерулонефрит.

Само някои от гломерулите са засегнати и възпалението често се ограничава в част от гломерула.

ДД с фокалната и сегментната гломерулосклероза (невъзпалителни лезии при нефротичния синдром, гломерулите в по-голямата си част са нормоцелуларни, въпреки наличието на хиалиноза в някои гломерули).

Фокален ГН може да бъде предизвикан при многобройни състояния:

IgA – нефропатия – засяга само бъбрека.

Henoch-Schonlein пурпура – системно заболяване.

Той е най-честата форма на бъбречно увреждане.

ФГН може да бъде само една от многобройните

картини на бъбречно увреждане при SLE .

IgA-Nephropathy (Berger disease)

честа форма на фокален ГН, който заслужава специално внимание.

Макар, че отначало заболяването бе описано с помощта на имунофлуоресцентните микроскопски проучвания, по-късно стана ясно, че IgA нефропатията е най-честата форма на първичен ГН в отделни части на света.

Във Франция, Италия, Австрия, Япония и Сингапур IgA нефропатията наброява над 20% от случаите с първични гломерулонефрити при възрастни, а в САЩ 3-10%.

Патогенеза: Не е напълно проучена, но многобройни разкрития разкриват ролята на имунни комплекси.

Циркулиращи IgA , съдържащи имунни комплекси се идентифицират при възрастни пациенти с IgA нефропатия.

В 70% от пациентите се установяват агрегати от IgA и фибронектин 3 g IgA автоантитела към ядрени антигени и гломерулни съставки.

Съобщава се и за съчетаване на IgA нефропатия с хронични чернодробни заболявания, при които способността на черния дроб да метаболизира циркулиращите имунни комплекси е нарушена.

Възможно е включване на вирусни, бактериални и хранителни антигени в патогенезата, за което свидетелстват:

хематурия след респираторни инфекции
и съчетание с глутеинова ентеропатия.

Генетично предразположение също може да играе роля при някои пациенти - генетичен или придобит дефект на синтеза на IgA. Нормално полимерната форма се разрушава в черния дроб. Абнормно синтезиране на IgA от лигавиците .

Патология. IgA нефропатията е мезангиална пролиферативна лезия, изразяваща се с мезангиална клетъчна пролиферация и разширяване на матрикса, което е единствена или преобладаваща светлинно-микроскопска находка при много от случаите.

Засягането е обикновено фокално, но може да бъде и дифузно. При повечето деца и възрастни с умерено изразено заболяване пролиферацията на мезангиални клетки е умерена и е съчетана с проминиране на мезангиалната строма.

При пациенти, предопределени да завършат с бъбречна недостатъчност често се откриват сегментни некрози на гломерулните телца, полулуния и сраствания. В тези случаи хиалинният материал, представляващ имуноен депозит може да се види в мезангиума.

Ултраструктурното изследване потвърждава мезангиалния целуларитет и повишаване на мезангиалния матрикс + различно количество грануларен електронно-плътен депозит локализирани главно в мезангиума. Тези отлагания се откриват локализирани непосредствено под парамезангиалната базална мембрана която изпъква.

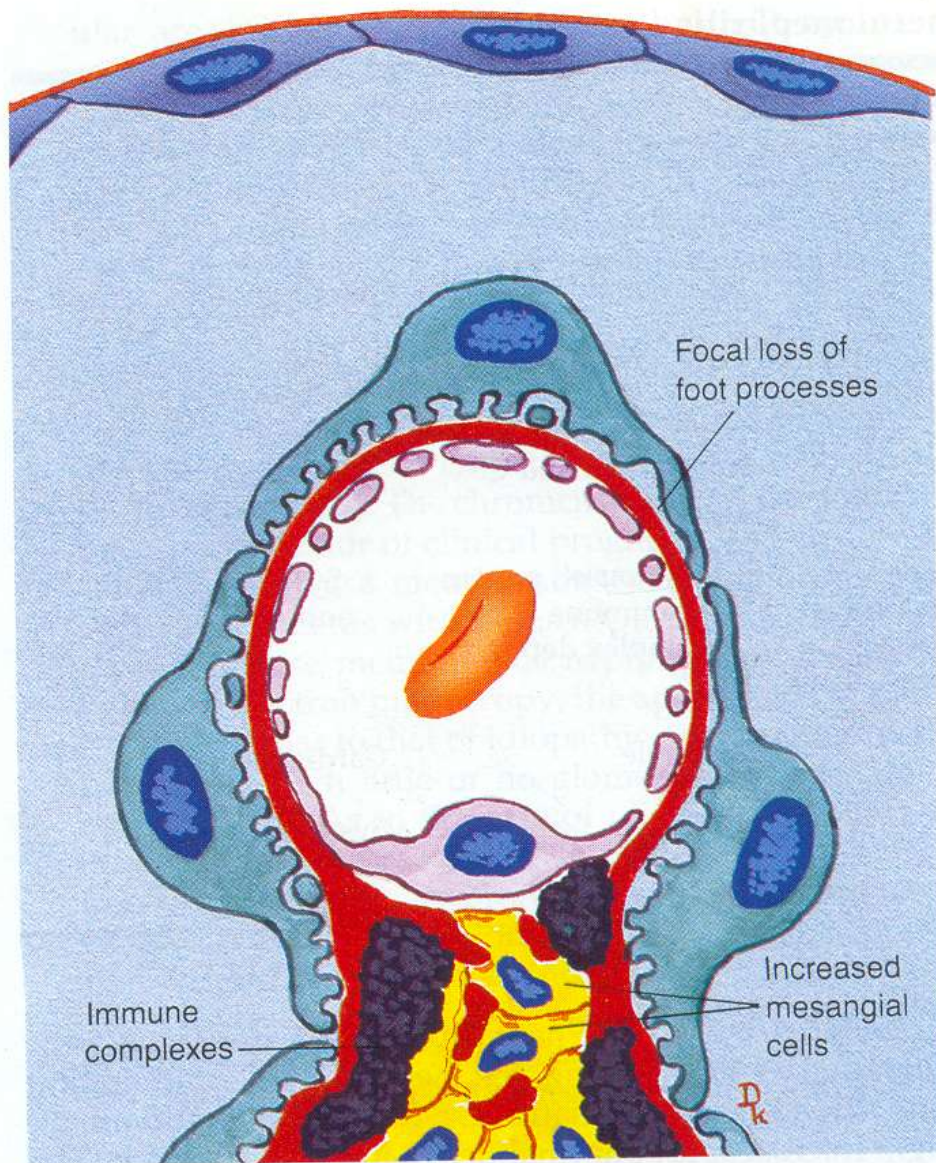


FIGURE 16-42

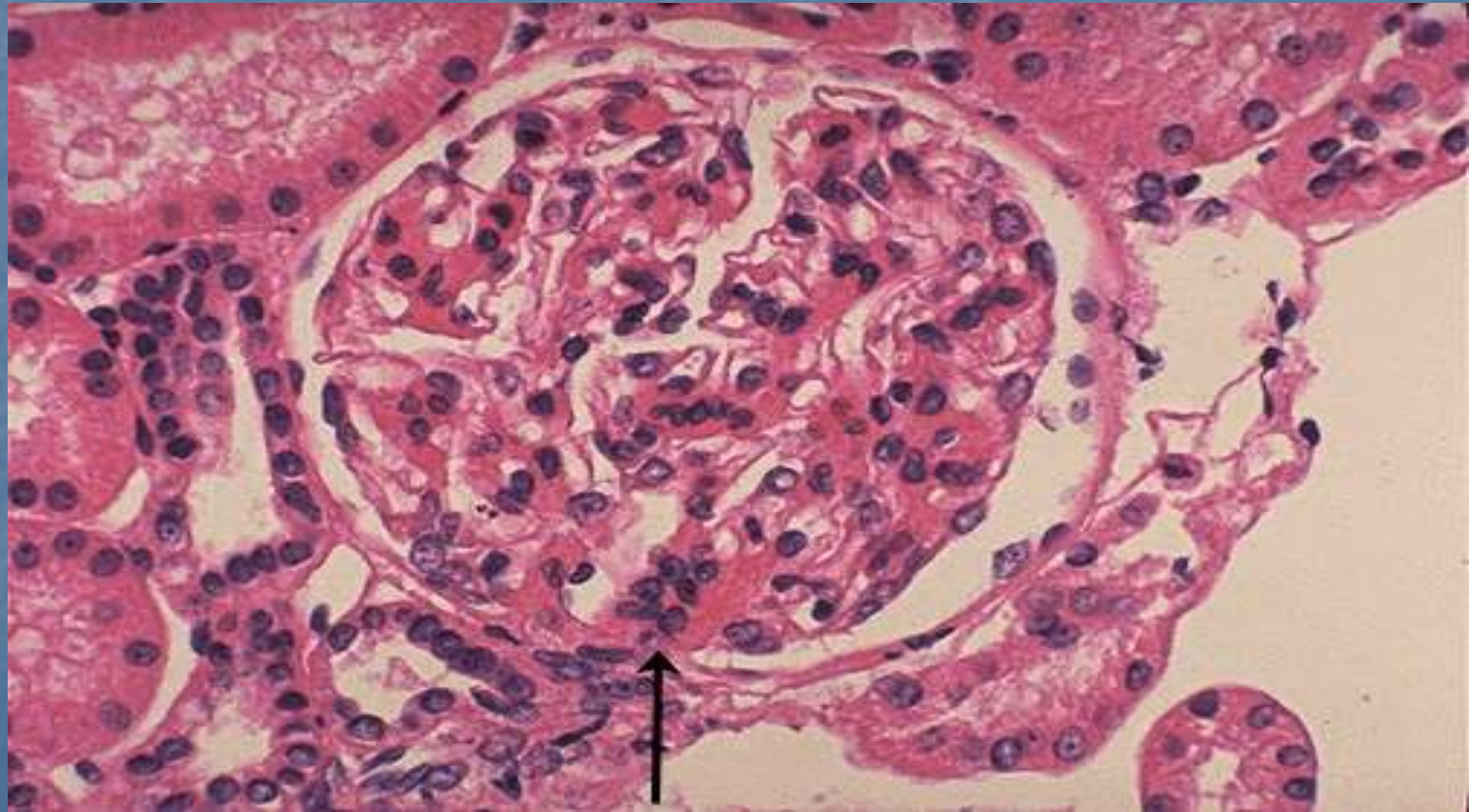
IgA nephropathy. Significant accumulation of IgA is seen in the stalk, most commonly between the mesangial cells and the basement membrane. The disease is associated with a variable inflammatory reaction.

Имунофлуоресцентната микроскопия е най-важна в диагнозата на IgA нефропатията, като демонстрира мезангиален депозит на IgA, обикновено придружен от C3 , а понякога от IgG, IgM, IgA в капилярните стени и в добавка към мезангиума, които може да са налице при по-тежки случаи, което е показател за по-лоша прогноза.

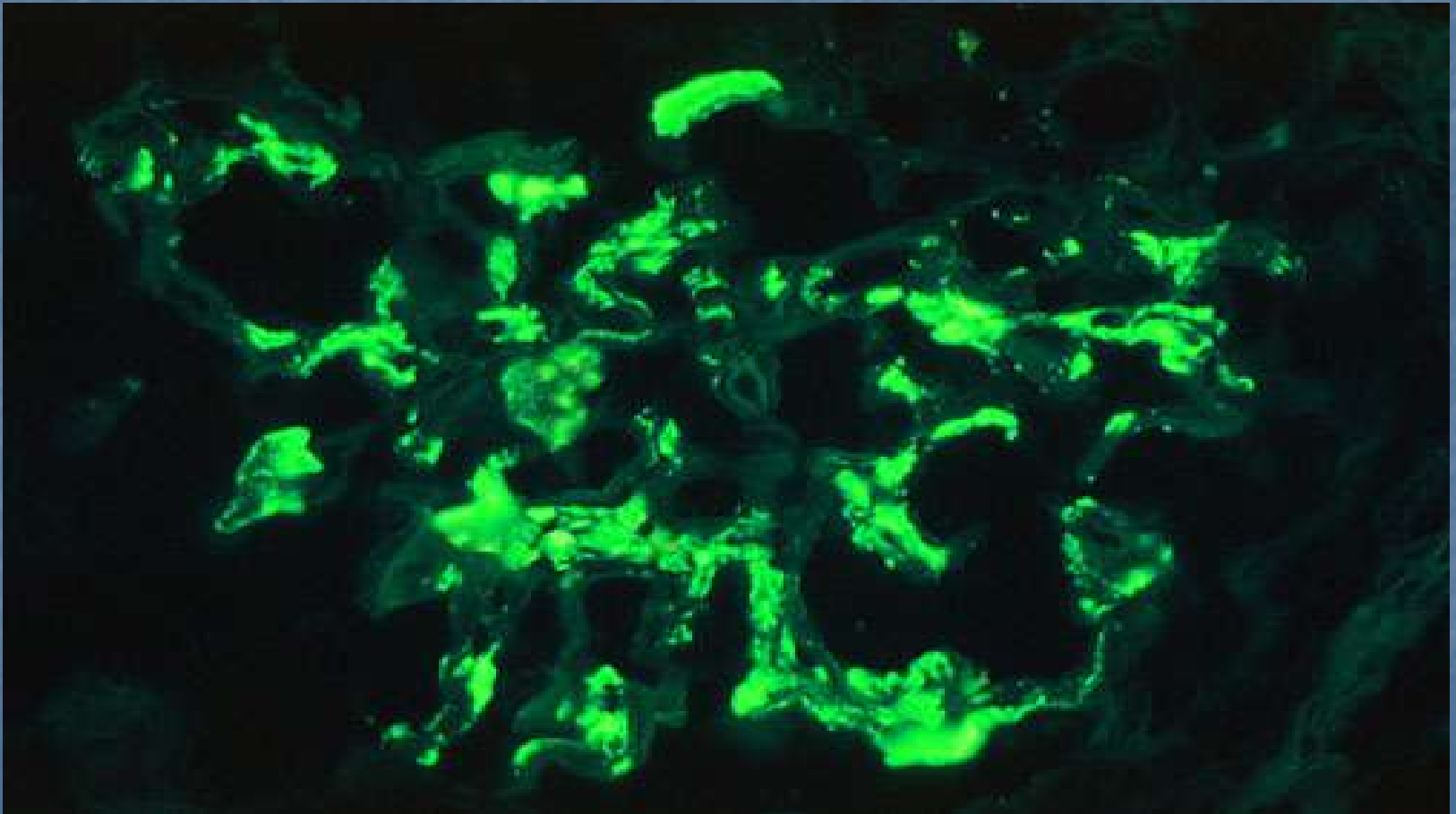
Клинични прояви

IgA нефропатията е най-честа при млади мъже пик 15-30 г. и обикновено се представя с макро- или микроскопска хематурия. Умерената до тежка протеинурия не е честа и говори за по-интензивно гломерулно увреждане и неблагоприятна прогноза. Макар, че се смята за доброкачествено протичащо заболяване, днес е ясно, че около 20% от пациентите стигат до терминална бъбречна недостатъчност.

IgA е отложен главно в мезангиума, което увеличава мезангиалния целуларитет, показано чрез стрелка.



Имунофлуоресцентно се демонстрира чрез антитяло срещу IgA, като отлагането е мезангиално.



Henoch-Schonlein Purpura

Изглежда съществува тясна зависимост между IgA нефропатията и бъбречните увреждания при Henoch-Schonlein purpura.

Предполага се, че тези две състояния обикновено представляват срещуположните полюси на едно заболяване.

Засягането на гломерулите при Henoch-Schonlein purpura, което не е очевидно при всички случаи, обикновено се представя като тежка или микроскопска хематурия подобно на IgA нефропатия.

При двете заболявания гломерулите съдържат грануларен мезангиален депозит от IgA заедно с C3 и понякога IgG, IgM, по рядко C1q или C4.

Електронно-микроскопски също се разкрива подобна картина на отлагане на имунните комплекси.

Светлинно-микроскопски – мезангиално-пролиферативни лезии както при IgA.

Освен това двете лезии са фокални и сегментирани, макар че тежките лезии са с изразен хиперцелуларитет, некроза и полулуния са по-чести при Henoch-Schonlein purpura.

Двете заболявания обикновено могат да се разграничат клинично. Докато IgA засяга само бъбреците, Henoch-Schonlein purpura-та е системно заболяване, често при деца. Представя се като пурпура на долните крайници, артрит и коликообразна абдоминална болка.

Гломерулонефрит, съчетан с бактериален ендокардит

В предантибиотичната ера, 75% от подострите бактериални ендокардити се съчетават с гломерулонефрит.

Днес /от 1970 – 8% фокален/; 14% дифузен (от фатално завършилите аутопсии). Най-чести са когато причинителят е *Staph.aureus*.

В ранните фази лезиите са ексудативни (в острата фаза) с инфилтрация от неутрофили в гломерула както и пролиферация на ендотелни и мезангиални клетки. Дифузните лезии често са неразличими от тези на постстрептококовите ГН.

Гломерулонефритът при подостър бактериален ендокардит се дължи на отлагането на имунни комплекси – имуноглобулин - IgG, IgM, понякога IgA и компоненти на комплемента C3, C1q едновременно в периферните гломерулни капиляри и мезангиума.

Ултраструктурно депозитът е субепителен и често се съчетава с отлагане интрамембранозно, в мезангиума и понякога субендотелно.

Клиничното протичане на ГН при SBE често следва това на самия ендокардит. След отстраняване на инфекциозните причинители обикновено настъпва възстановяване на бъбречната функция .

Полулунен (бързопрогресиращ) гломерулонефрит.

Полулунният гломерулонефрит е зловеща морфологична картина, при която голяма част от гломерулите са оградени от натрупани клетки в Баумановото пространство.

Полулунията са израз на фулминантно гломерулно увреждане и винаги остават тежки остатъчни сраствания.

Клинично повечето пациенти с голям брой полулуния търпят бързо и прогресивно спадане на бъбречната функция.

Необратима бъбречна недостатъчност с тежка олигурия или анурия се наблюдава след седмица, освен ако се приложи адекватна терапия.

Патогенеза.

Натрупването на фибрин в Баумановата капсула е важно за формирането на гломерулните полулуния. Фибринът може да бъде демонстриран чрез имунофлуоресценция.

Третирането с антикоагуланти предпазва от натрупването на фибрин и формирането на полулуния при експериментални форми на полулунен гломерулонефрит. Фибринът и други плазмени протеини, които могат да бъдат важни при формиране на полулуния, проникват в баумановото пространство през пролуки на възпалените гломерулни капиляри. От тази гледна точка полулунията често се съчетават с полета на сегментни некрози в гломерулите.

Фибринът и фибриновите продукти могат да служат като стимули за миграция на макрофаги в гломерулите, така макрофагите заедно с пролифериращите висцерални и париетални епителни клетки и различен брой инфилтриращи сегментоядрени клетки съставляват клетъчния компонент на острите “целуларни” полулуния.

При старите “фиброцелуларни” или фиброепителни полулуния много от клетките имат вид на фибробласти светлинно и ел.микроскопски.

Идиопатичният полулунен гломерулонефрит е диагноза, която се поставя чрез изключване, когато няма доказателства за локализирани имунни комплекси или васкулит. Двете условия се съчетават с редки или липсващи имунни депозити чрез имуноморфологично или Е.М. изследване.

Освен това много пациенти с идиопатичен, беден на имунни комплекси полулунен гломерулонефрит имат циркулиращи антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA), които представляват клас от автоантитела, съчетан с различни форми на васкулит, включително Wegener-ова грануломатоза и микроскопска форма на периартериитис нодоза.

Понякога при пациенти след стрептококов фарингит се наблюдава бърз, прогресивен курс на гломерулонефрит и бъбречната биопсия показва полулунен ГН.

Промени типични за постстрептококовия ГН се намират ЕМ и имунофлуоресцентно.

Други специфични първични гломерулни и системни заболявания, които могат да предизвикат полулунен гломерулонефрит са мембранопролиферативния гломерулонефрит, IgA нефропатия, Henoch-Schonlein purpura, системен артериит на малките съдове и SLE.

Патология.

Макар, че полулунието е неспецифична морфологична лезия, то винаги е компликация от тежко гломерулно заболяване .

Полулунията са различно големи: от групи от клетки изпълващи само сегмент от баумановата капсула до циркумферентни маси от клетки които изцяло заобикалят гломерула.

Те еволюират от целуларни до фиброцелуларни форми и евентуално до цикатрикси, наблюдавани във фиброзните полулуния. Клетките в целуларните полулуния се простират от източени до овоидни и често са примесени с неутрофили и фибрин. Митотичните фигури често се наблюдават, рядко се намират многоядрени гигантски клетки.

За няколко седмици се извършва организация в полулунията и съединително-тъканния матрикс оцветяващ се със сребро е примесен с клетките.

Евентуално сегментните полулуния започват да се инкорпорират в баумановата капсула като сегментна фибозна яка или в гломерула като сегментен гломерулен цикатрикс.

Кръговите полулуния имат за резултат глобално сраснал гломерул. Има често прекъсвания в Баумановата капсула в покъсен стадий.

Гломерулите са по дефиниция възпалени при полулуния гломерулонефрит.

Така, при идиопатичната форма на заболяването и при формата, съчетана с васкулит, клетъчната пролиферация в гломерулите може да бъде сегментна и тази част може да изглежда колабирала.

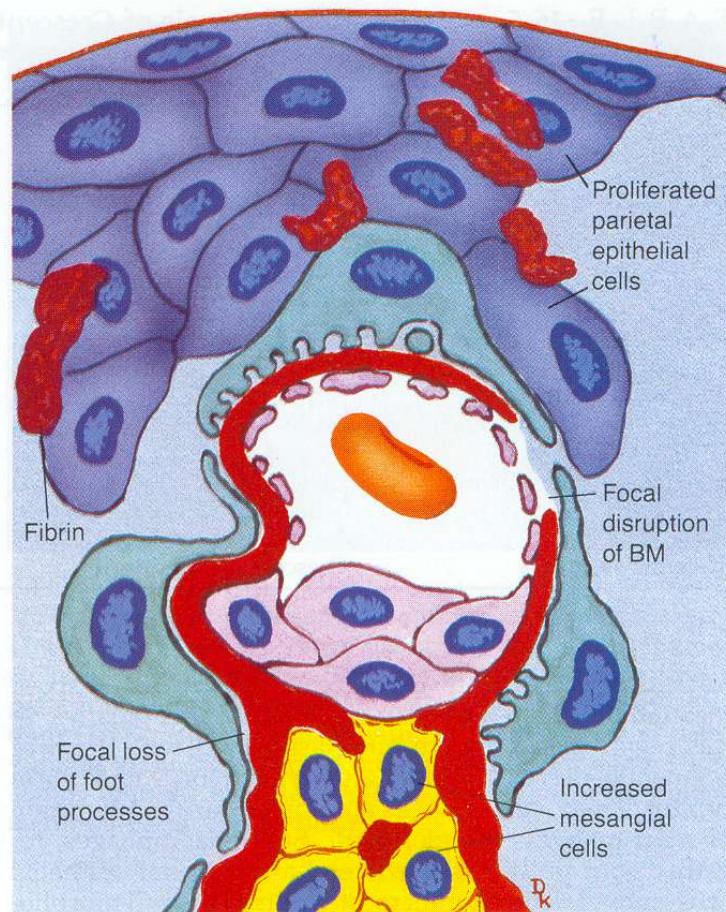
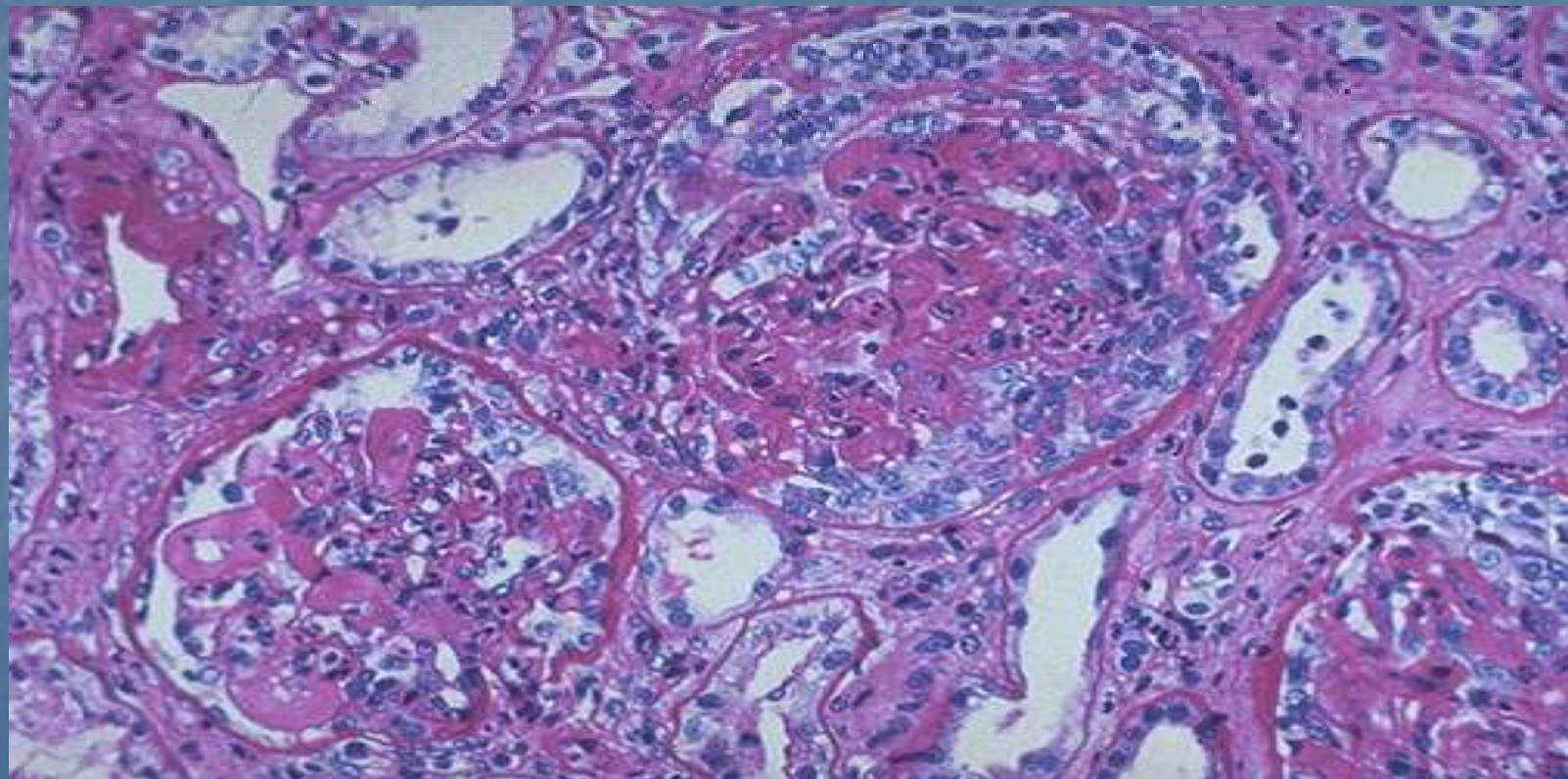


FIGURE 16-45

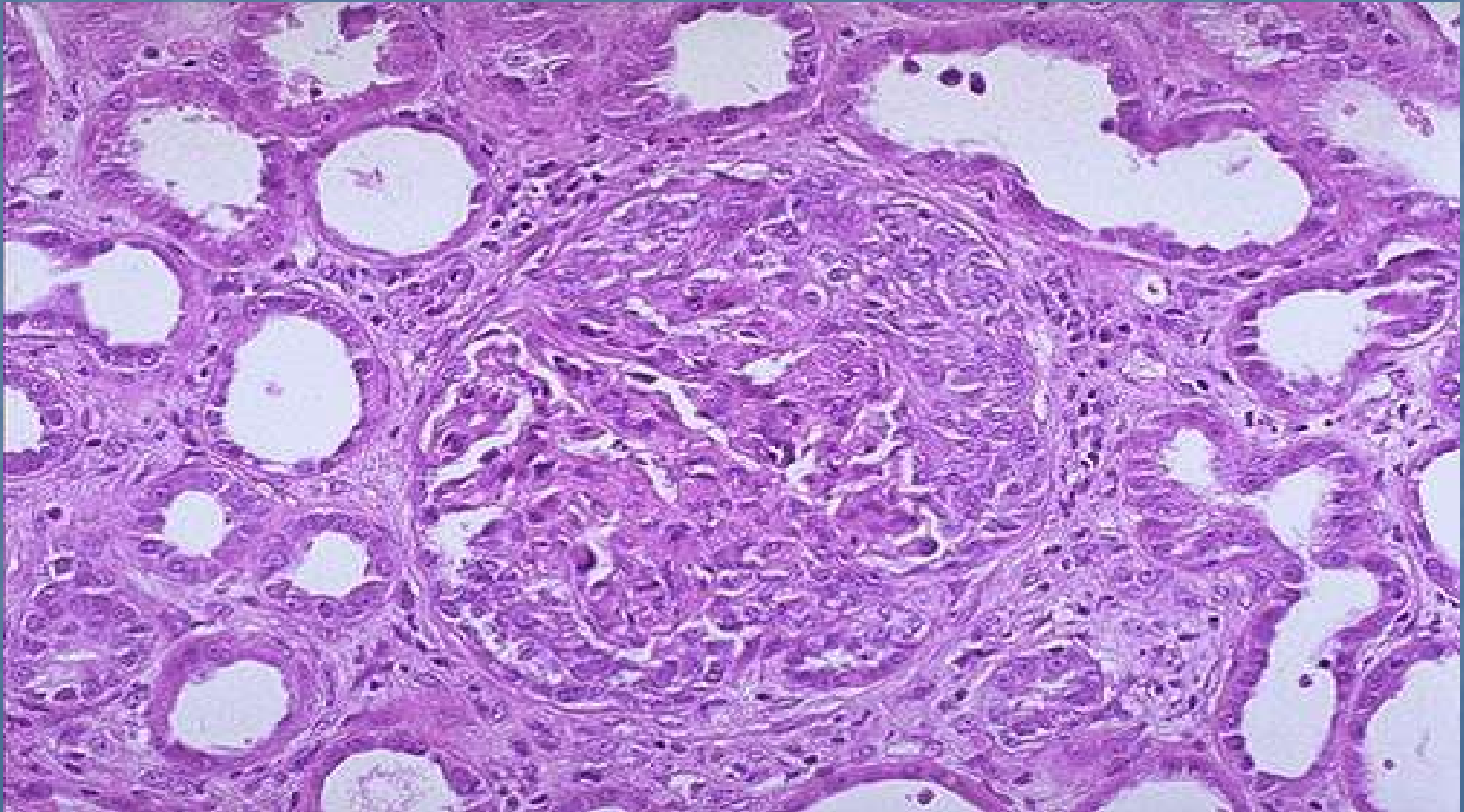
Crescentic (rapidly progressive) glomerulonephritis. This severe variety of glomerulonephritis shows not only changes in the glomerular tuft but also conspicuous proliferation of capsular epithelial cells, which together with visceral epithelial cells and macrophages that have entered the glomerulus form cellular "crescents." Fibrin is also a significant component of many active cellular crescents. Focal disruption of the peripheral capillary basement membrane (see Fig. 16-29B) may result in red blood cells entering Bowman's space and is manifest clinically as hematuria. Crescentic glomerulonephritis is not a specific diagnostic entity but describes the morphologic counterpart of a highly active disease, which may have one of a number of etiologies as listed in Table 16-5.

Болест	Светлинна микроскопия	Електронна микроскопия	Имунофлуоресценция
Идиопатичен, имунно-беден полулунен ГН	Полулуния и клетъчни пролиферации като туфи	Негативна	Негативна
Болест на антигломеруло базално-мамбранни антитета	Полулуния и туфи сегментни клетъчни пролиферации	Негативна	Линеарно отлагане на IgG и C3
Постстрептококов ГН	Полулуния, клетъчни пролиферации и ексудативни промени	Интракапилярни депозити, субепителни "гърбици"	Периферно, грануларно отлагане на IgG и C3
Мембранопротропна ГН	Полулуния, лобуларна дисторзия на туйките, мезангиална клетъчна интерпозиция	Субендотелни депозити, мезангиална интерпозиция	Периферно, грануларно отлагане на C3, properdin
IgA нефропатия /Henoch-Schonlein пурпура	Полулуния и клетъчни пролиферации като туфи	Мезангиални депозити	Мезангиално отлагане на IgA, вариабилно на C3, IgG IgM
Системен lupus erythematosus	Полулуния, задебелени базални мембрани тип "телени бримки" хематоксилинови телца	Субендотелни и мезангиални депозити, тип "пръстови отпечатьци", перитубулни депозити	периферно и мезангиално отлагане на IgG, IgA, IgM, C3, C4, Clq

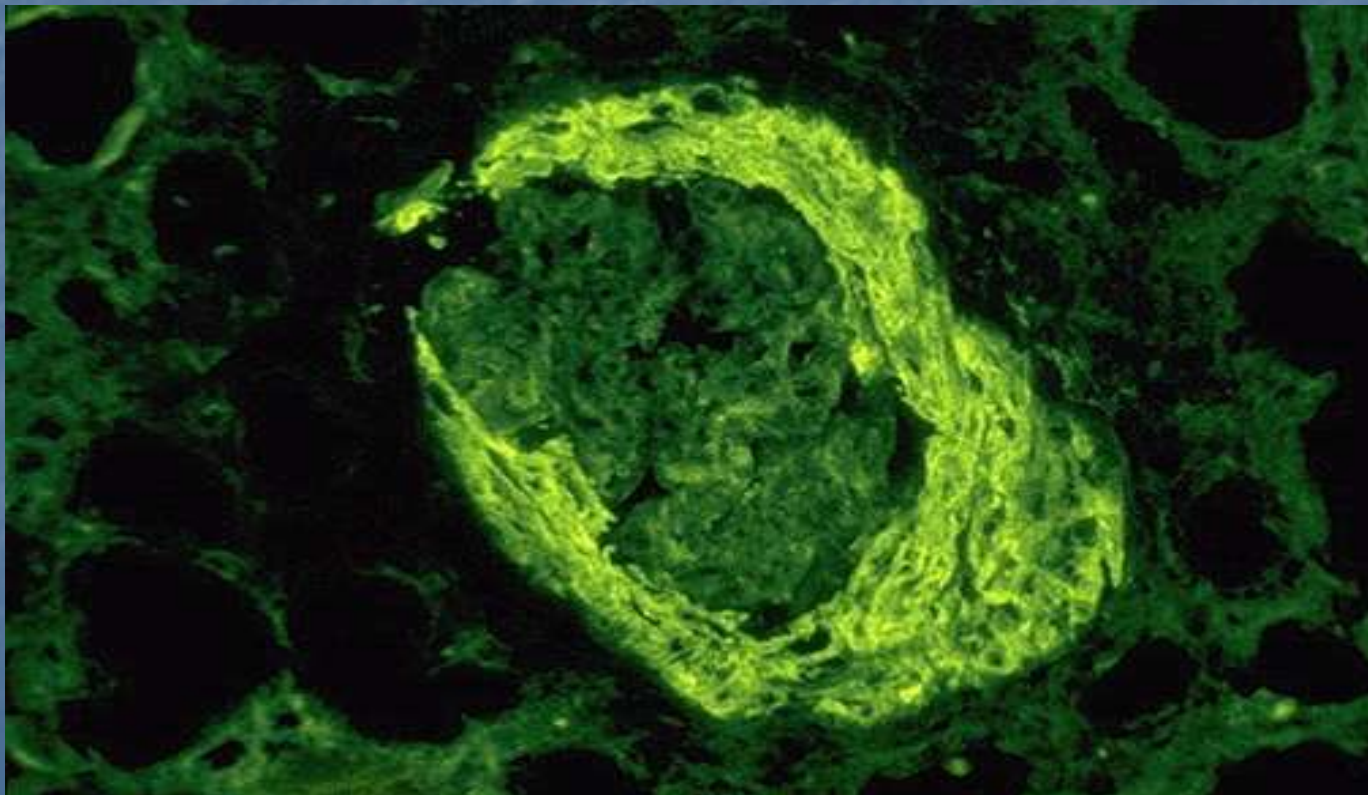
Гломерулни полулуния, съставени от пролифериращи епителни клетки. В този случай пациентът е със SLE. Долу вляво гломерулните капилярни бримки са подчертано задебелени, т.нар. лезии тип “телена бримка”.



Друг гломерул с епително полулуние, което смачква гломерулните капилярни бримки от всички страни. Полулуният ГН може да бъде част от синдрома на Goodpasture.



Имунофлуоресцентно се демонстрира антитяло спрямо фибриноген. При бързо прогресираща ГН, гломерулното увреждане е тежко, понеже фибриногенът изтича през некротичните капилярни бримки и се натрупва в Bowman-овото пространство, което индуцира епителна пролиферация и води до формиране на полулуние.



Болест на антигломерулобазалномембралните антитела .

Рядко състояние, при което бъбречното заболяване е медирано чрез автоантитела, насочени срещу компонентите на гломерулната базална мембрана.

Мястото на антигените върху базалните мембрани срещу които са насочени антитела са локализиранни на неколагенните места на тип IV колаген.

Антителата, специфични за тези места изглежда са еднакви при всички пациенти с това заболяване.

Тази имунна атака има за резултат **бързо прогресиращ полулунен гломерулонефрит** - 90% от пациентите са мъже, със средна възраст 30 години в началото на болестта. Поради кръстосана реакция с антителата на алвеоларните базални мембрани, много от пациентите страдат от рекурентни белодробни хеморагии , понякога доста тежки и животозастрашаващи.

Когато са засегнати едновременно белите дробове и бъбреците се използва названието “синдром на Goodpasture”.

Клиничният спектър на антигломеруларна антителна болест включва пациенти със симптоми на гломерулонефрит с или без доказателства за белодробни хеморагии.

Патология.

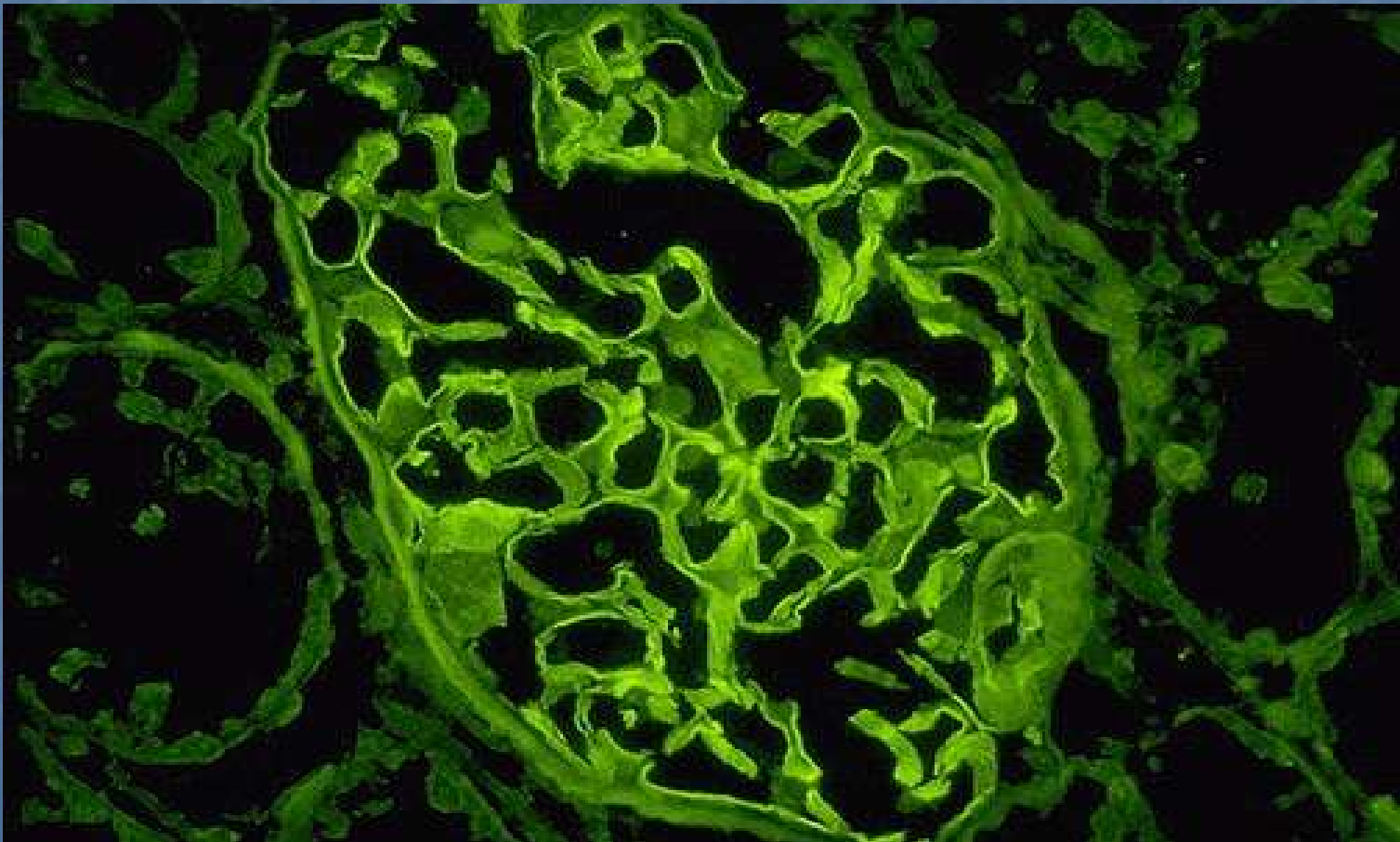
Диагнозата почива върху доказването чрез имунофлуоресцентен микроскоп на линеарен депозит от IgG и C3 в гломерулните капилярни бримки.

Линеарният депозит от IgG не е напълно специфичен и може да бъде видян отчасти при диабетната нефропатия, но тогава линеарният депозит не представлява специфична имунна реакция, като съдържа и албумин и фибриноген.

Диагнозата на анти-гломерулобазално-мембранна антителна болест може да бъде потвърдена чрез демонстриране на реактивността на серума на пациентите с нормалната човешка гломерулна базална мембрана или с глобуларния компонент на тип IV колаген.

Няма светлинна или Е.М. находка специфична за това заболяване.

Имунофлуоресцентно се вижда, че при антитяло срещу IgG имаме дифузно, гладко и линейно подреждане, характерно за синдрома на Goodpasture.



Клинични прояви:

Значителна част от пациентите реагират на имunosупресивна терапия и плазмена смяна/плазмафереза/ с повлияване на бъбречната функция и контрол на белодробните кръвоизливи. Такива ефекти се наблюдават най-често когато заболяването е в ранна фаза с ограничен брой от полулуния и без тежка бъбречна недостатъчност. Антителата могат да се докажат средно след 2 мес. с индиректна имунофлуоресценция /срещу нормален човешки бъбрек/ и 3-4 месеца чрез по-чувствителния ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA) и така по-нататъшната прогресия към терминална бъбречна недостатъчност не е честа, главно за тези, които в началото още отговарят на терапията.

Бъбречната трансплантация често е успешна с малък риск за загубване на функцията на трансплантата от рекурентен ГН особено, ако трансплантацията е извършена преди антителата да станат ниски или да изчезнат.

Отлагането на антитела може да се види имунофлуоресцентно при биопсии от присаден бъбрек.