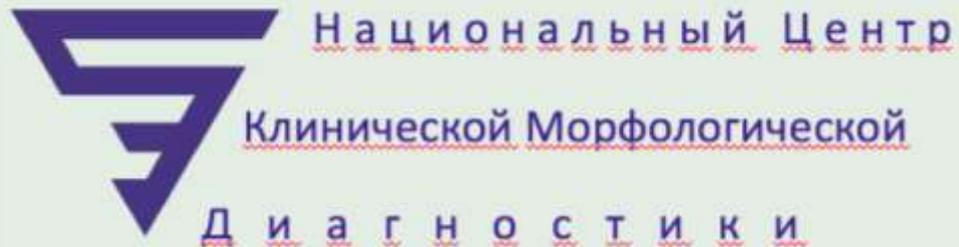


Гистопатология нефротического синдрома

Воробьева О.А.



Санкт-Петербург



Развернутый
нефротический
синдром

СПБ ≥ 3 г/сут
Отеки
 \downarrow ОБ
 \downarrow Альбумин
 \uparrow ХС

+/-

АГ
Азотемия
Гематурия

- Диффузные подоцитопатии (БМИ \rightarrow ФСГС)
 - «идиопатические»
 - генетические (>50 мутаций)
 - лекарственные
 - вирусные
- Мембранозные нефропатии
 - первичные
 - вторичные
 - LN-V
- AL-амилоидоз
- Другие MGRS
(MIDD, LCPT, BJCN, IgG-MIGN, Cryo-GN, Fibr-GN, IT-GP)
- СКВ, другие АИЗ
- Другие варианты амилоидоза
(AA-Am, генетические формы)
- Патология системы комплемента
(DDD, С3-гломерулонефрит, МПГН)
- Хронические антигенемии с вторичным ГН
(HBV, HCV, БЭ)
- Генетическая патология: ГБМ (Coll-IV/III); энзимопатии
- Сахарный диабет, метаболический синдром
- IgA-нефропатия



Группа нефропатий с широким диапазоном проявлений



IgA-нефропатия

Lupus-нефрит

Хронические антигенемии (HCV, HBV)

C3-гломерулопатии

ANCA- и/или AGBM- нефриты

MGRS

Амилоидоз (AA, TTR и др.)

ГБМ (Coll-IV/III)

Энзимопатии

АГ, ТМА, СД, метаболический синдром

Другие нефропатии



Нефротический синдром

Нефритический синдром

Подоцитопатии
(БМИ → ФСГС)

Мембранозные
нефропатии

AL-амилоидоз

IgA-нефропатия

Lipus-нефрит

Хронические антигенемии (HCV, HBV)

C3-гломерулопатии

ANCA- и/или AGBM- нефриты

MGRS

Амилоидоз (AA, TTR и др.)

Патология ГБМ (Coll-IV/III)

АГ, ТМА, СД, метаболический синдром

Энзимопатии

Другие нефропатии

**Нефротический синдром = диффузная подоцитопатия:
изолированная либо сопровождающая/осложняющая течение основного поражения**



НефроТический синдром

Детский возраст

**БМИ
ФСГС**

**Юношеский и
молодой возраст**

**ФСГС
МН
БМИ**

Средний возраст

**МН
ФСГС
БМИ
(!) AL-амилоидоз**

**Пожилой и
старческий возраст**

**AL-амилоидоз
МН
БМИ
ФСГС**



БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

(подоцитопатия)

«Идиопатическая»
подоцитопатия

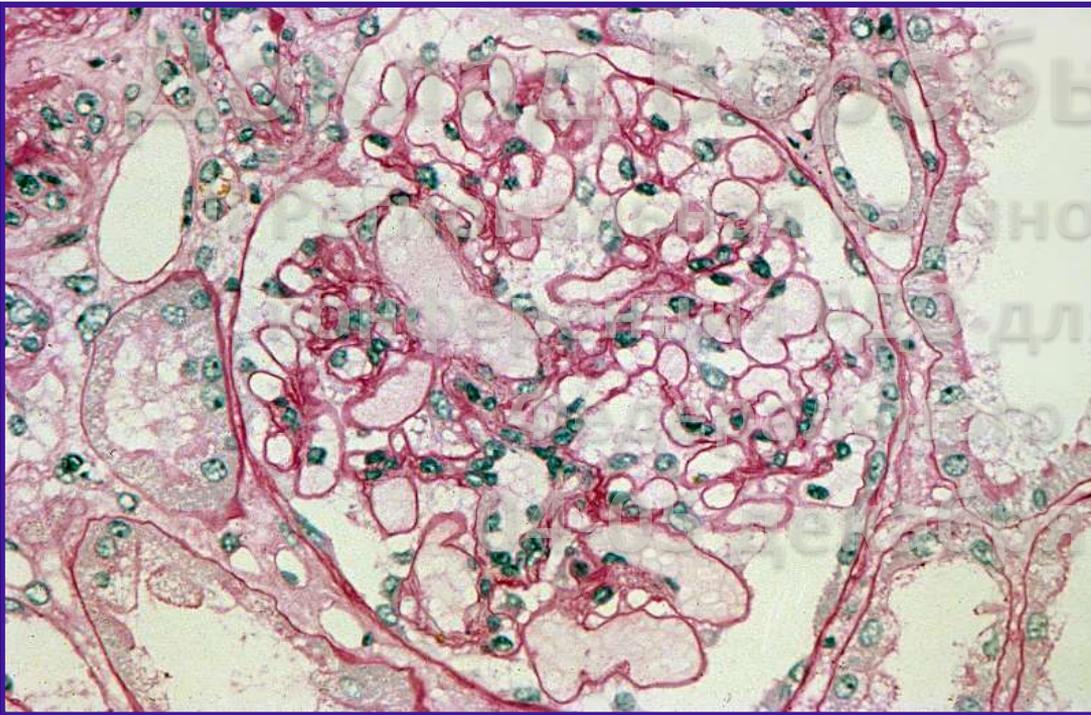
- Утрата подоцитами негативного (анионного) заряда;
- Циркулирующие патологические субстанции (гипотеза): *IL-13?*, *SuPAR?*, *CLC1?*, *ANGPTL4?*, *B7-1 (CD80)?*

Вторичная
подоцитопатия

- Лекарственные препараты
- ЛПЗ (ХЛ и НХЛ)
- Вирусы (HIV, Parvo-B19)
- СКВ (Lupus-подоцитопатия)
- «Тх против хозяина»
- Острое отторжение Тх

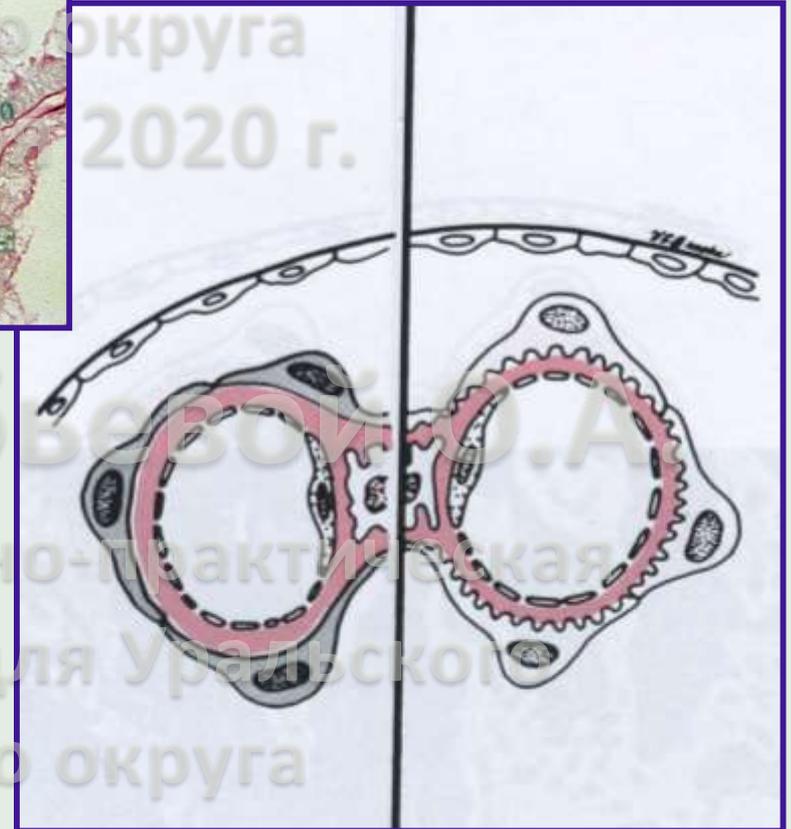


**Болезнь
минимальных
изменений**



PAS, x400

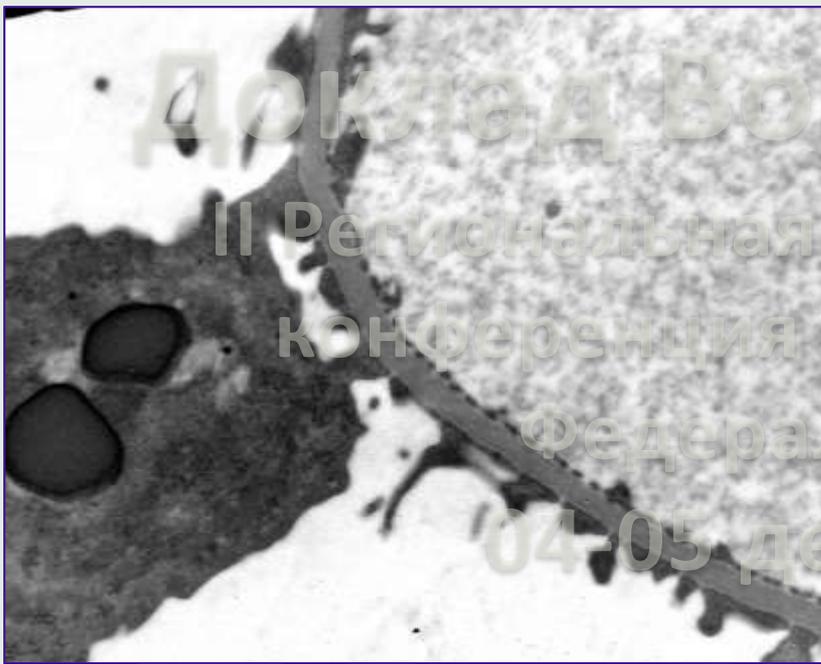
- Световая микроскопия – неизмененные клубочки
- ИФ – негативная
- ЭМ – распластывание отростков висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов)



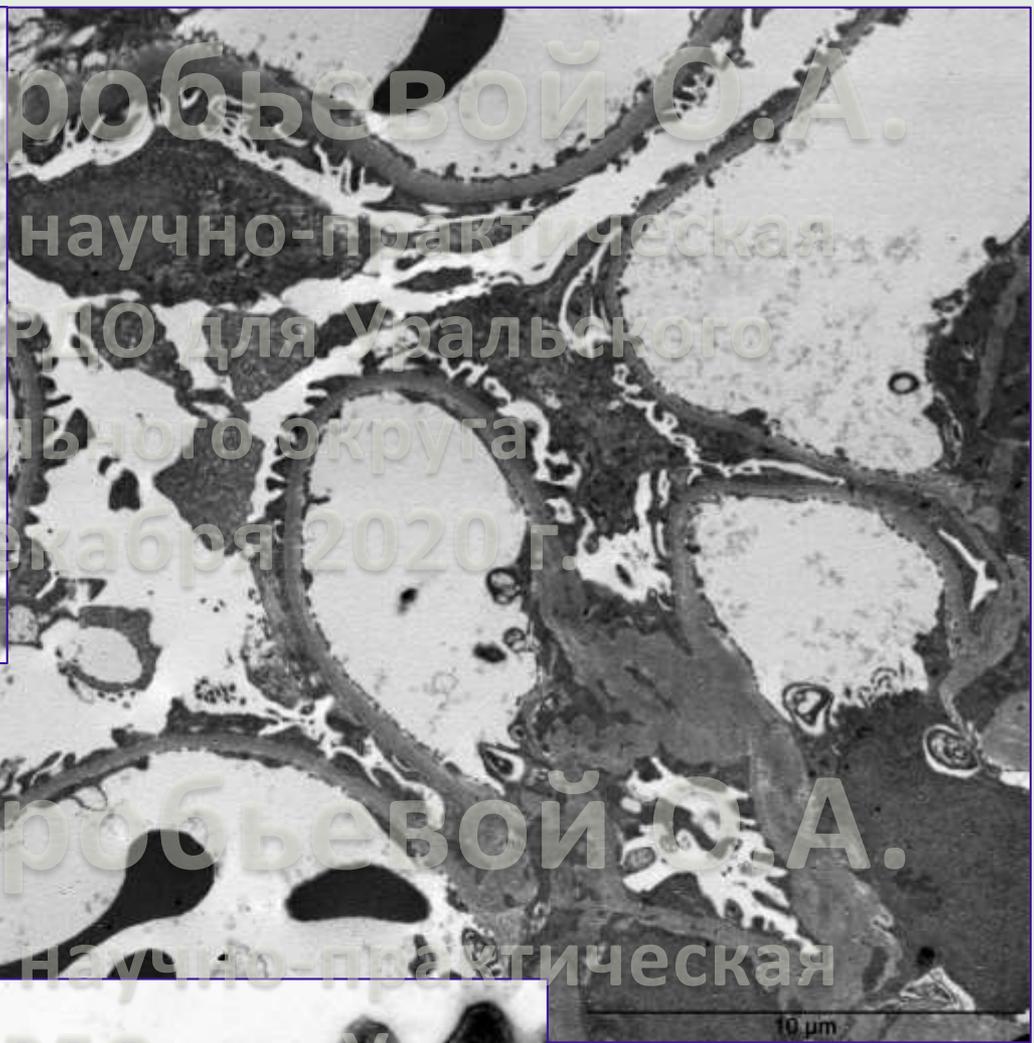
The Renal Biopsy
(Striker, Striker, D'Agati), 1997

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



x20K



x5K

Доклад Воробьевой О.А.

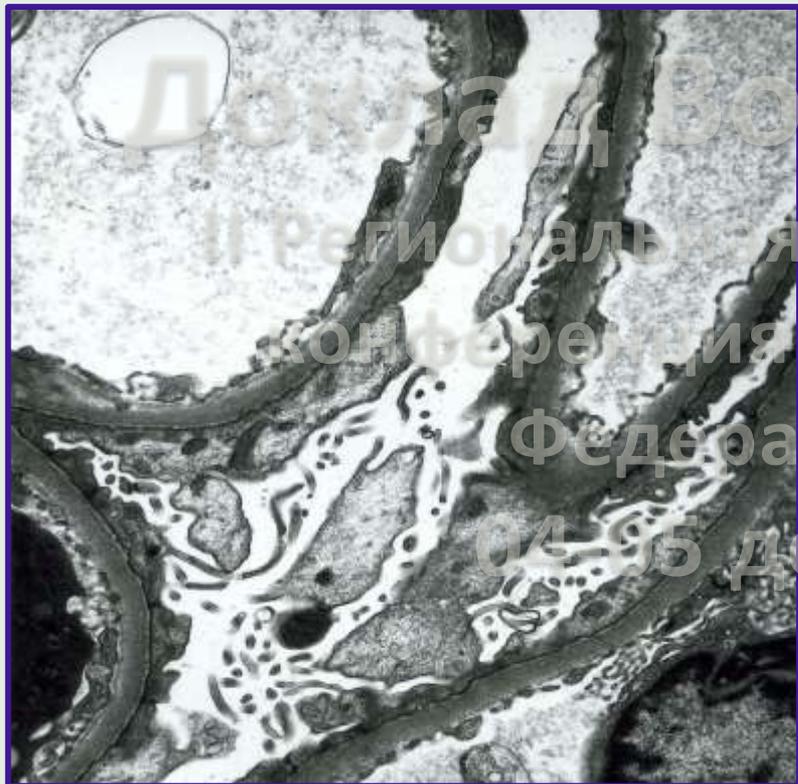
III Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



x50K



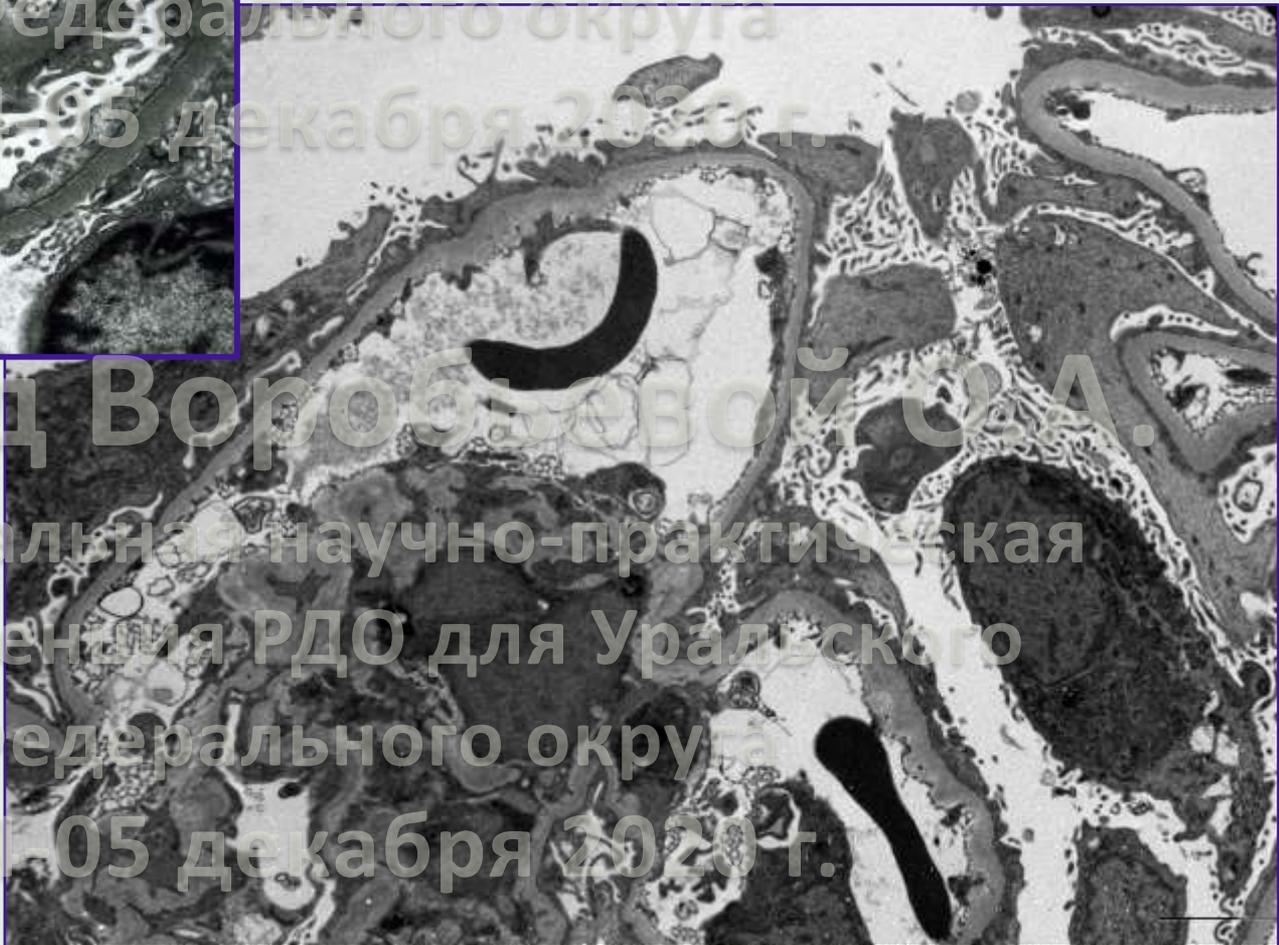
Норма



x7,5K

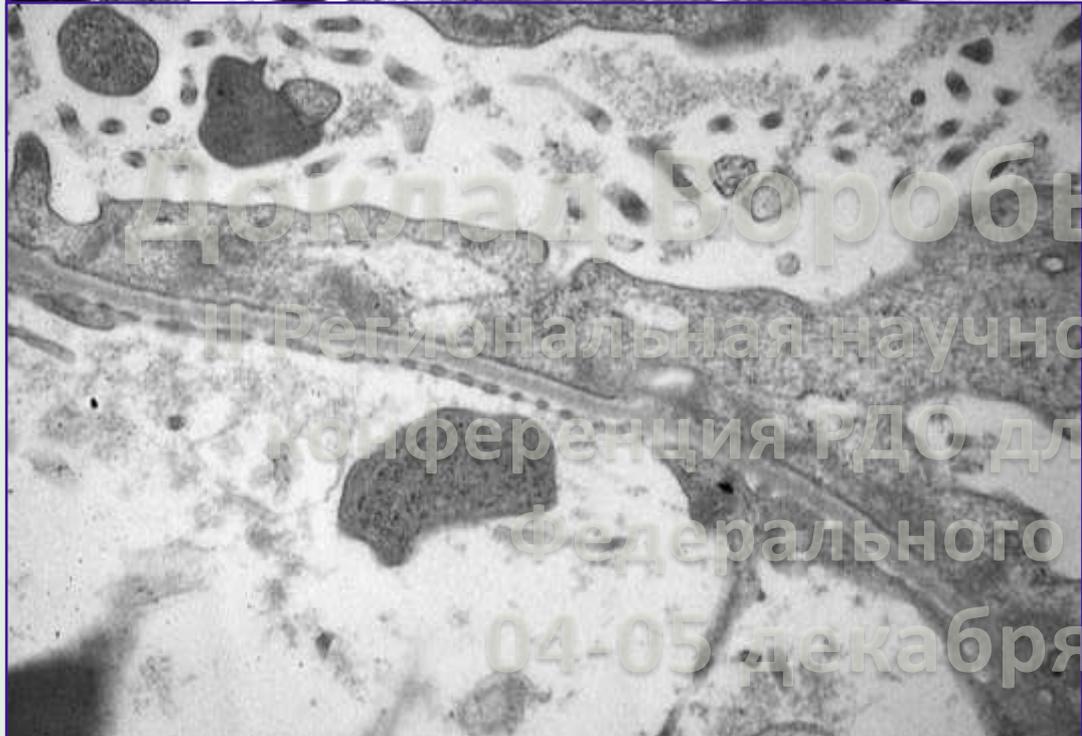
*Болезнь
минимальных
изменений*

Доклад Воробьева О.А.
II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



x5K

Доклад Воробьева О.А.
II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

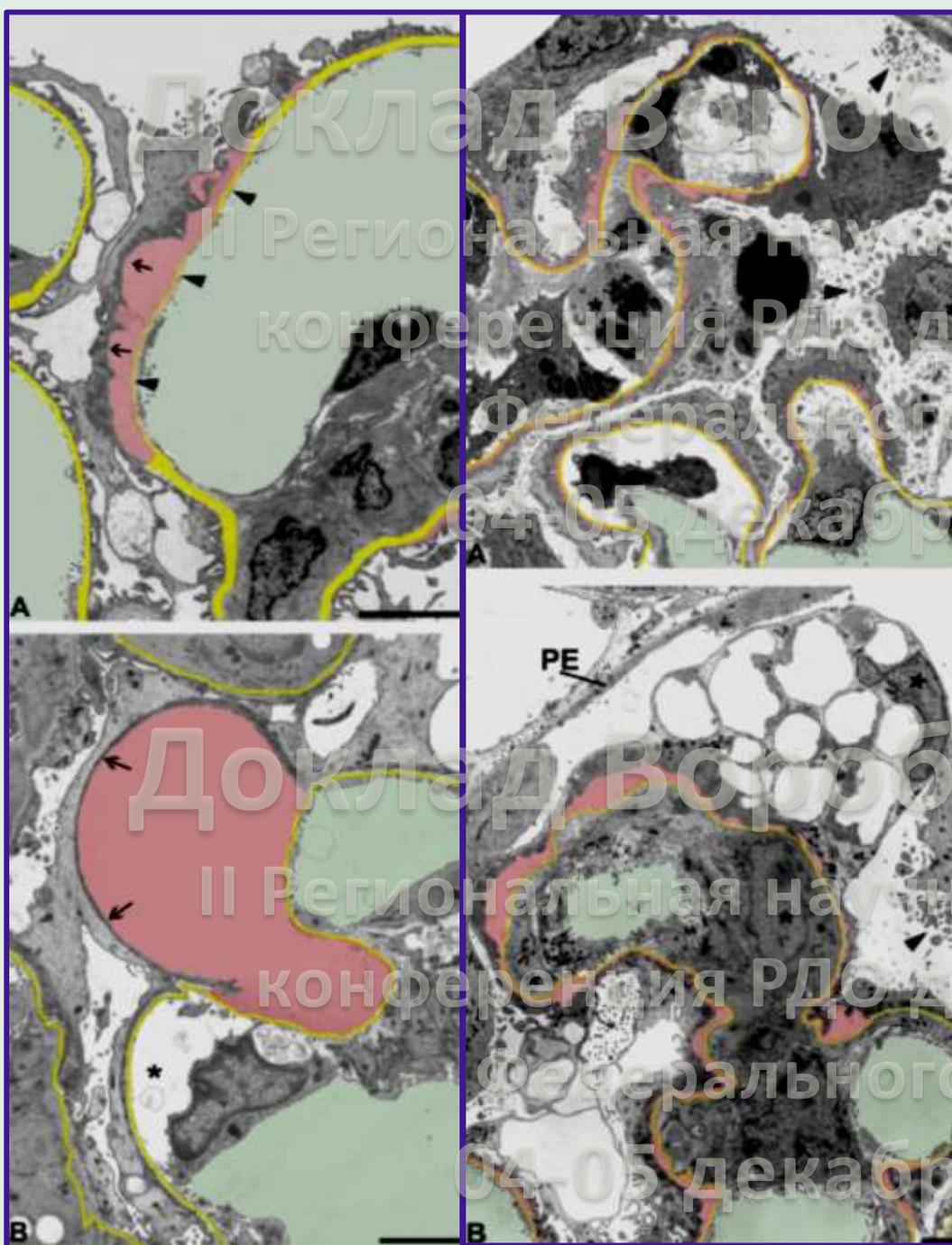


Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



- **Распластывание** ножек подоцитов – **защитный механизм** для сохранения связи подоцитов с ГБМ
- **Утрата части подоцитов** с оголением участка ГБМ – гибель клеток или потеря их связи с ГБМ – ключевой **фактор необратимости** изменений **и их прогрессирования** с развитием ФСГС

Kriz W, Shirato I, Nagata M, et al.
The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. Am J Physiol Renal Physiol 304: F333–F347, 2013

Доклад Воробьевой О.А.

PEC

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

VEC

VEC

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



ФСГС
(подоцитопатия)

Идиопатический

Циркулирующие факторы проницаемости (гипотеза)

Семейный / генетический
(>50 известных мутаций)

Гены: *β*-интегрин, α -актинин-4 (ACTN4), подоцин (NPHS2), нефрин (NPHS1), WT-1, подокаликсин, синаптоподин, APOL-1

Медикаментозный
(> коллапсный)

Памидронат, литий, CNI, mTORI, интерфероны α и β , героин

Вирусный
(> коллапсный)

HIV, Parvov-B19

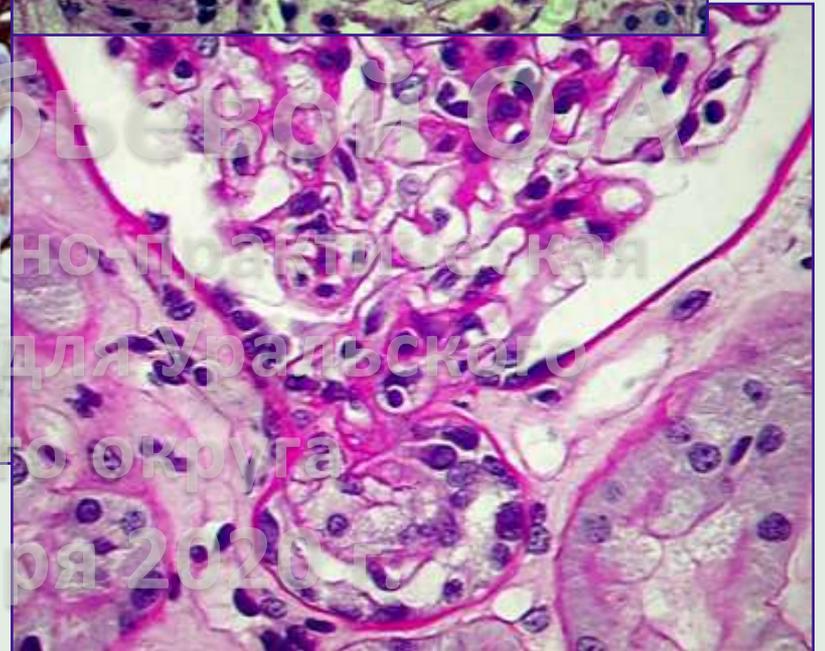
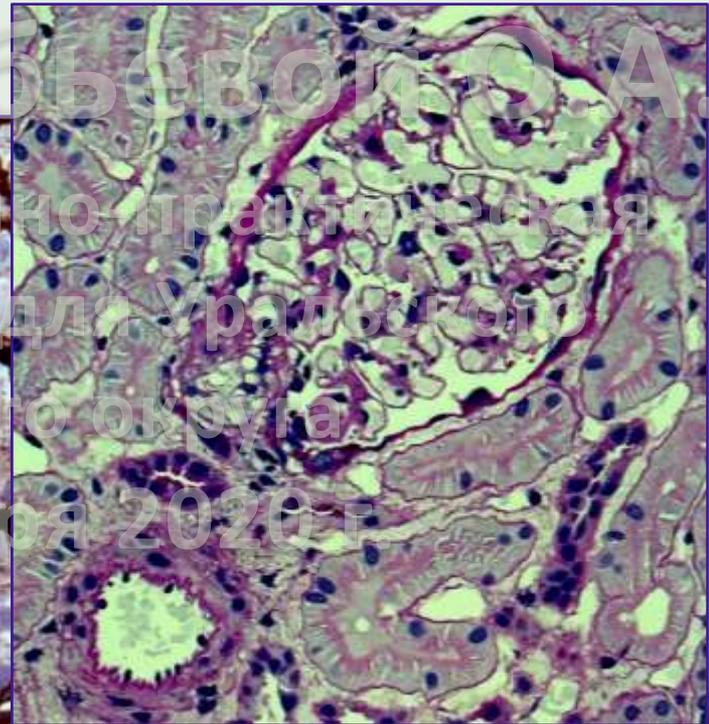
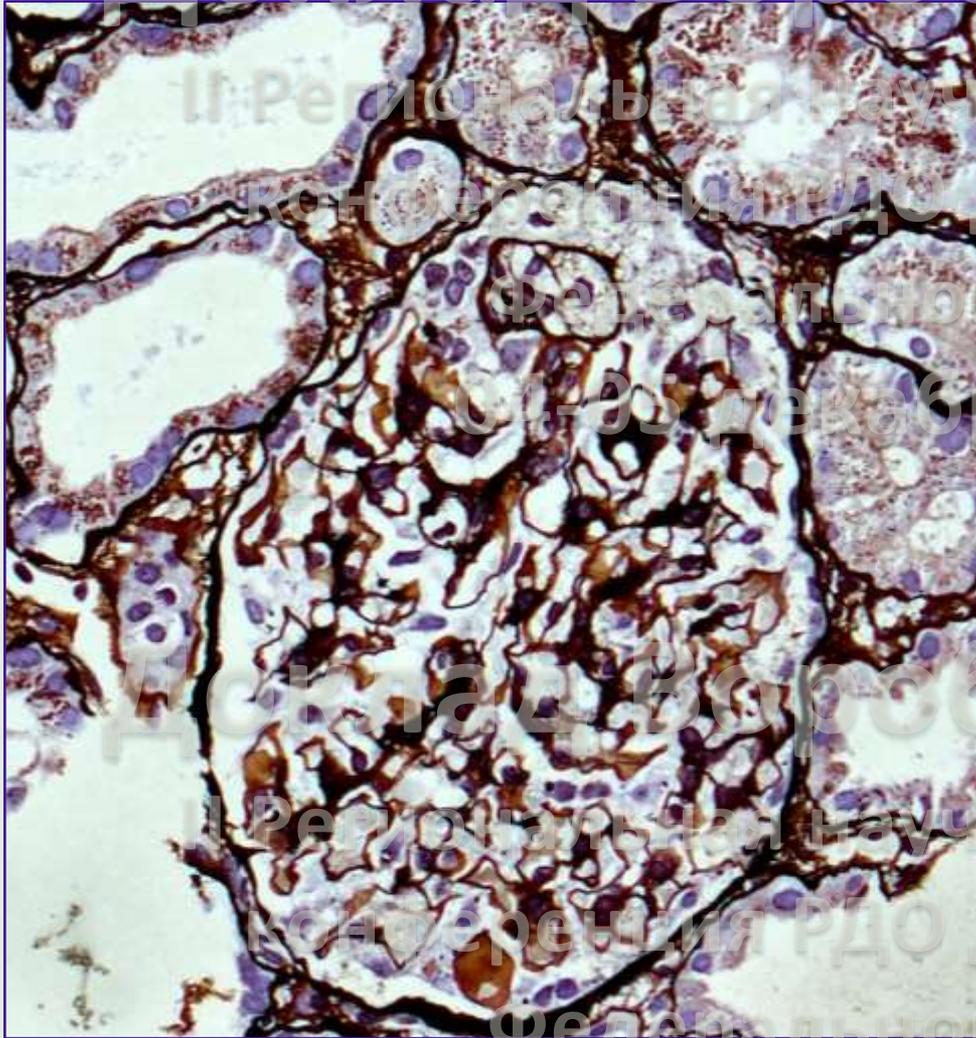
~~Протеинурия
любого уровня,
НО отсутствует
нефротический синдром~~

~~Адаптивный
(> перихиллярный)~~

~~Олигомеганефрония,
агенезия/дисплазия, рефлюкс,
анаболики, ожирение~~

~~Сосудистый
(> перихиллярный)~~

~~АГ, TMA, SSD, CNI-токсичность~~



Доклад Воробьева С.А.

II Региональный научно-практический

конгресс «Медицина для Урала»

Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

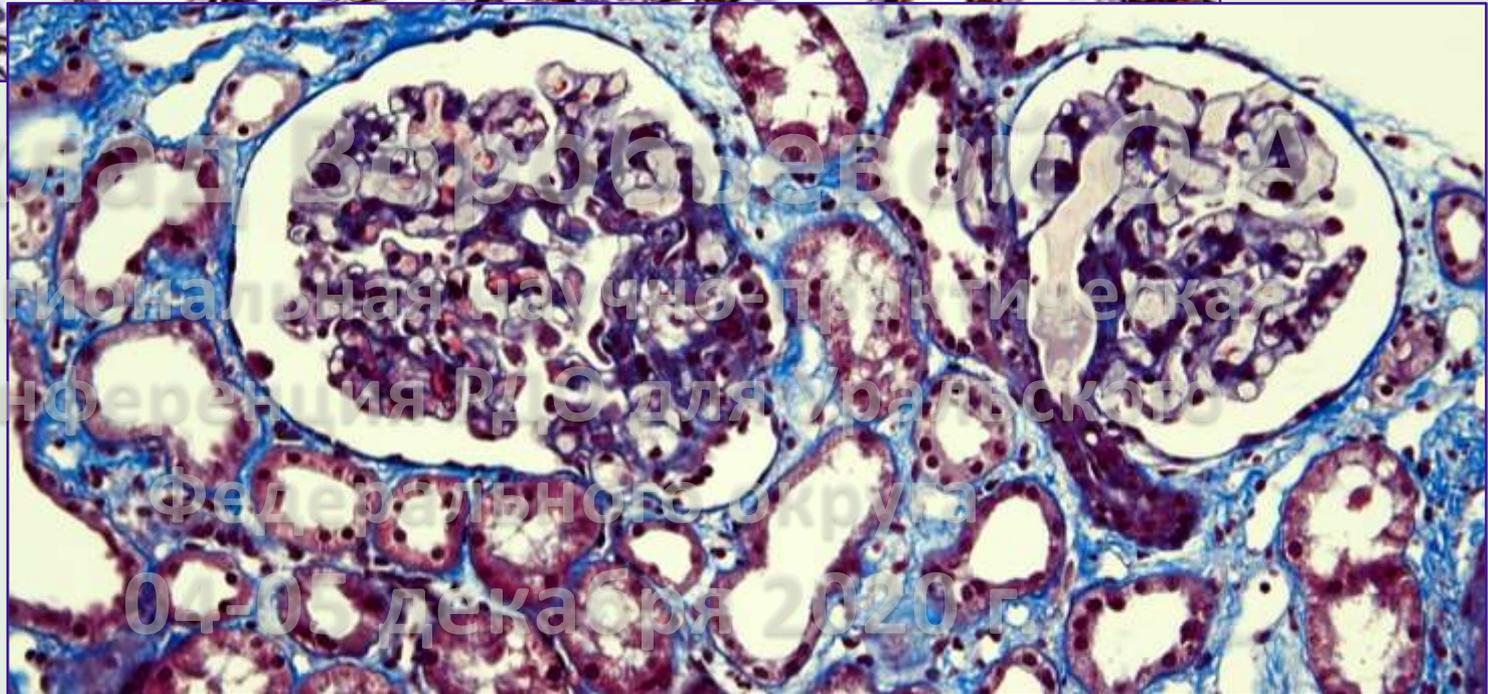
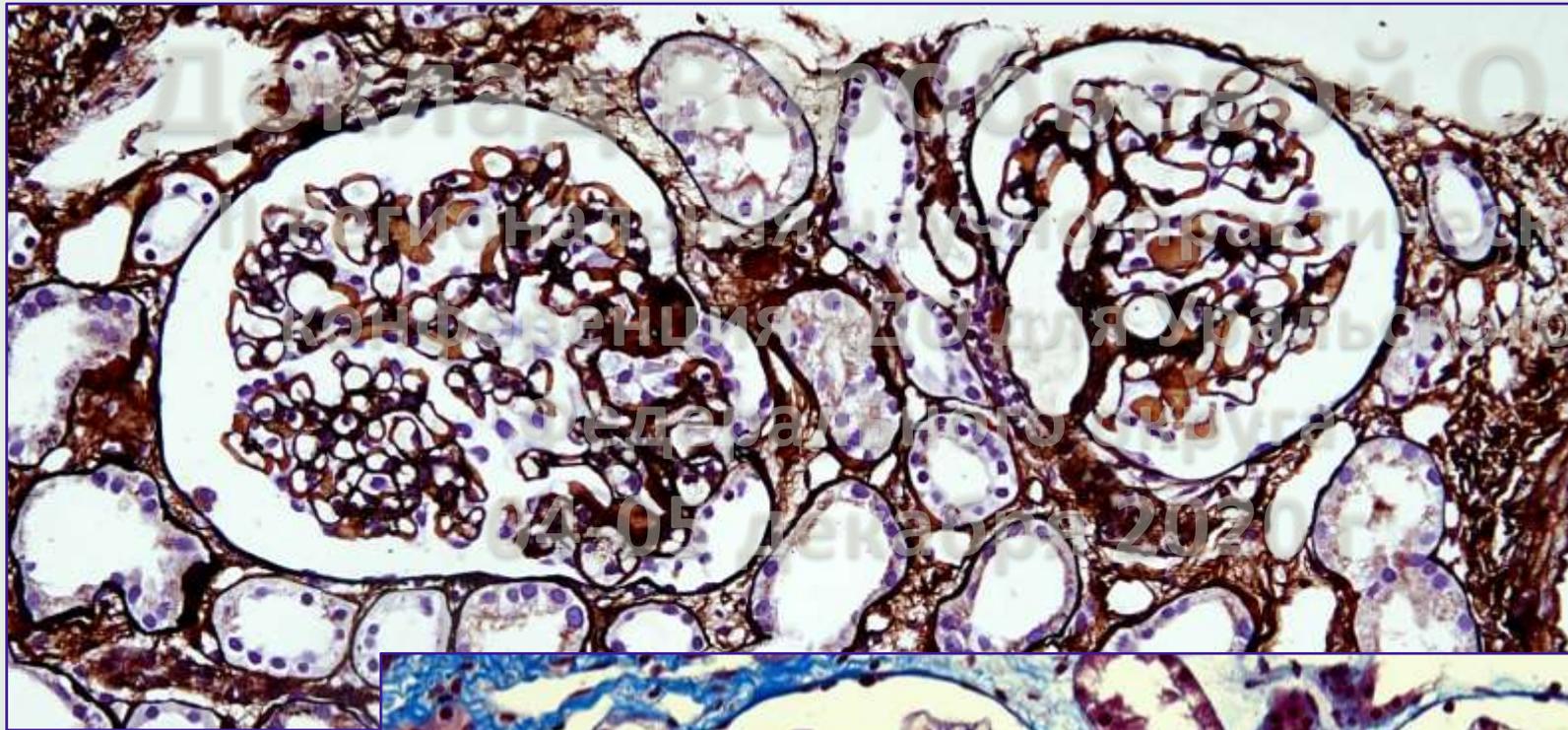
доклад Воробьева С.А.

II Региональный научно-практический

конгресс «Медицина для Урала»

Федерального округа

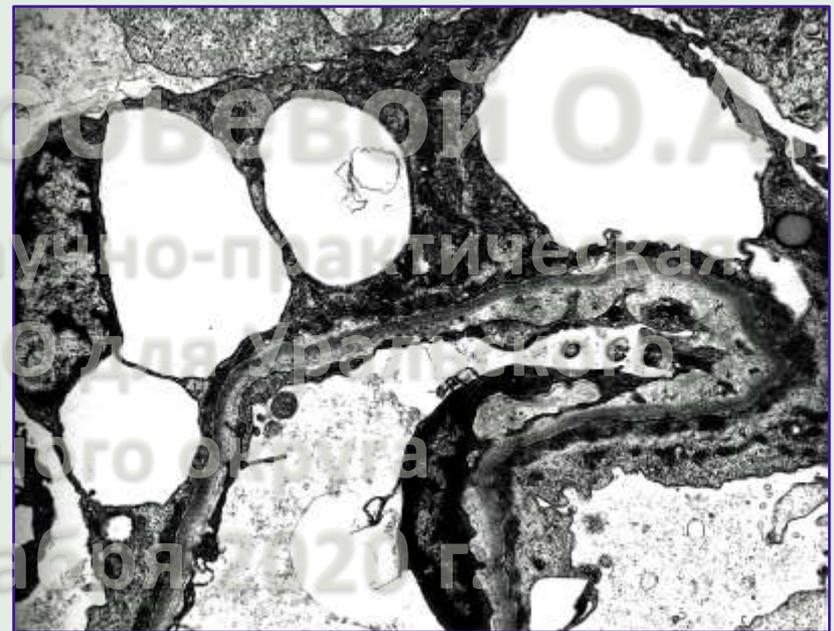
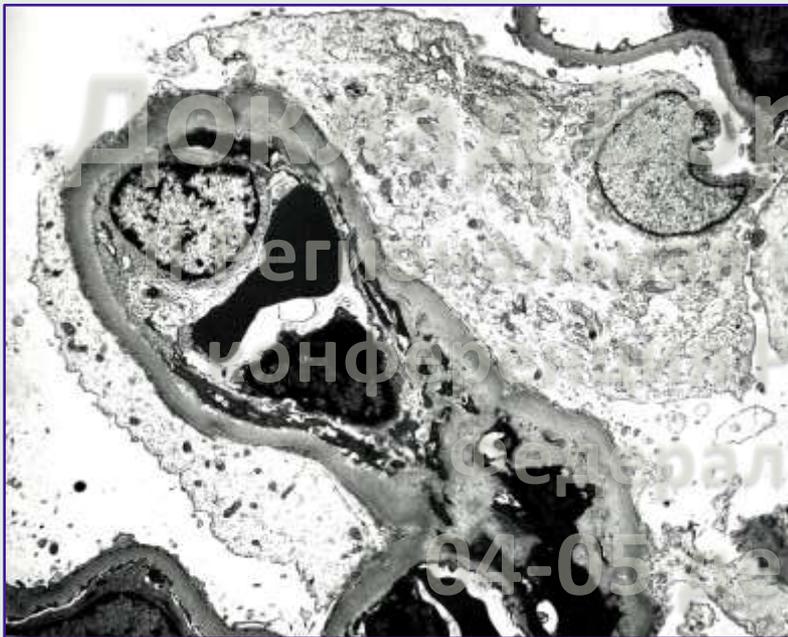
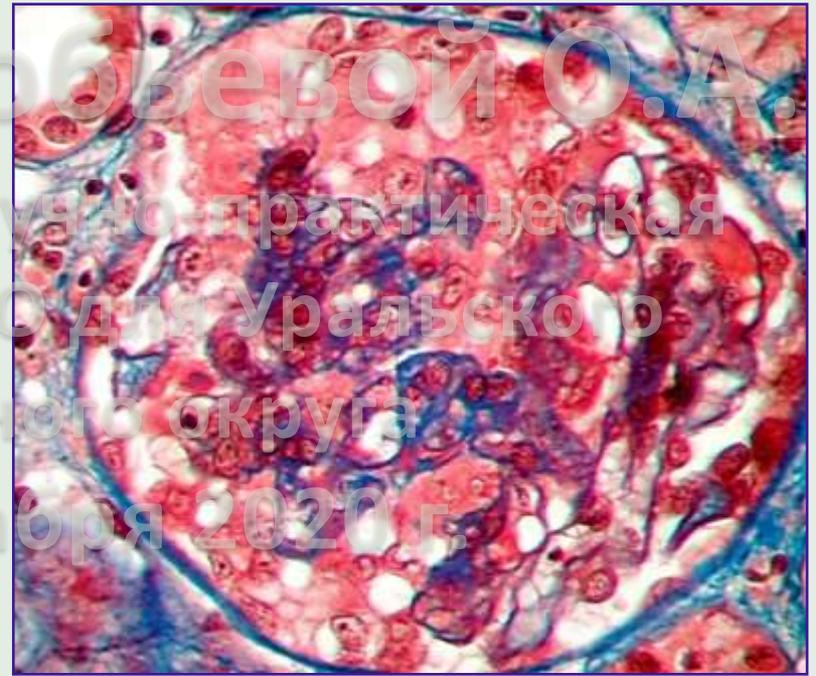
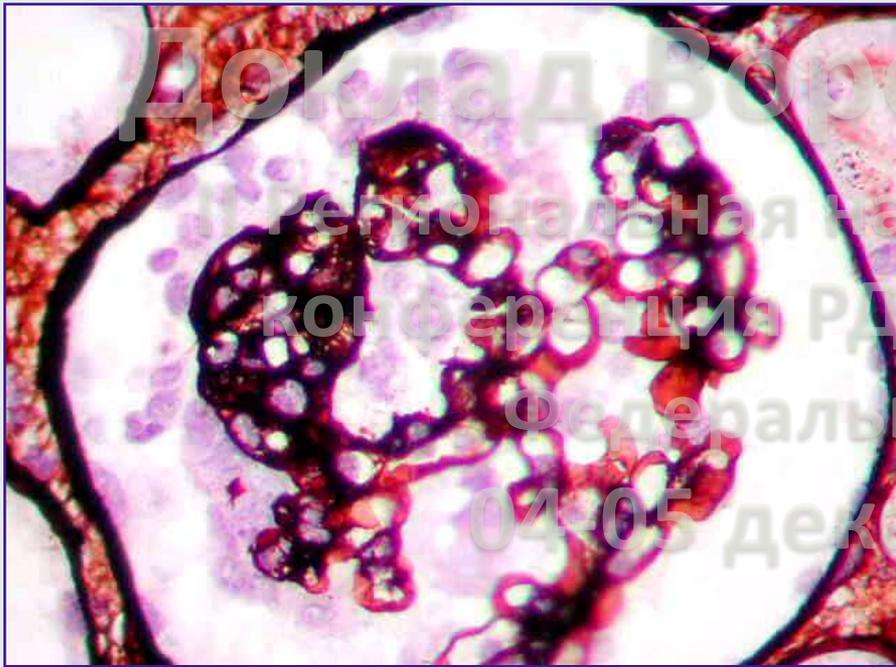
04-05 декабря 2020 г.



Доклад Зоробьев И.С. А.

II Региональная научно-практическая конференция РГО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

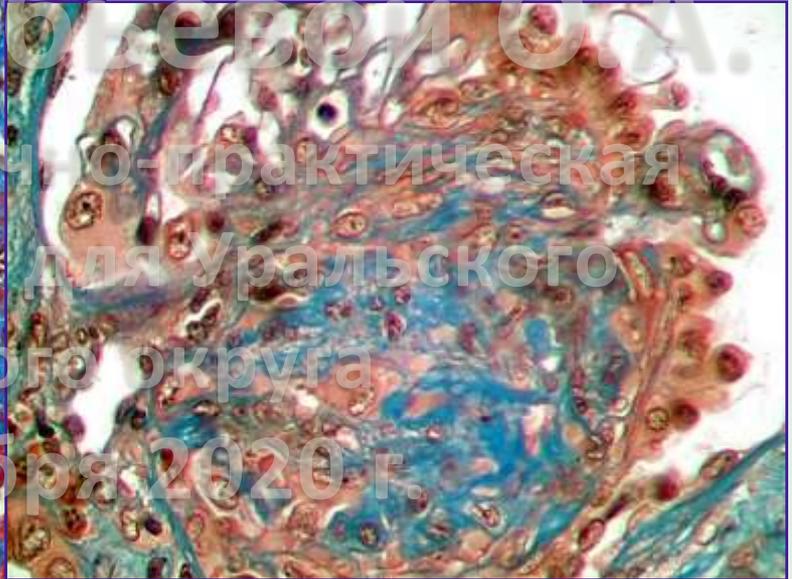
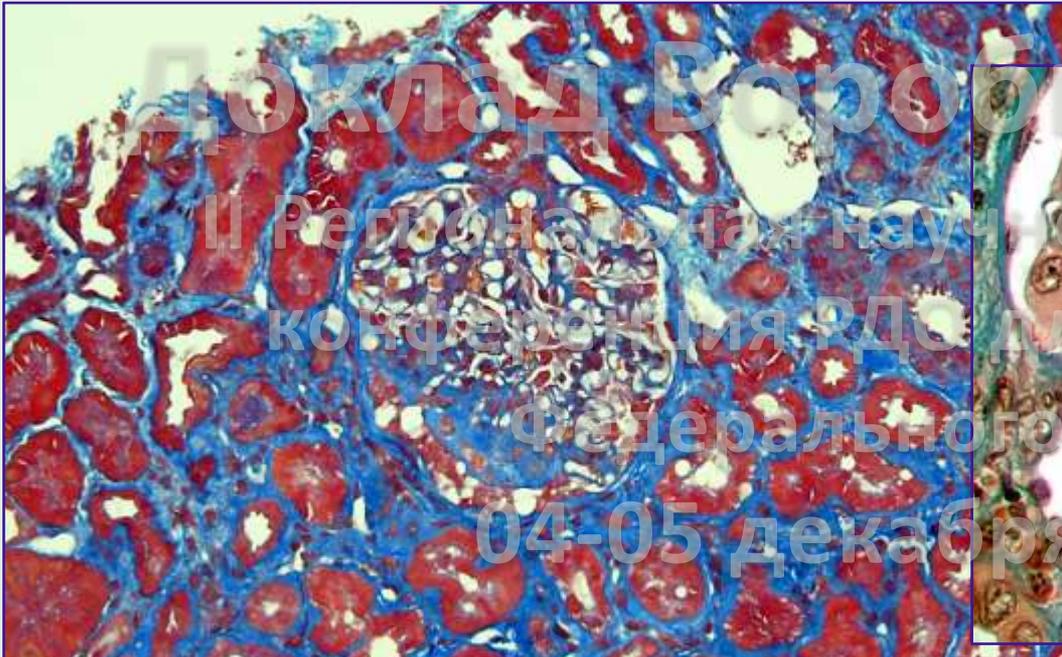
Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

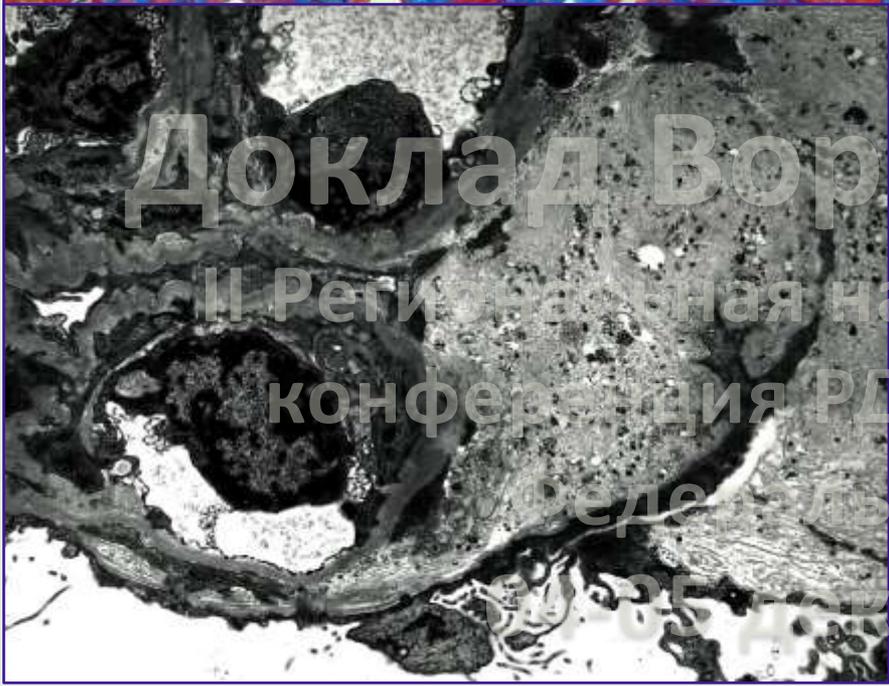
Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



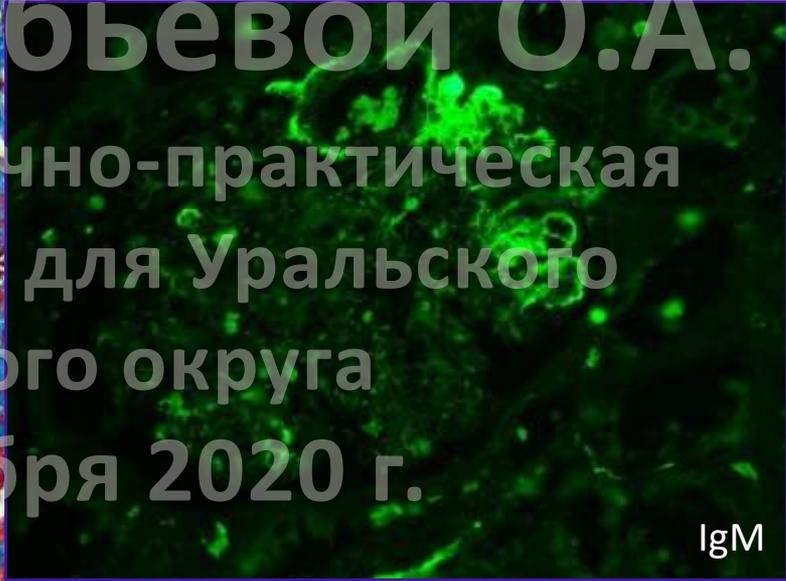
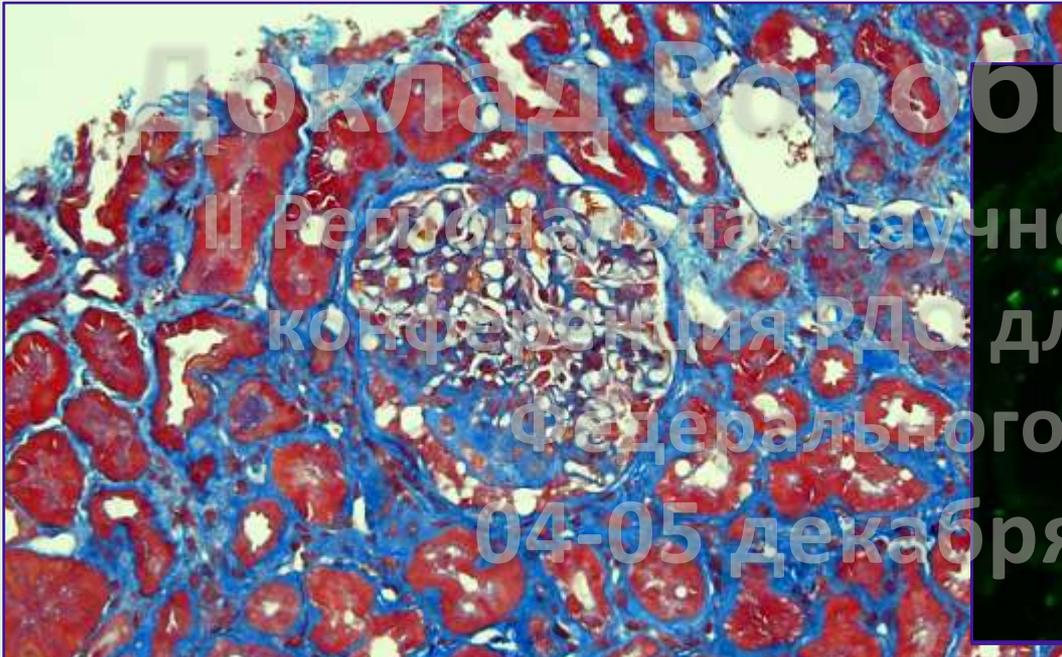
Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

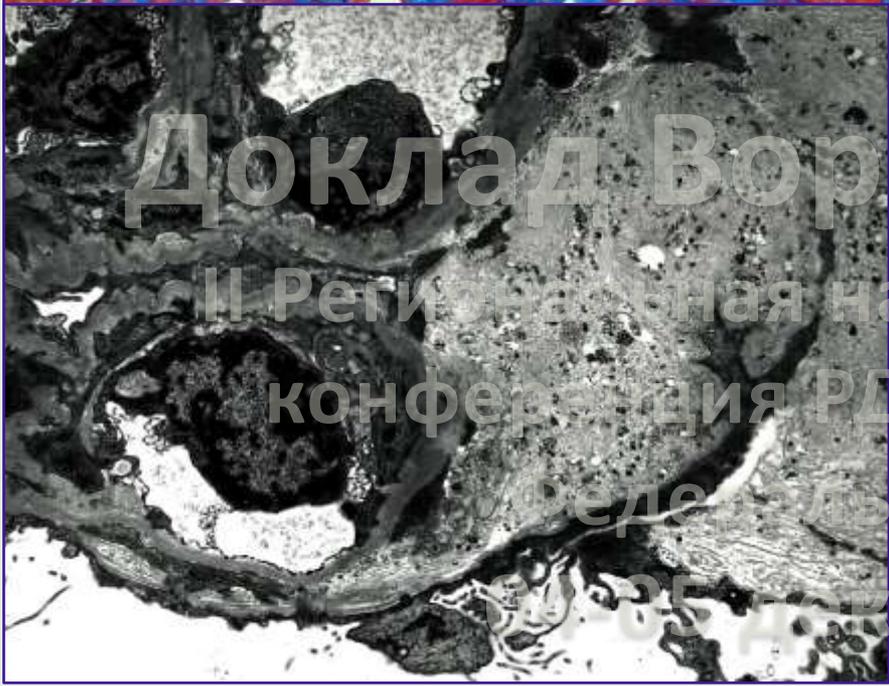


Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



IgM



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского

Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского

Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Мембранозная нефропатия



Формирование
субэпителиальных
иммунных комплексов
in situ (IgG, C3)

МГН

(Ehrenreich, Churg 1968)

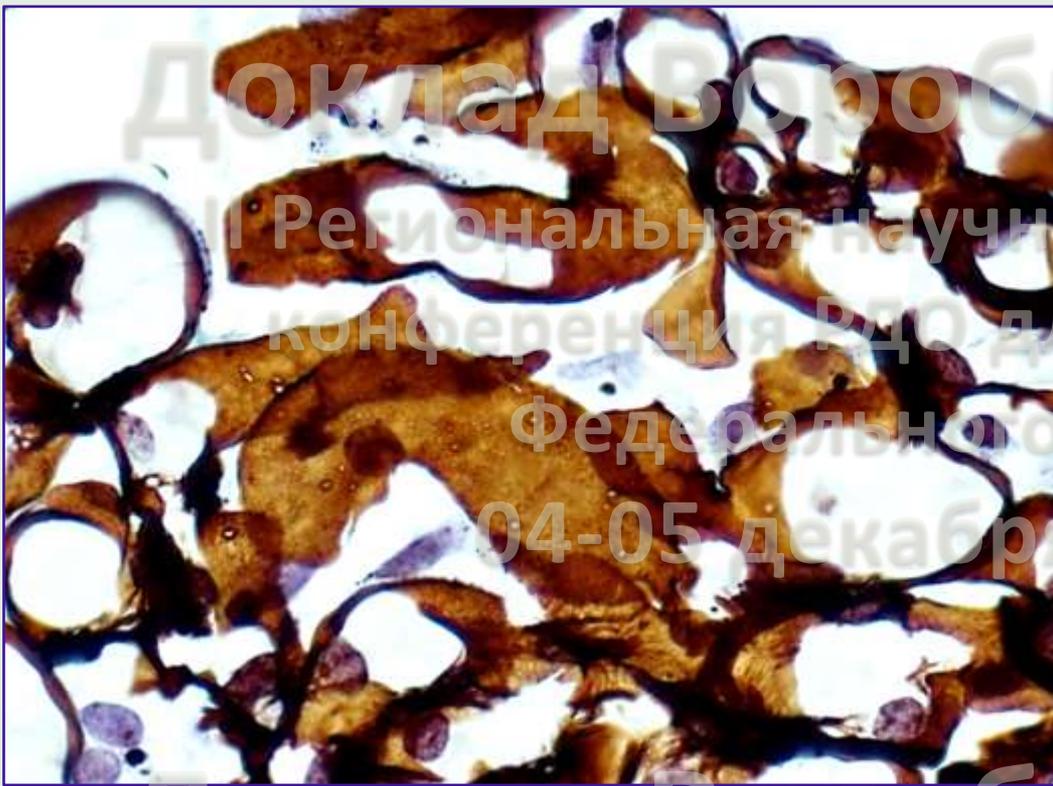


Доклад Воробьевой О.А.

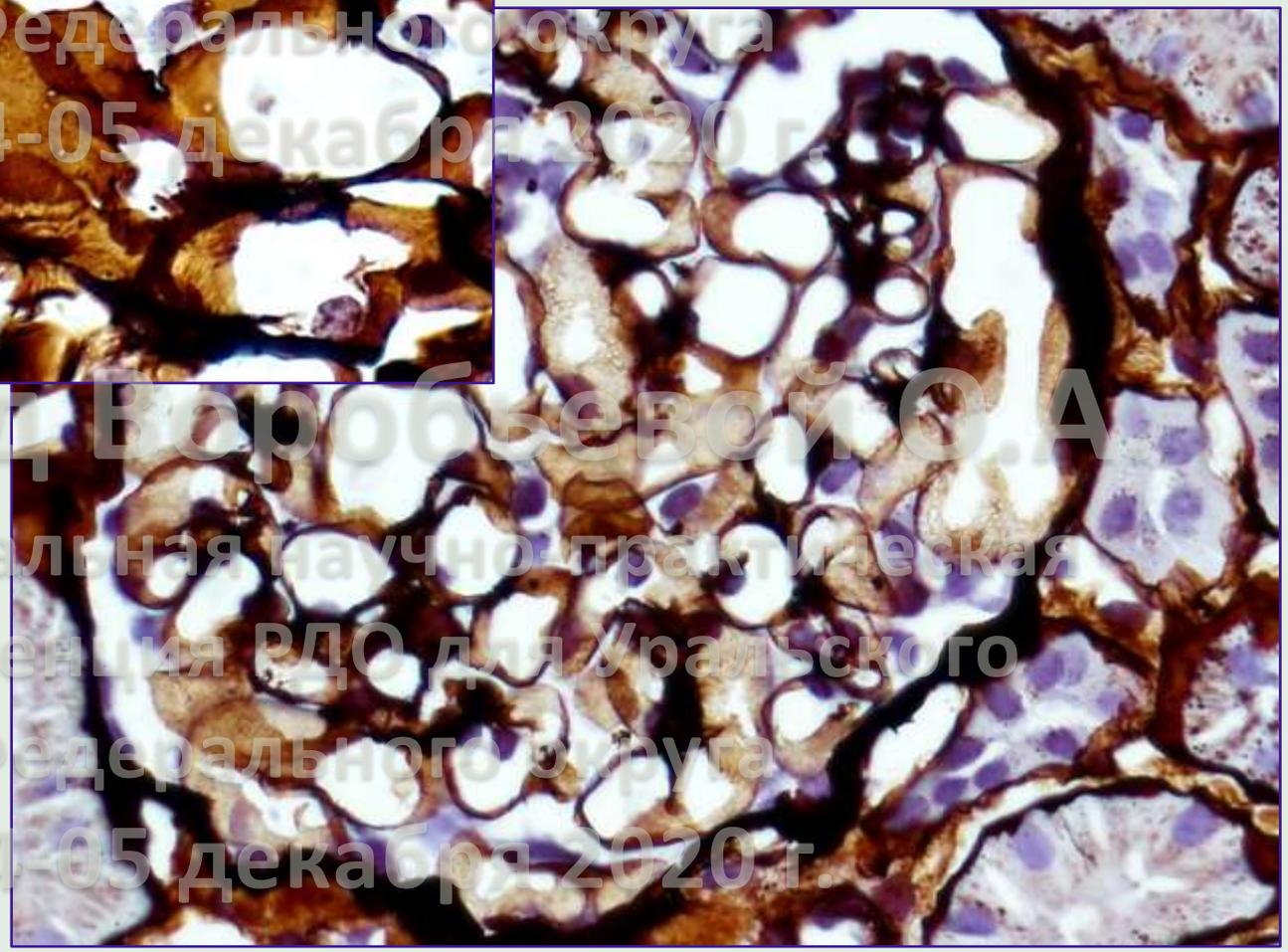
II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Jones, x400



Jones, x600



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А. IgG

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

400

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Jon

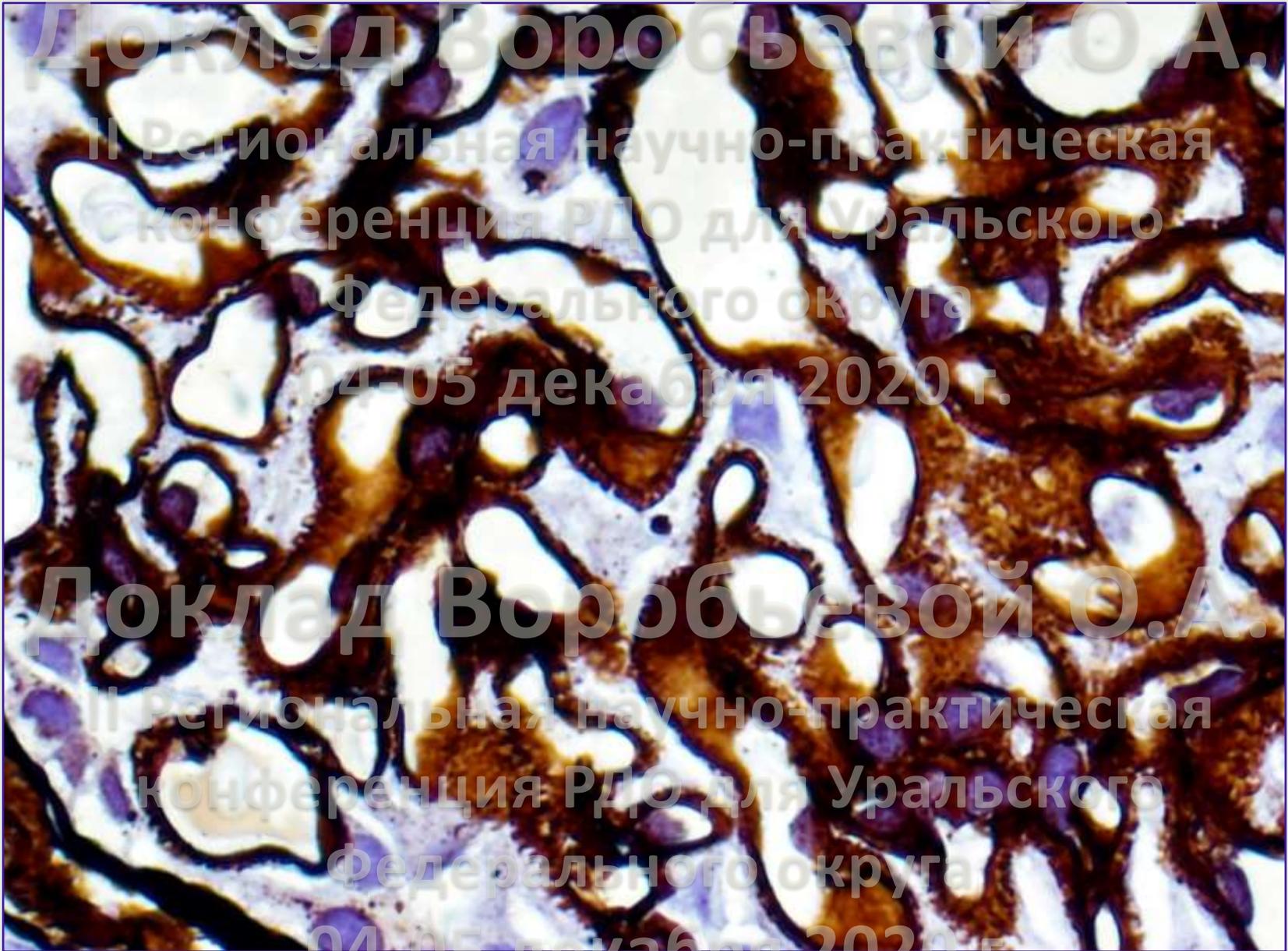


Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Jones, x600



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Jones, x1'000



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Masson's, x400

IgG

Доклад Воробьевой О.А.

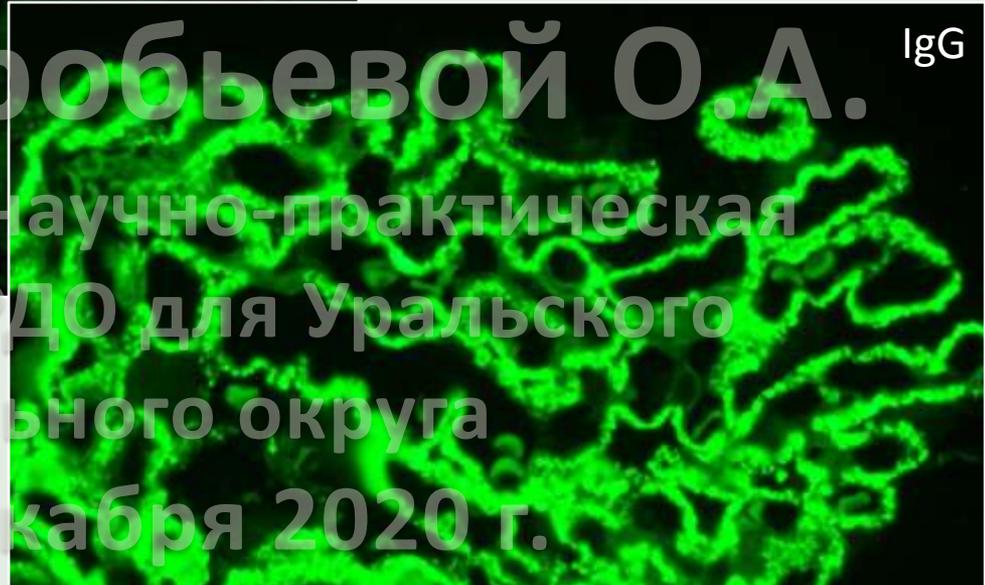
II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

IgG





Доклад Воробьевой О.А.

МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

«Первичная»

PLA2R (75%)

МН+ТИН
+ а/т к ТБМ

- ГБМ – антиген неизвестен
- ТБМ – не коллагеновый антиген в ТБМ проксимальных канальцев

Вторичная

- Инфекции (**HBV, HCV**, HIV, Lues)
- Аутоиммунные заболевания (**СКВ, РА, Sjogren's, СЗСТ**)
- Опухоли (**карциномы**, карциноиды, **лимфомы/лейкозы**, меланома)
- Лекарственные препараты
- Саркоидоз

NB! Сегментарная МН – редкий гистологический вариант; благоприятный прогноз



Подцитарные антигены-мишени при мембранозных нефропатиях

- 2011 – **PLA2R** (*Phospholipase A2 Receptor*); Debiec, Ronco; France
- 2014 – **THSD7A** (*Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A*); Tomas, Beck; France, Germany, USA
- 2019 – **EXT1/EXT2** (*Exostosins 1/2*); Sethi; USA
- 2020 – **NCAM1** (*Neural Cell Adhesion Molecule 1*); Caza; USA
- 2020 – **NELL-1** (*Neural EGF-like 1 protein PK C-binding protein NELL-1*); Sethi, Debiec, Fervenza, Ronco; USA, France
- 2020 – **Sema3B** (*Semaphorin 3B*); Sethi; USA

Последние выявленные антигены (представлены на ASN Week, 2020; изучаются):

- **2020 – PCDH7** (*Protocadherin 7*); Tenon; USA
 - Трансмембранный
 - IgG1 преобладает
 - Ассоциации: Sjogren's, СКВ, саркоидоз, опухоли
- **2020 – HTRA1** (*Recombinant High Temperature Requirement Factor A1*); Beck; USA
 - Трансмембранный
 - IgG4 преобладает
 - Пожилой возраст



Подоцитарные антигены-мишени при мембранозных нефропатиях

PLA2R 2011	THSD7A 2014	EXT1/EXT2 2019	NCAM1 2020	NELL-1 2020	Sema3B 2020
Транс-мембранный	Транс-мембранный	ГФ-комплекс аппарата Гольджи	Транс-мембранный	Секретируемый	Секретируемый
Anti-PLA2R (+)	Anti-THSD7A (+)	<i>НЕТ</i>	Anti-NCAM1 (+)	Anti-NELL-1 (+)	Anti-Sema3B (+)
IgG4>	IgG4>	IgG1>	IgG1>	IgG1>	IgG3>
ИГХ-типирование	ИГХ-типирование	<i>НЕТ</i>	ИГХ-типирование	ИГХ-типирование	ИГХ-типирование
<i>Первичная</i> 75%	Первичная 3%	<i>НЕТ</i>	<i>НЕТ</i>	Первичная 8%	Первичная 1% Дети
Опухоли 4%	Опухоли 11%	<i>СКВ</i> <i>Другие АИЗ</i>	<i>СКВ</i>	1) <i>Опухоли</i> 33% 2) <i>Сегментарные варианты</i>	<i>НЕТ</i>



NB!

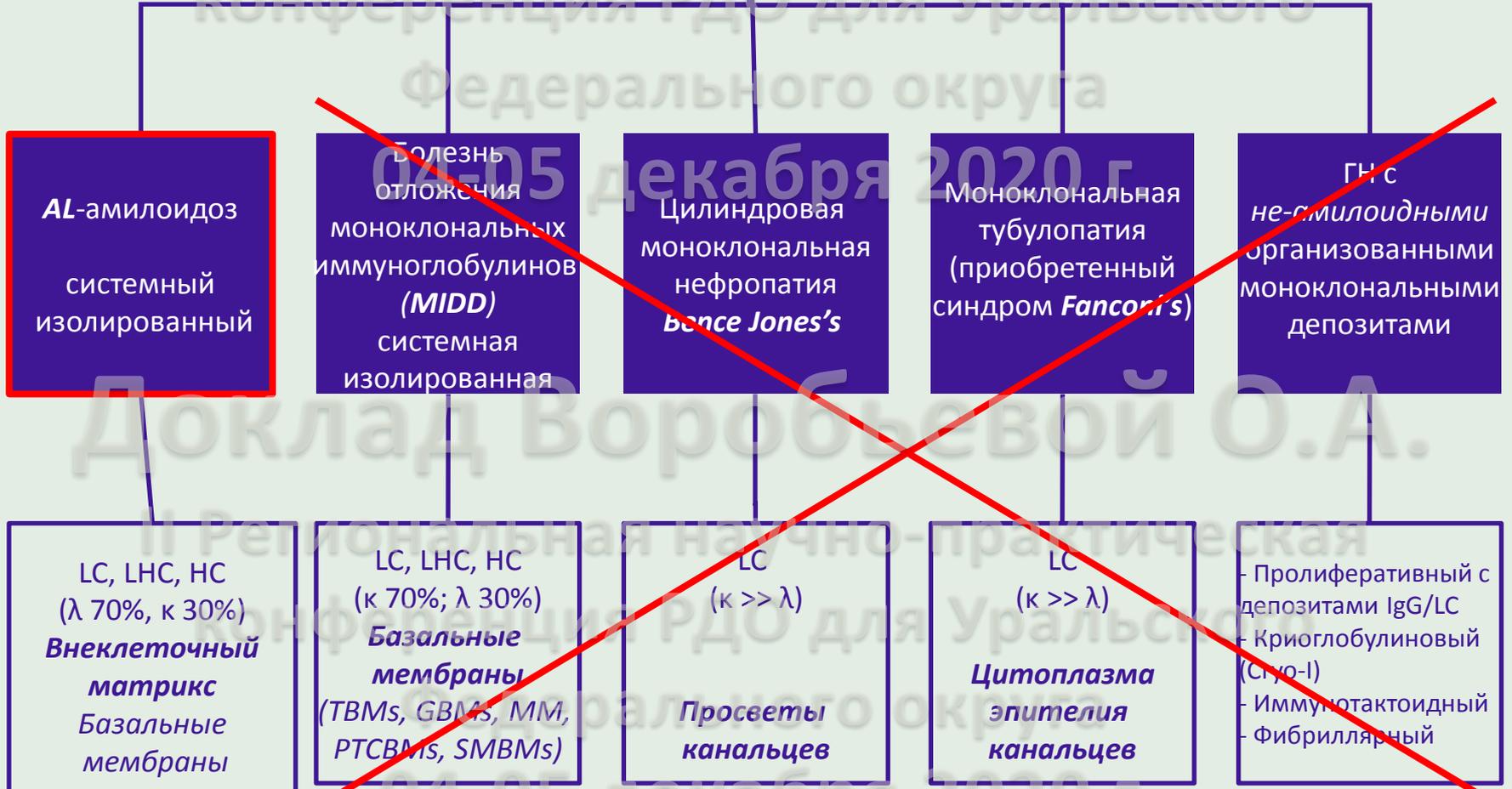
- Часто являются клиническим дебютом ЛПЗ

- В ткани почки возможны любые сочетания нескольких гистологических вариантов

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ

(!) Физико-химические свойства парапротеина

← ИФ



ИФ определяет гистологический диагноз!



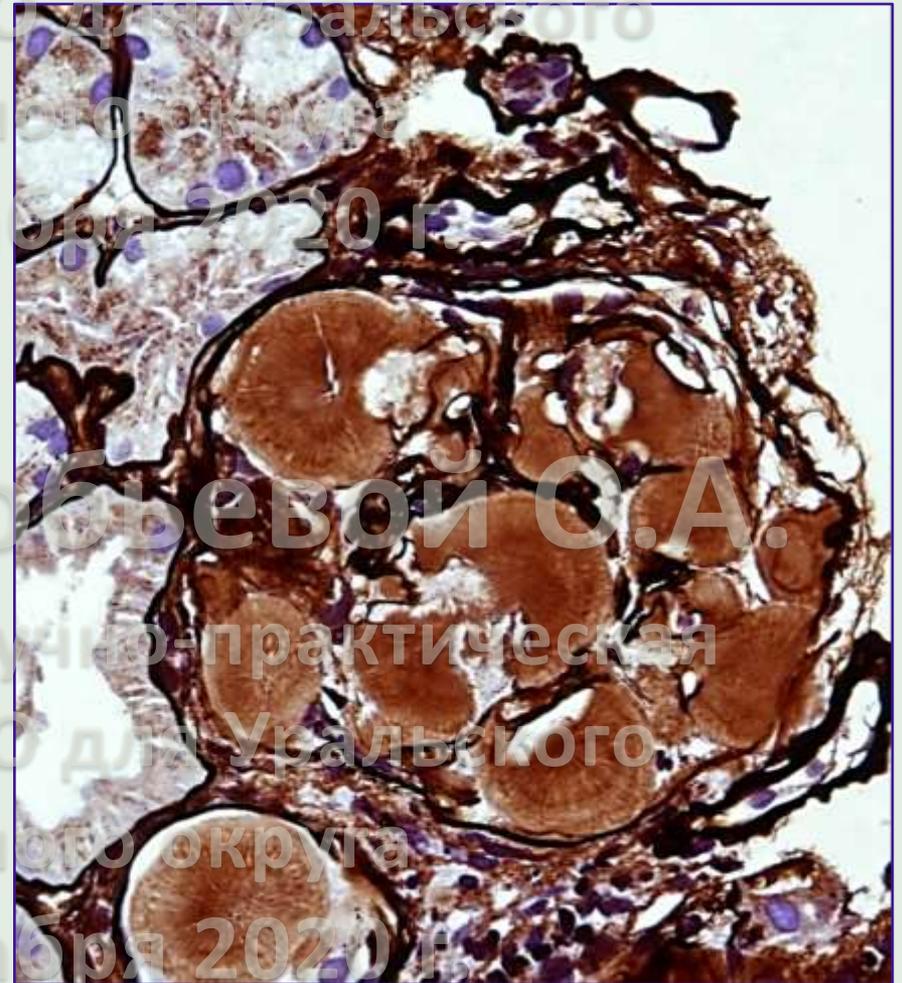
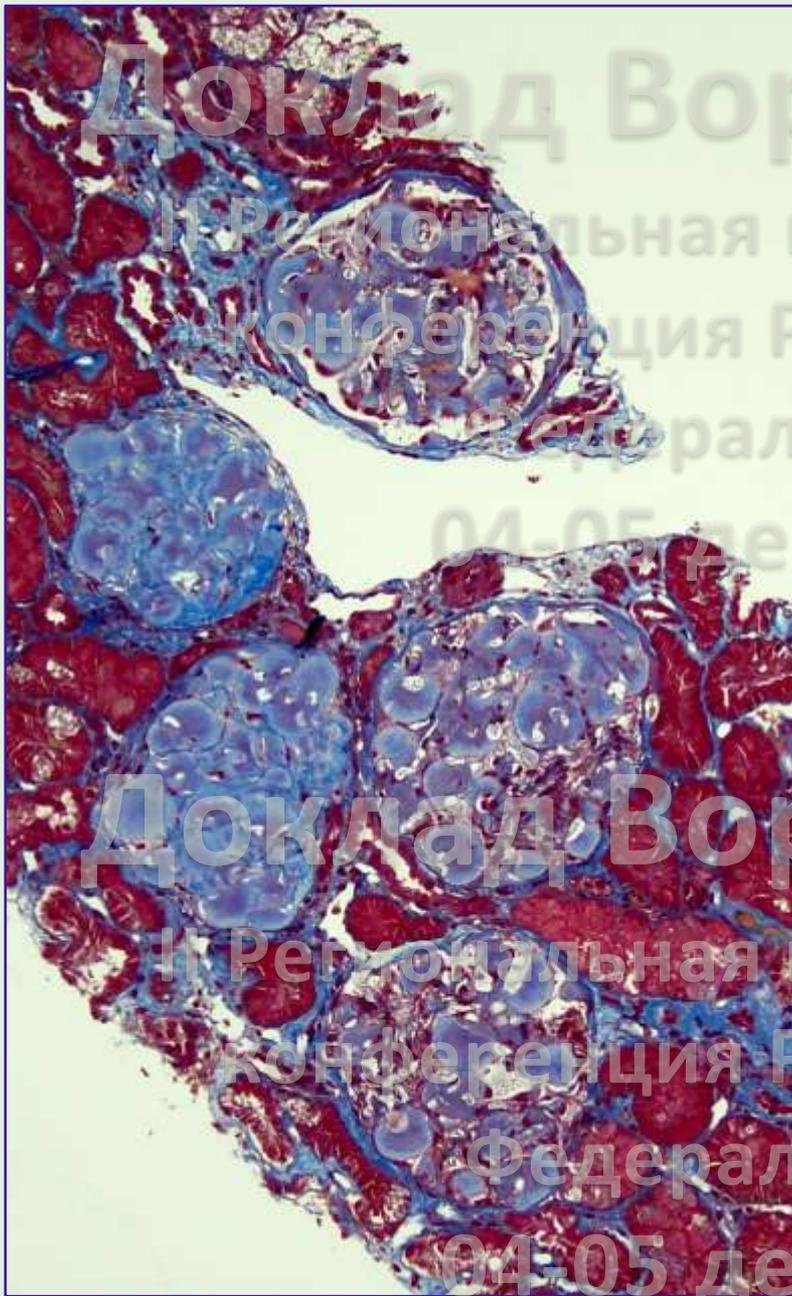
Diseases With Monoclonal Immunoglobulin Deposits

Disease	Light Microscopy	Congo Red	IF	EM	Underlying Diseases
AL or AH amyloid	Amorphous eosinophilic material in GBM, mesangium; sometimes interstitium, vessels	+	Monotypic light (AL) or heavy (AH) chains	Fibrils, abundant, 8-12 nm, nonperiodic	Multiple myeloma in ~ 18%, MGUS in some cases, less commonly B-cell lymphoma
Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)	Mesangial nodules, thickened GBM, TBM	-	Monotypic light chains &/or monotypic heavy chains	Amorphous, dense, granular material GBM, TBM, mesangium	Dysproteinemia in > 70%, myeloma in ~ 40% of pure MIDD
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)	Acute, membranoproliferative (MPGN) or membranous glomerulonephritis (MGN)	-	Monotypic light chains, gamma heavy chain; C3, ± C1q	Usually amorphous, electron-dense "immune complex-type" deposits; subepithelial, subendothelial, mesangial	Dysproteinemia present in ~ 30%; myeloma rare
Type I cryoglobulinemia	MPGN, "pseudothrombi" in glomerular capillaries	-	Monotypic light chain and heavy chain	Fibrillary or tubular deposits, variable dimensions; occasionally amorphous	Chronic lymphocytic leukemia, Waldenström macroglobulinemia, other lymphoid-derived neoplasms
Light chain ("myeloma") cast nephropathy	Eosinophilic, PAS negative, fractured casts with giant cell reaction	-	Monotypic light/heavy chains	Granular, crystalline, or fibrillar casts	Multiple myeloma in ~ 90%
Light chain Fanconi syndrome (light chain proximal tubulopathy)	Crystalline structures within proximal tubular cytoplasm	-	Monotypic light chains in proximal tubular cytoplasm	Electron-dense crystalline structures within tubular epithelial cytoplasm	Multiple myeloma in ~ 50%, dysproteinemia in most
Light chain tubulopathy without crystals	Acute proximal tubular injury	±	Monotypic light chains in proximal tubular cytoplasm; may require pronase digestion of paraffin sections	Sometimes fibrillary aggregates in cytoplasm; Congo red positive (amyloid) or negative	> 90% with plasma cell dyscrasia but often unknown at time of biopsy
Diseases Sometimes Having Monotypic Immunoglobulin					
Immunotactoid glomerulopathy (GP)	Thickened GBM	-	Sometimes monotypic light chains	Tubular fibrils 20-80 nm	Monoclonal gammopathy in ~ 67%, myeloma in ~ 30%
Fibrillary GP	Thickened GBM, mesangial hypercellularity, crescents	-	Usually polyclonal; IgG4	Fibrils 10-30 nm	Monoclonal gammopathy in ~ 17%

PP ???
MM ≈ 18%



AL-амилоидоз



Masson's, x100

Jones', x400

Доклад

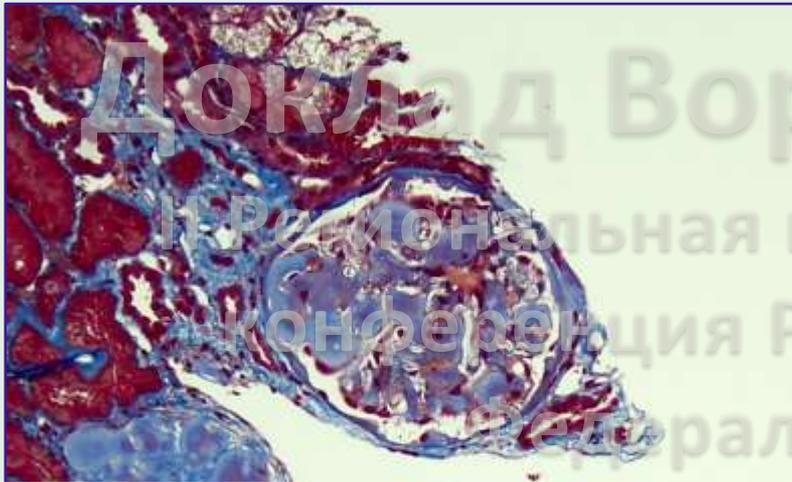
II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой С.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.

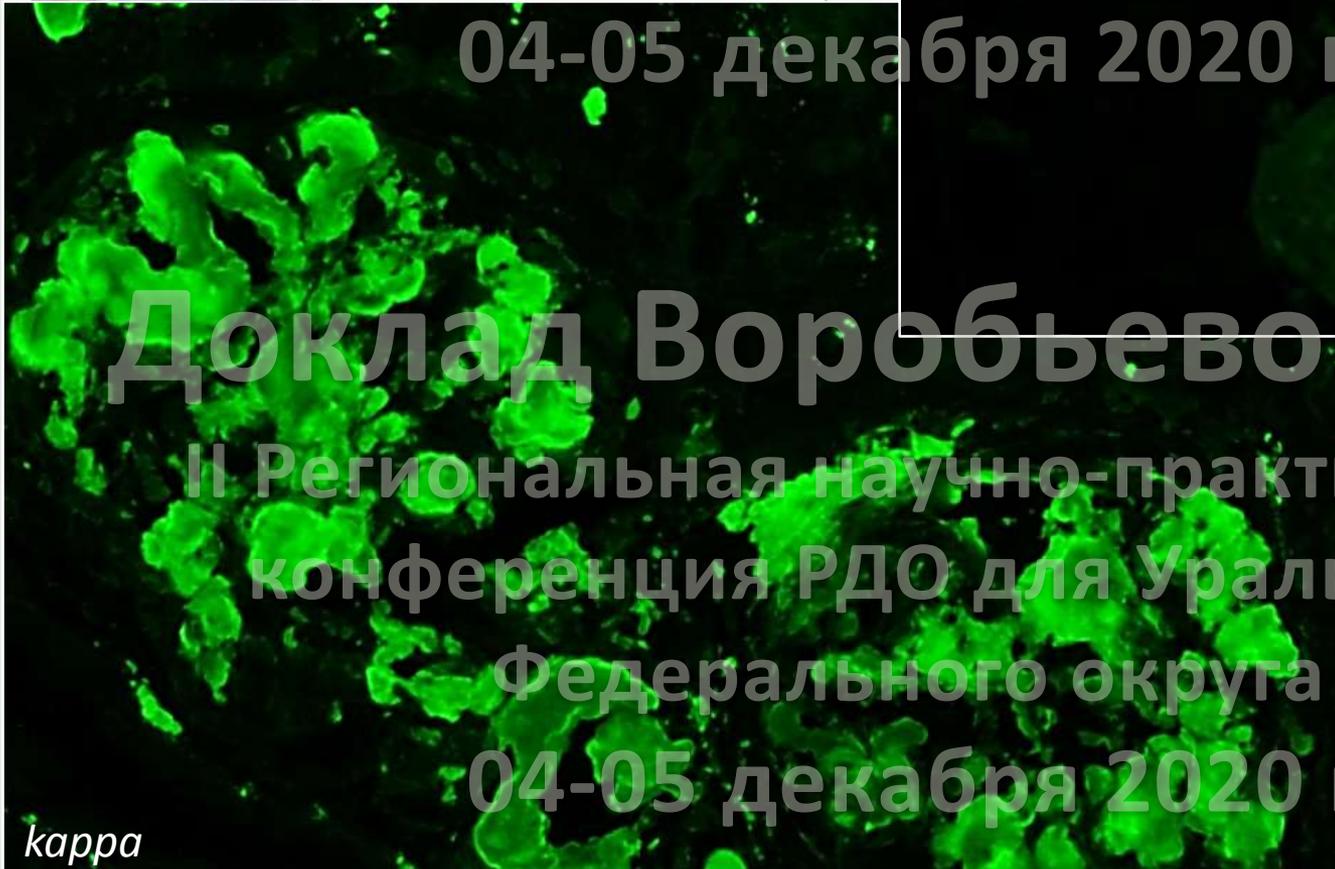


Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского

Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского

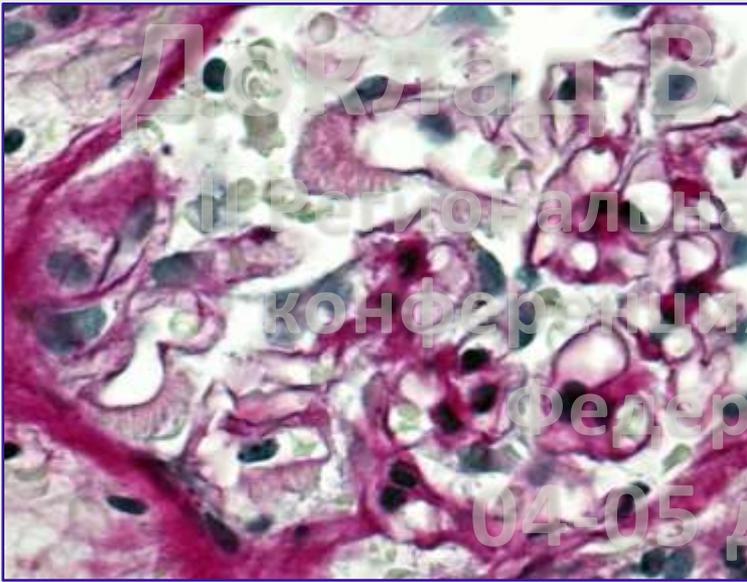
Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



lambda

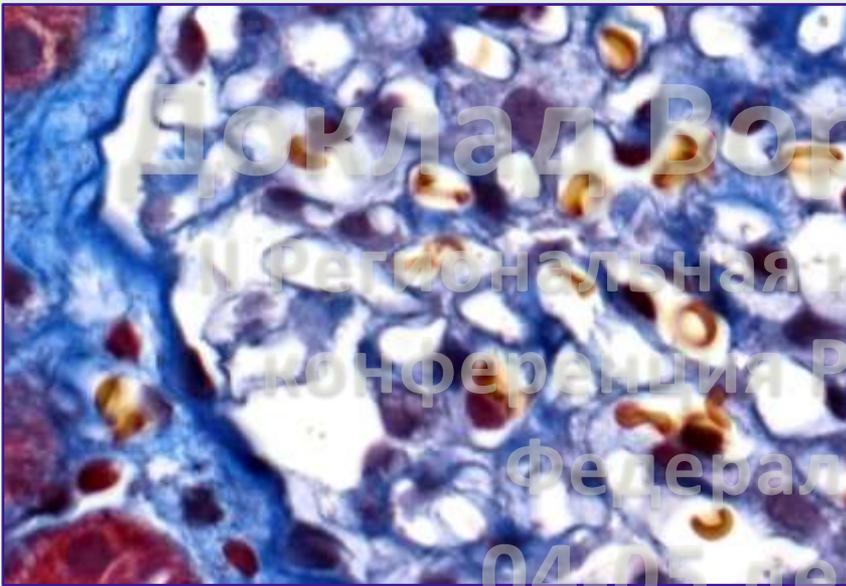
karpa



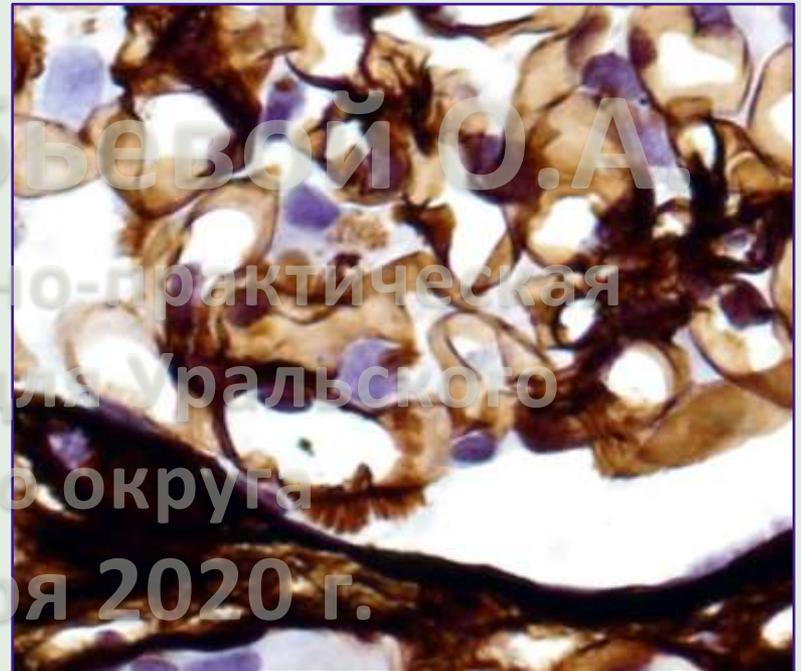
PAS, x400

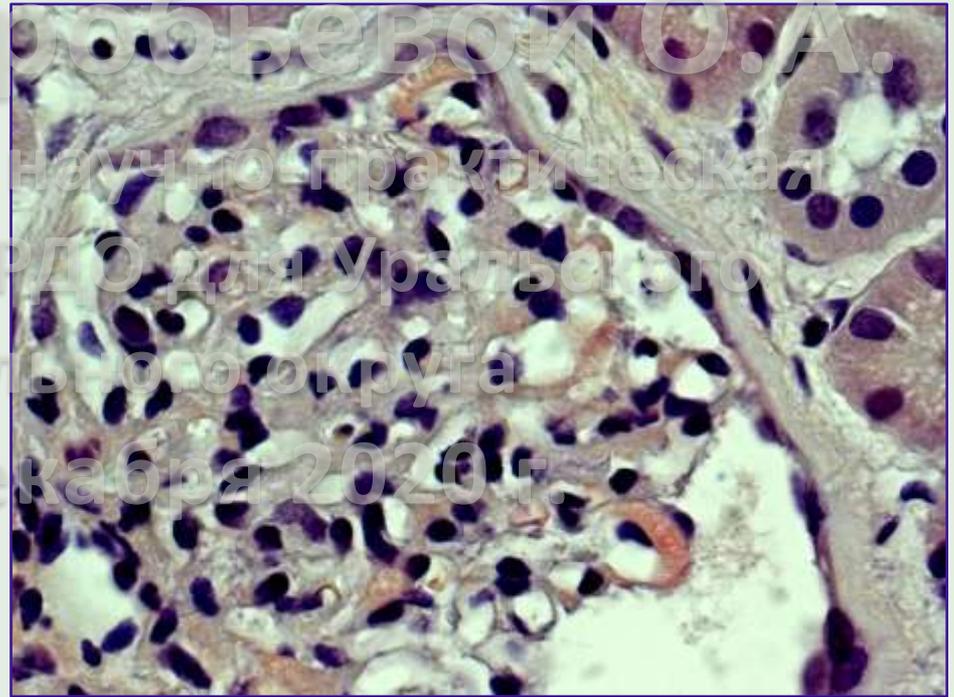
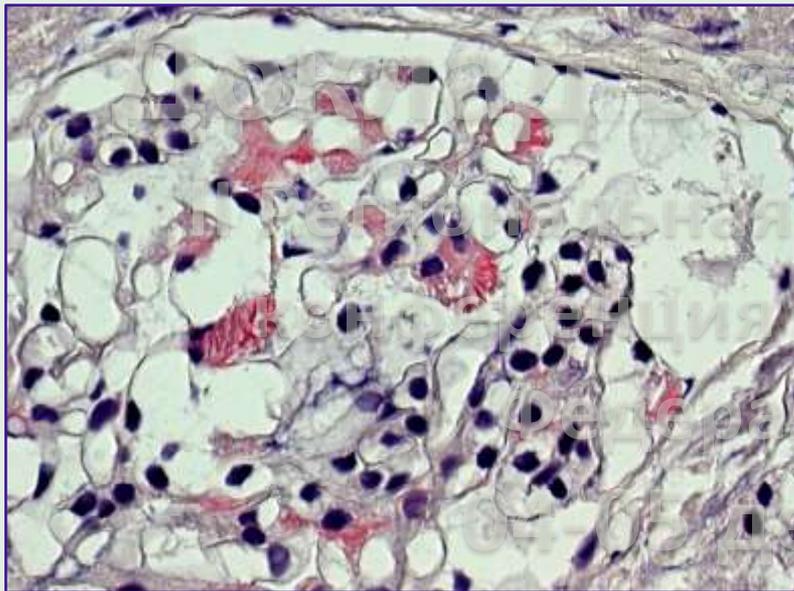


Jones', x400



Masson's, x400





Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая
конференция РДО для Уральского
Федерального округа

04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

lambda

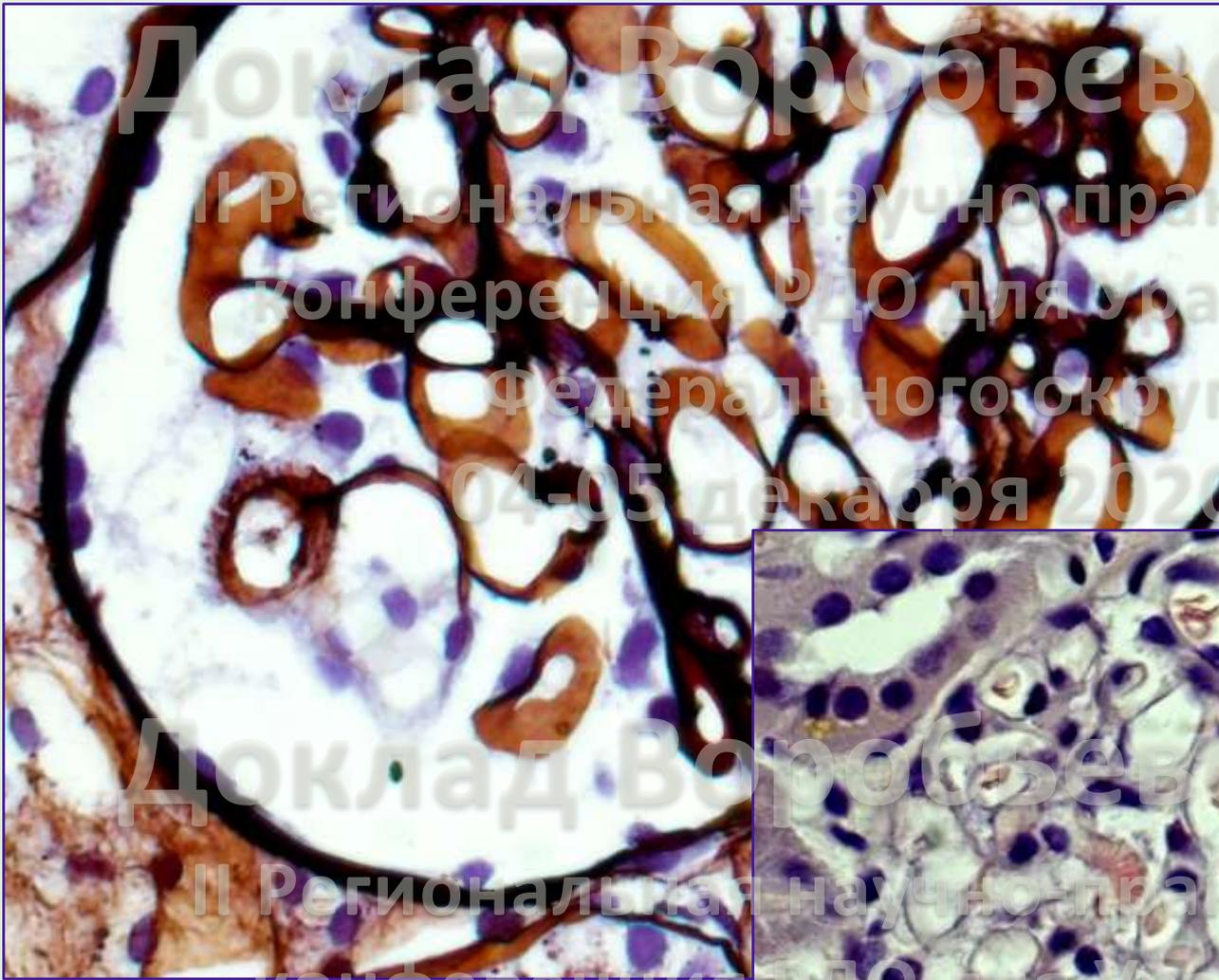
каппа



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

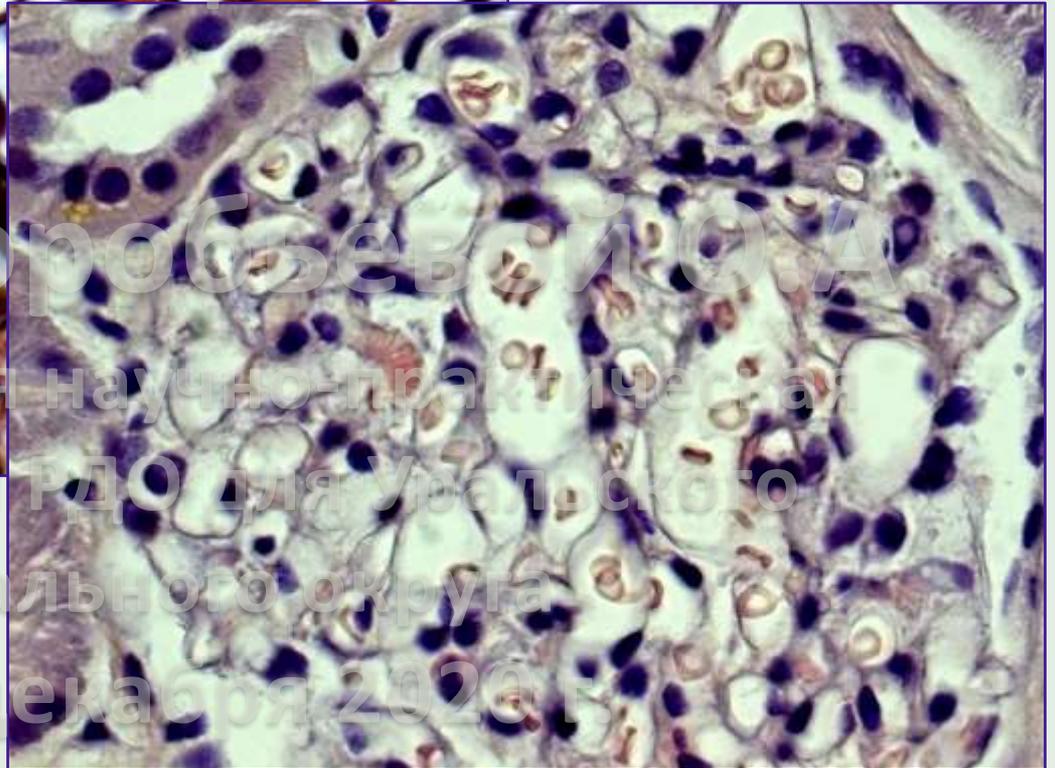
Congo-Red, x600



Jones', x600

Доклад Воробьевой О.А.

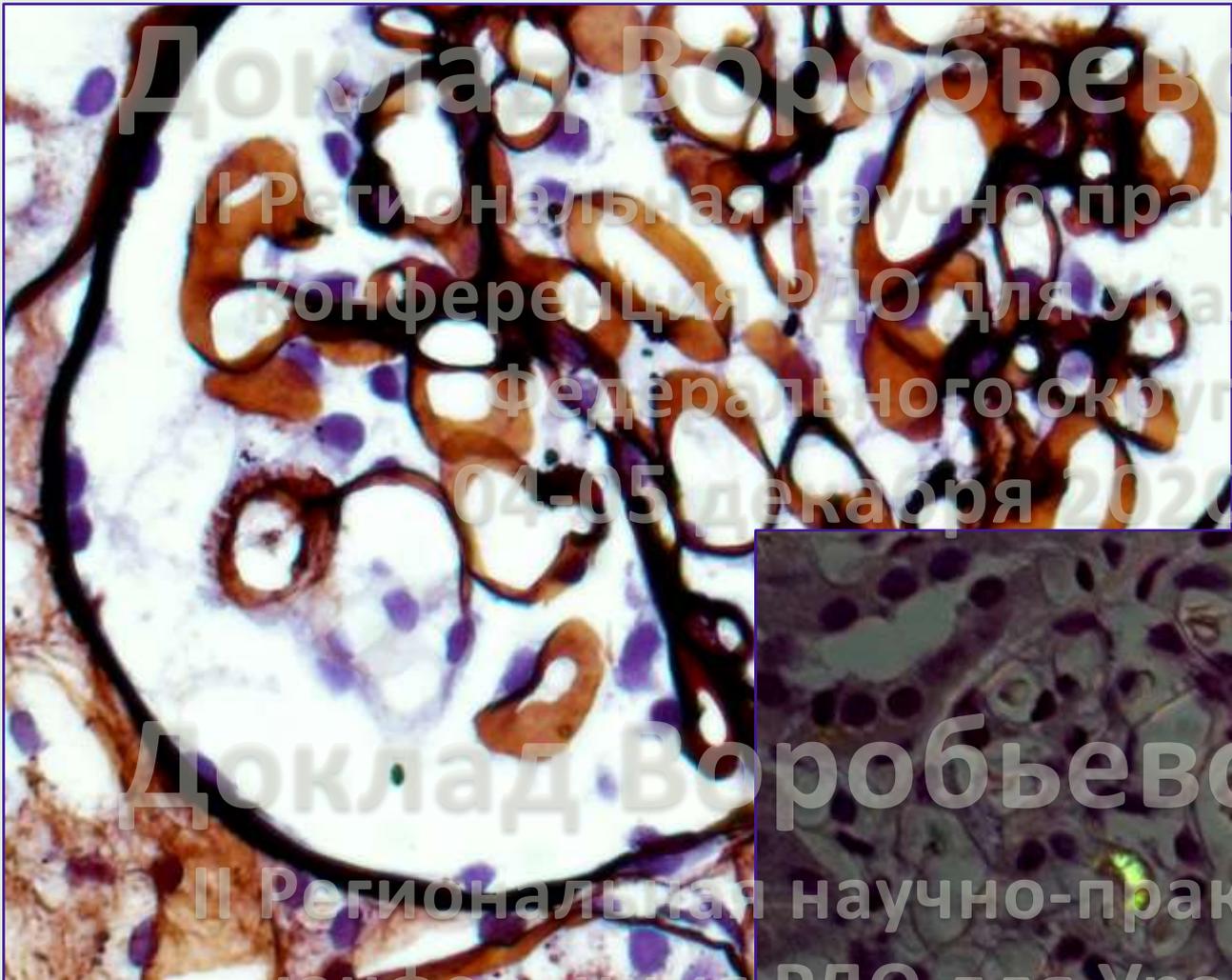
II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.





Доклад Воробьевой О.А.

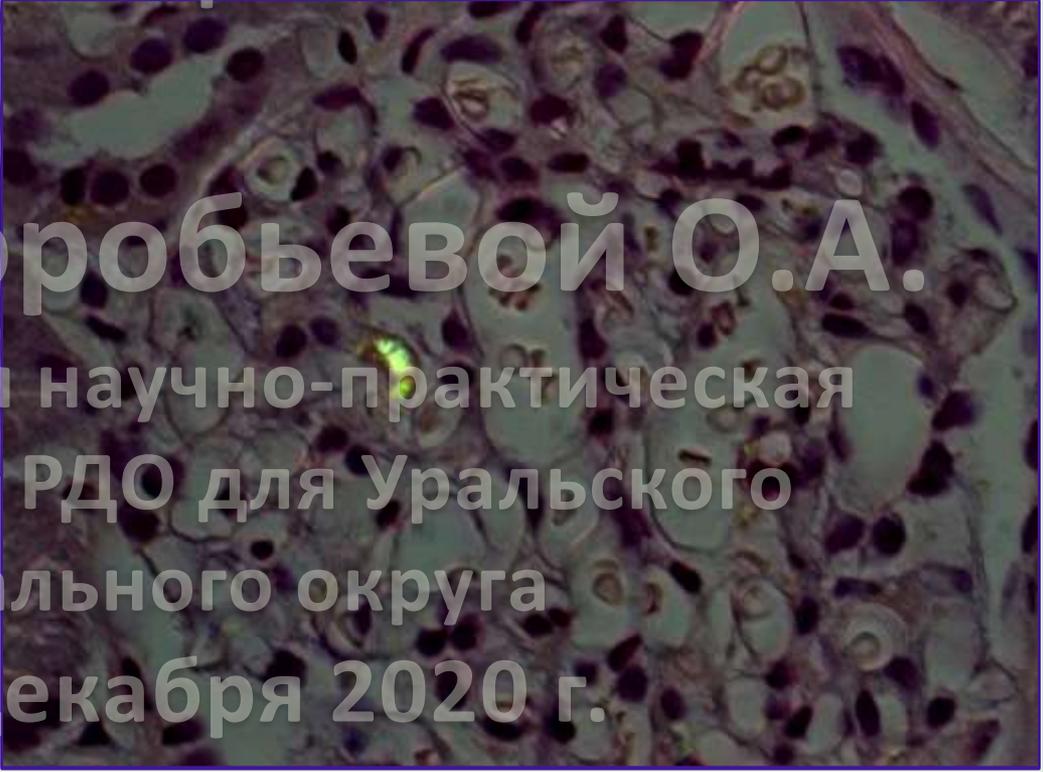
II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Congo-Red, x600

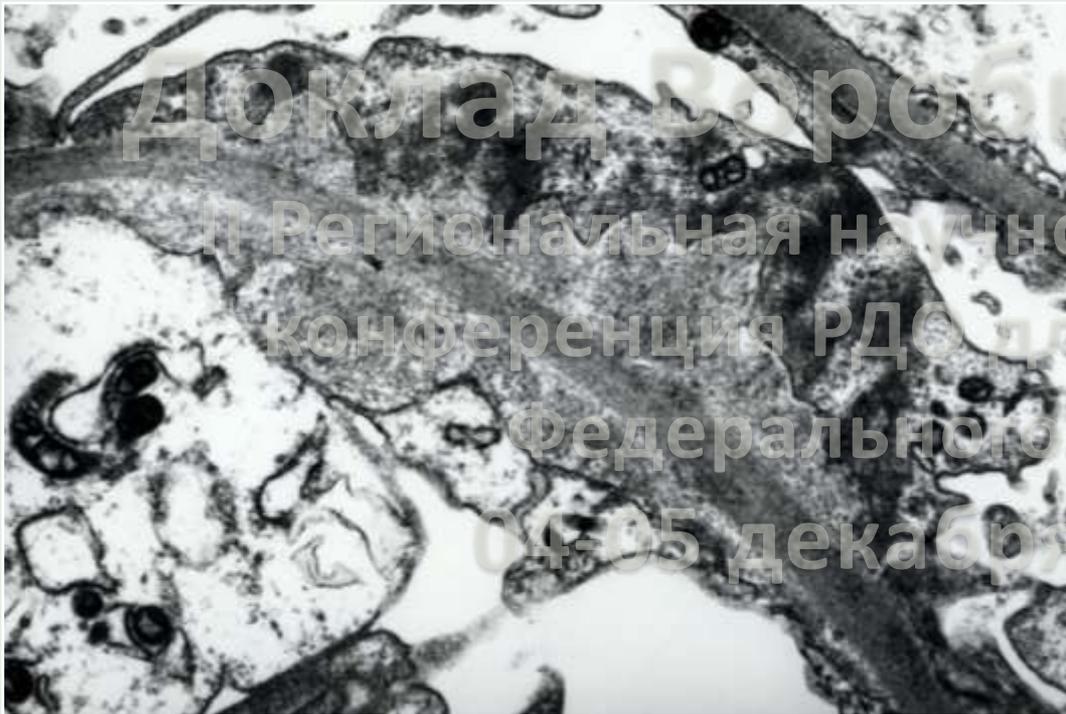
Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Jones', x600

+ Polarization



x10K



Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.

Доклад Воробьевой О.А.

II Региональная научно-практическая конференция РДО для Уральского Федерального округа
04-05 декабря 2020 г.



Нефротический синдром

Нефритический синдром

Подоцитопатии
(БМИ → ФСГС)

Мембранозные
нефропатии

AL-амилоидоз

IgA-нефропатия

Lipus-нефрит

Хронические антигенемии (HCV, HBV)

C3-гломерулопатии

ANCA- и/или AGBM- нефриты

MGRS

Амилоидоз (AA, TTR и др.)

Патология ГБМ (Coll-IV, Coll-III)

АГ, ТМА, СД, метаболический синдром

Энзимопатии

Другие нефропатии

**Нефротический синдром = диффузная подоцитопатия:
изолированная либо сопровождающая/осложняющая течение основного поражения**