



МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ - СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Пермь
7 октября 2016

Е.В. Захарова



Глава 2: основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Биопсия почки

- Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза
- Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Гистопатология

Клиника

Иммунные
механизмы

«Профили» или «Варианты»,
выделенные на основании
данных световой микроскопии

Мембранопролиферативный
[мезангиокапиллярный]

Мембранозный

Фокальный сегментарный гломерулосклероз
и т.д.....

«Варианты» не являются
«болезнями»

Иммунокомплексный МПГН:

инфекции – вирусные (гепатит С – КГН), бактериальные, грибковые, гельминтные, паразитарные (ИЭ, «катетерные» и «шунт»-инфекции, абсцессы)
аутоиммунные заболевания - СКВ, ССЗ, СШ, саркоидоз

Парапротеиновый МПГН: (криоглобулиновый, фибриллярный и иммунотактоидный ГН):
опухоли – солидные (легких)
ЛПЗ – НХЛ/ХЛЛ, МВ, РОЕМС, MIDD

МПГН

Идиопатический МПГН (?)

Дисрегуляция комплемента:
DDD, С-3 гломерулонефрит

ТМА

МезПГН

Иммунокомплексный: СКВ, ГШП, ИГАН

**ОПГН,
ДПГН**

Иммунокомплексный: постинфекционный, ???ВИЧ

Парапротеиновый – НХЛ/ХЛЛ, MGUS

Малоиммунный ЭКГН:
ANCA- васкулиты - ГВ, МПА, с-м Чарга-Стросс
ANCA-негативный ЭКГН, ANCA/антиГБМ ЭКГН

ЭКГН

Анти-ГБМ ЭКГН:
синдром Гудпасчера, анти-ГБМ нефрит

Иммунокомплексный ЭКГН:
инфекции (ИЭ), СКВ, КГВ, ГШП, ИГАН

Парапротеиновый ЭКГН (MIDD)

ИГА-нефропатия:

Болезнь Берже, ГШП
вторичные ИГАН – цирроз, НЯК, б-нь Крона, б-нь Бехтерева

Иммунокомплексный ГН:
СКВ
постинфекционный

Дисрегуляция
комплемента:
DDD, С-3
гломерулонефрит

**Нодулярная
гломеруло-
патия**

Сахарный диабет -
ДН

ЛПЗ – LCDD/HCDD

Идиопатическая

МИ

БМИ

Вторичные МИ:
ЛС - НПВС, интерферон, литий, золото
Опухоли - ЛГМ, НХЛ/ХЛЛ
Аллергия - полленоз, укусы насекомых, сывороточная болезнь

Идиопатический ФСГС

ФСГС

Вторичный ФСГС – генетические формы, ВИЧ-АН, героиновая нефропатия

Вторичный ФСГС – ожирение, рефлюкс, олиgoneфрония, анаболики, анальгетики, литий и др., постнекротическое рубцевание
исход любых нефропатий

ИМН

МН

Вторичная МН:
аутоиммунные заболевания - СКВ, ССД, СШ, РА, б-нь Бехтерева, псориаз, саркоидоз, болезнь Крона, дерматомиозит, зоб Хашимото
инфекции - гепатит В и С, твс, шистосомоз, эхинококкоз, сифилис, малярия
ЛС - каптоприл, НПВС, пеницилламин, золото
опухоли - солидные (почек, легких, кишечника), НХЛ/ХЛЛ, (иммунотактоидный ГН)

Идиопатические ГН:

- БМИ ↔ ФСГС
- МН ↔
- МПГН (???)
- ИГА-Н (???)

ПГШ ↔ ИГА-Н:

- МезПГН
- ОПГН
- ДПГН
- ЭКГН

СКВ:

- МИ
- МезПГН
- ОПГН
- ДПГН
- МПГН
- ЭКГН
- МН

АНСА-васкулиты:

- ЭКГН
- Очаговый некротизирующий ГН

Синдром Гудпасчера:

- ЭКГН

ГН, ассоциированный с инфекциями:

- ОПГН
- ДПГН
- МПГН
- МН
- ЭКГН
- МезПГН

ГН, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями:

- МН
- МПГН
- ДПГН
- ЭКГН
- ИГА-Н

ГН, ассоциированный с опухолями:

- МИ
- МН
- МПГН

ГН, ассоциированный с патологией комплемента

- МПГН
- МезПГН

Исход любых нефропатий:

- Диффузный нефросклероз
- ФСГС

ГН, ассоциированный с лекарствами:

- МН
- МИ
- ФСГС
- ТМА

ГН, ассоциированный с парапротеинемиями:

- МПГН
- МН
- ДПГН
- ЭКГН
- Нодулярная гломерулопатия

Клинико-лабораторная симптоматика

❑ Клинические симптомы нефропатии:

- Нефротический синдром
- Гематурия
- Протеинурия
- Остронефритический синдром
- Синдром БПГН
- Артериальная гипертензия
- ОПП
- ХПН

❑ Экстраренальные проявления:

- Легкие
- Кожа
- Суставы
- Сердце
- ЛОР-органы
- ЦНС и периферическая нервная система
- ЖКТ
- Эндокринные органы
- Система крови

❑ Серология:

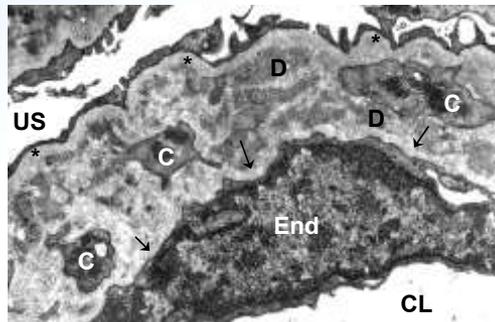
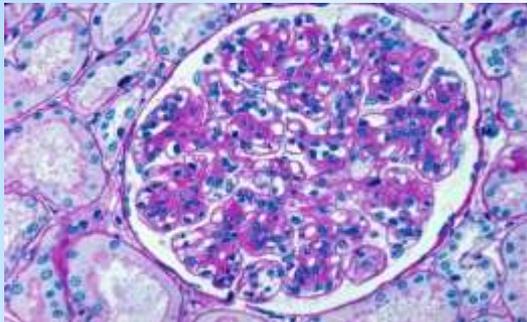
- Антиядерные а/т
- А/т к ДНК
- Комплемент
- аФЛ
- АНЦА
- Криоглобулины
- РФ
- Иммуноглобулины
- Легкие цепи

Морфологическая гломерулярная симптоматика

Методы исследования: <ul style="list-style-type: none"> • Световая микроскопия • Иммунофлуоресценция/иммуногистохимия • Электронная микроскопия 	Изменения <ul style="list-style-type: none"> • Очаговые (фокальные)/диффузные • Сегментарные/глобальные
Размеры <ul style="list-style-type: none"> • Обычные • Увеличенные • Уменьшенные 	Полулуния <ul style="list-style-type: none"> • Клеточные • Фиброзно-клеточные • Фиброзные
Мезангиальное пространство <ul style="list-style-type: none"> • Расширение за счет увеличения матрикса • Мезангиальная гиперклеточность • Мезангиолиз 	Депозиты Локализация <ul style="list-style-type: none"> • Мезангиальные • <u>Субэндотелиальные</u> • Интрамембранозные • Субэпителиальные (эпимембранозные) Характер экспрессии <ul style="list-style-type: none"> • Линейные • <u>Крупногранулярные</u> • <u>Мелкогранулярные</u> Состав <ul style="list-style-type: none"> • <u>Иммунокомплексные</u> • <u>Иммуноглобулины (поли- и моноклональные)</u> • <u>Комплемент</u>
Эндотелий <ul style="list-style-type: none"> • <u>Эндотелиоз («набухание»)</u> 	
Просвет капилляров, капиллярные петли <ul style="list-style-type: none"> • <u>Сужение</u> • <u>Окклюзия (псевдотромбы, микротромбы)</u> • Коллабирование (сморщивание) • Эндокапиллярная гиперклеточность/ее состав (ПМЯЛ, моноциты, лимфоциты, т.н. «пенистые» клетки и т.д.) 	
Базальные мембраны <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение • <u>Удвоение контура</u> • Разрывы • Обнажение • Сращение с капсулой (синехия) ??? Но участвует не только ГБМ • Неравномерное истончение / утолщение 	Бесклеточный материал <ul style="list-style-type: none"> • Инсудативные изменения (т.н. «гиалин») • Фибрин • Мезангиальный матрикс • Амилоид • Не амилоидный материал
Подоциты <ul style="list-style-type: none"> • Распластывание (сглаживание) малых отростков • Отслоение от ГБМ • Гиперплазия / гипертрофия / фигуры митоза 	Ультраструктуры <ul style="list-style-type: none"> • <u>Фибриллы</u> • <u>Микротрубочки</u> • Хаотичные • Организованные

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

- ❑ Пrolиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток и экспансия мезангиального матрикса
- ❑ Утолщение стенок капилляров за счет субэндотелиальных иммунных депозитов и/или интрамембранных плотных депозитов
- ❑ Интерпозиция мезангия с капиллярную стенку с образованием двойных контуров (трамвайные рельсы)



Старая классификация МПГН (базируется на данных ЭМ)

- тип I - субэндотелиальные депозиты
- тип II - интрамембранозные депозиты
- тип III- субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты

Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной МПГН



- Хронические инфекции (особенно гепатит С)
- Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
- Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и моноклональных IgG)
- Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора H)
- Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

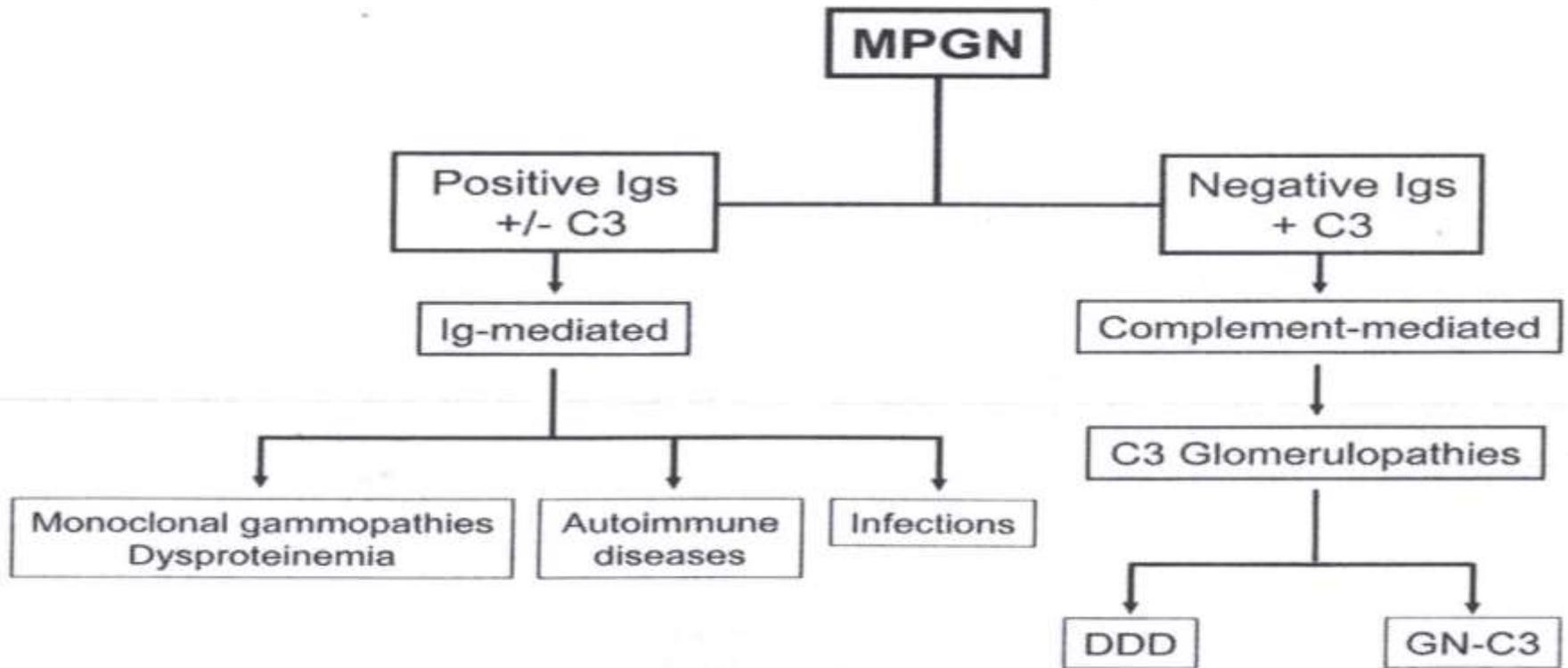
8.1: Оценка МПГН

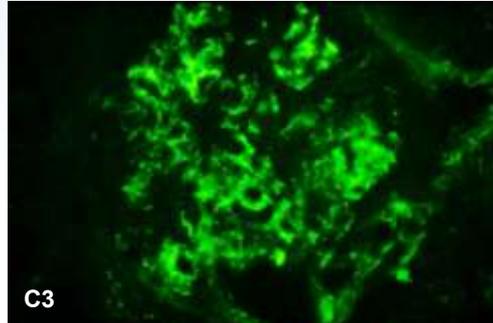
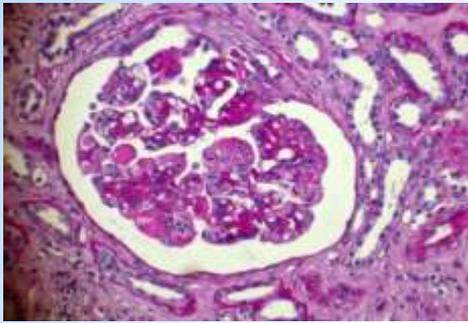
8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии. (нет степени)

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением почечной функции, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими дозами КС в через день или ежедневно на срок не более 6 месяцев. (2D)

Новая классификация МПГН основана на присутствии или отсутствии иммуноглобулинов и присутствии С3 при иммунофлюоресцентном исследовании





■ Новая классификация МПГН (базируется на данных ИФ)

➤ Ig (моноклональные, олигоклональные, поликлональные)±C3

✓ Иммунокомплексный механизм

- Инфекции (Ig и C3)
- Аутоиммунные заболевания (Ig и C3)

✓ Моноклональные иммуноглобулины (Ig без C3)

- Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
- Другие моноклональные гаммапатии

➤ Только C3

✓ C3-гломерулопатия

- DDD: мутация фактора I или MCP ± парциальная липодистрофия ± « друзы » и дегенерация сетчатки
- C3-гломерулонефрит: мутация фактора H или ингибирующие его антитела (парапротеины!)

➤ Ни Ig ни C3 - тромботическая микроангиопатия

- Идиопатический МПГН - диагноз исключения: дети, молодые взрослые, наличие поликлональных Ig+C3, и «все исключено»

Существует ли идиопатический мембранопротеративный ГН? РКИ касающиеся лечения МПГН датируются 1970-ми и 1980-ми годами и вероятно включали пациентов с различными диагнозами

Медируемые иммунными комплексами:

- Инфекции
 - Вирусные: гепатит С, гепатит В (редко)
 - Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, лепра, менингококковый менингит
 - Протозоиные/и др. инфекции: малярия, шистосомиаз, микоплазма, лейшманиоз
- Аутоиммунные заболевания:
 - Системная красная волчанка
 - Синдром Шегрена
 - Ревматоидный артрит
- Моноклональные гаммапатии

Комплемент-индуцированные (С3 гломерулопатия и болезнь плотных депозитов):

- Мутации комплемент-регулирующих белков: фактор Н, фактор I, фактор HR5
- Антитела против комплемент-регулирующих белков: С3-нефритический фактор, к факторам Н, I, В
- Мутация факторов комплемента: С3

Не связанные с иммуноглобулинами и комплементом:

- Реконвалесцентная фаза ГУС/ТТП
- Антифосфолипидный синдром
- Синдром ROEMS
- Радиационный нефрит
- Нефропатия ассоциированная с трансплантацией костного мозга
- Тромботические ангиопатии ассоциированные с медикаментами
- Серповидноклеточная анемия и полицитемия, дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния
- Гломерулопатия трансплантата

«Идиопатические» формы МПГН

- Ни одно из вышеописанных состояний

➤ **Хронические инфекции IgM, C3, IgG**

- Гепатит С (криоглобулинемический МПГН и МПГН без криоглобулинемии;)
- Гепатит В
- Инфекционный эндокардит, катетерные и «шунт»-инфекции
- Шистосомиаз, филяриаз
- Малярия
- Микоплазмоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз
- Грибковые инфекции

➤ **Аутоиммунные заболевания**

- СКВ (ВН IV класса) IgA, IgG, IgM, C3, C1q
- Саркоидоз
- ССЗ
- Артериит Такаясу

➤ **Злокачественные новообразования**

- Легких
- Почек
- ЖКТ
- Молочной железы
- Простаты, мочевого пузыря
- Меланома
- Тимома
- Ангиосаркома
- Хронический миело/миеломоноцитарный лейкоз,

➤ **Моноклональные гаммапатии**

- Болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей
- Лимфомы/лимфоплазмацитомы с криоглобулинемическим / иммунотактоидным МПГН

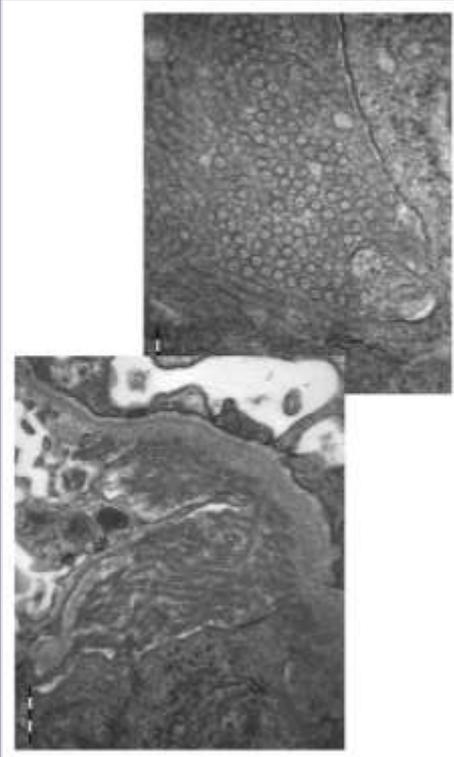
➤ **Нарушения регуляции комплемента (C3)**

- Болезнь плотных депозитов
- C3-гломерулонефрит

➤ **Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия**

- Антифосфолипидный синдром
- Гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Другие ТМА

Фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефрит

Световая микроскопия	Электронная микроскопия	Иммуноглобулины	Ассоциированные заболевания
<p data-bbox="67 235 502 335">Атипичный мембранопролиферативный ГН</p> 	<p data-bbox="556 235 857 264">Фибриллярный ГН</p>	<p data-bbox="890 235 1149 307">Поликлональные IgG</p>	<p data-bbox="1224 235 1657 264">Аутоиммунные заболевания:</p> <ul data-bbox="1224 271 1734 542" style="list-style-type: none"> • СКВ • болезнь Крона • болезнь Грейвса, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • первичный билиарный цирроз • болезнь Бехтерева • синдром Шегрена • васкулиты <p data-bbox="1224 571 1767 599">Злокачественные новообразования:</p> <ul data-bbox="1224 606 1787 878" style="list-style-type: none"> • рак щитовидной железы • гепатоцеллюлярная карцинома • рак молочной железы • рак толстой кишки • рак почки • меланома • множественная миелома • лимфопролиферативные заболевания <p data-bbox="1224 906 1371 935">Гепатит С</p> <p data-bbox="1224 963 1333 992">Другие</p>
	<p data-bbox="556 1028 857 1092">Иммунотактоидный ГН</p>	<p data-bbox="890 1028 1149 1092">Моноклональные IgG</p>	<p data-bbox="1224 1028 1816 1056">Лимфопролиферативные заболевания:</p> <ul data-bbox="1224 1063 1651 1163" style="list-style-type: none"> • хронический лимфолейкоз • лимфома • моноклональная гаммапатия <p data-bbox="1224 1192 1342 1220">Другие:</p> <ul data-bbox="1224 1228 1622 1356" style="list-style-type: none"> • СКВ • аутоиммунные/васкулиты • ВИЧ • гепатит С

89 больных с МПГН (МКГН) 1994-2016гг.

Иммунокомплексное повреждение

Клиническая группа	Количество больных	%	Диагноз	Вариант	Количество больных
Аутоиммунные заболевания	13	14,6	СКВ		12
			Ревматоидный артрит		1
Инфекции	22	24,7	Вирусные гепатиты	Гепатит С, криоглобулинемический васкулит	12
				Гепатит С, без криоглобулинемии	1
				Гепатит В	2
				Гепатит неуточненный	2
			Хроническая ВЭБ-инфекция	Криоглобулинемический васкулит	1
			Остеомиелит	ПИГН	1
			Пневмония	ПИГН	1
			Туберкулез	ПИГН	1
Сифилис	ПИГН	1			
Лимфопролиферативные заболевания	5	5,6	Макроглобулинемия Вальденстрема	Парапротеинемия, криоглобулинемический нефрит	1
			Мантийная лимфома	Парапротеинемия, без криоглобулинемии	1
			ЛПЗ неуточненное	Без парапротеинемии	2
			Моноклональная гаммапатия почечного значения	Криоглобулинемический нефрит	1
Эссенциальная криоглобулинемия	1	1,1	Криоглобулинемический васкулит	Криоглобулинемический нефрит	1

89 больных с МПГН (МКГН) 1994-2016гг.

Комплемент-индуцированное повреждение

Клиническая группа	Количество больных	%	Диагноз	Вариант	Количество больных
С-3 Гломерулопатия	5	5,6	Наследственный нефрит		5

Не связанные с иммуноглобулинами и комплементом

Клиническая группа	Количество больных	%	Диагноз	Вариант	Количество больных
Тромботическая микроангиопатия	4	4,4	ПАФС		3
			СКВ, АФС		1

Неуточненный МПГН

Клиническая группа	Количество больных	%	Диагноз	Вариант	Количество больных
Идиопатический гломерулонефрит	39	43,8	Хронический гломерулонефрит		39

Больная К., 1948 г.р.

Впервые госпитализирована в 24 нефрологическое отд. ГKB им. С.П. Боткина в апреле 2011 г.

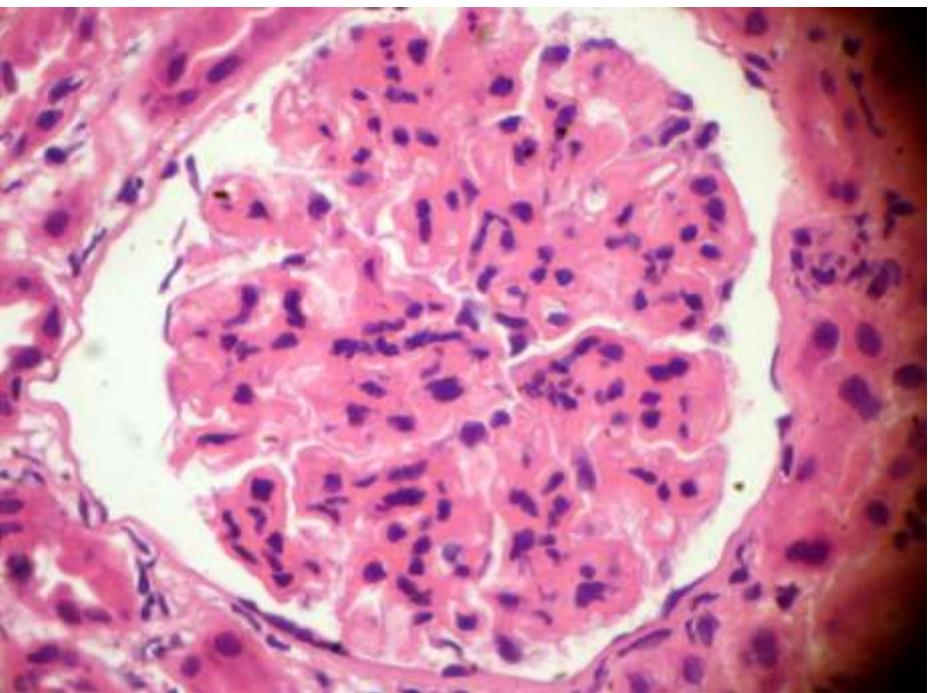
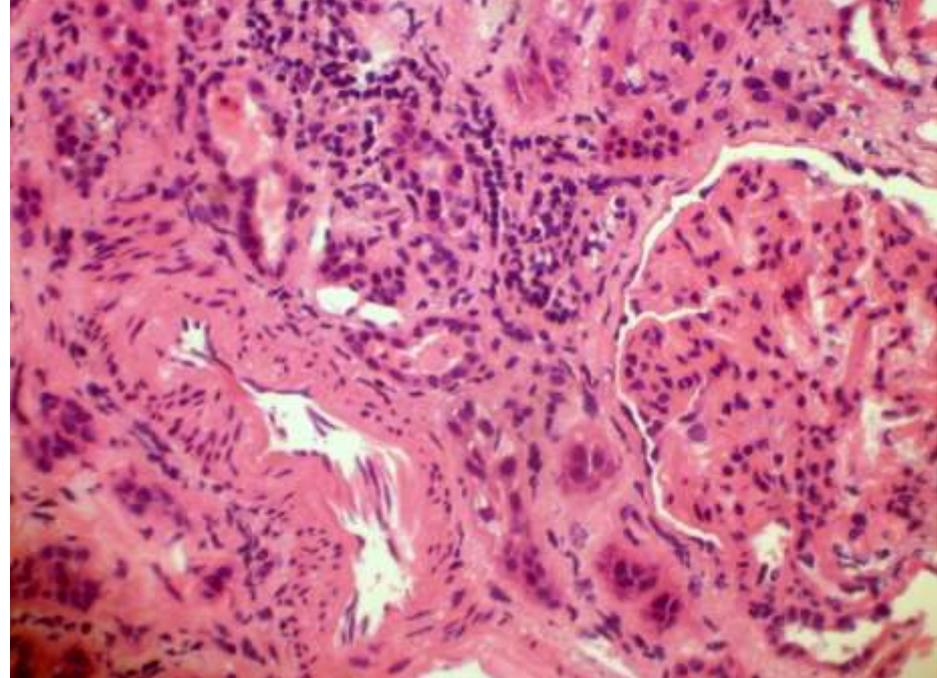
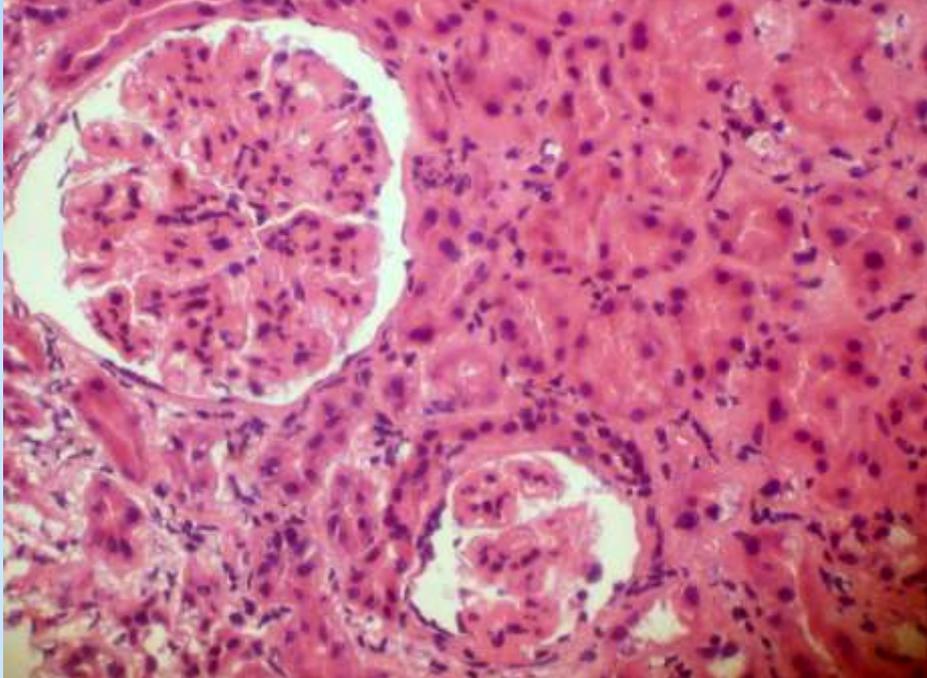
Жалобы на слабость, отеки нижних конечностей, потерю в весе

Анамнез:

- 2 беременности без нефропатии, в 1997 г. - экстирпация матки с придатками по поводу аденомиоза, с этого времени - эпизоды повышения АД, в 1999 г. холецистэктомия**
- Весной 2010 г. после ОРВИ впервые появились отеки, выявлена протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия - все поля зрения, умеренная гипопроteinемия, холестерин 8,8 ммоль/л, повышение уровня ЛДГ, мочевины 8,8 ммоль/л**
- В сентябре 2010 г. отеки сохранялись, Нв 113 г/л, протеинурия 0,3 г/л, осадок скудный, при УЗИ и УЗДС вен нижних конечностей - клапанная недостаточность, увеличение паховых лимфоузлов**
- Отметила значительное похудание (за год на 16 кг)**
- В феврале 2011 г - повышение Т до 39,С, кашель. ПУ 6 г/л, впервые выявлено повышение креатинина крови до 179 мкмоль/л**
- Госпитализирована в нефрологический стационар по месту жительства**

- ❑ Нв 99 г/л, Л $5,4 \times 10^9$, Тр 450-203 тыс/мкл, СОЭ 120 мм/ч, о.белок 56,4 г/л, мочевины 8,0 ммоль/л, холестерин 8,8 ммоль/л, СРБ 1,6 мг/л, железо 15 мкмоль/л, ПУ 2 г/л, Л 22-25, Эр - до 100 в поле зрения
- ❑ ЭХО-КГ : гипертрофия ЛЖ; УЗИ: диффузные изменения паренхимы печени и ПЖЖ, киста левой доли печени, почки нормальных размеров, ЧЛС не расширена, паренхима 15-17 мм, малый таз без патологии; ЭГДС: атрофический гастрит, катаральный дуоденит; Ректороманоскопия: проктит, биопсия на амилоид - окраска положительная (?)
- ❑ КТ грудной клетки: лимфаденопатия средостения, лимфаденопатия брюшной полости
- ❑ Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №1: повышение В2-микροглобулина, ЦИК в большом кол-ве, включающие иммуноглобулины: G, A, M, C3. Следовая парапротеинурия Бенс-Джонса каппа на фоне массивной неселективной клубочковой протеинурии, повышен уровень В2-микροглобулина
- ❑ Направлена в ГКБ им. С.П. Боткина для проведения биопсии почки

- ❑ АД 160/90 мм рт.ст., физикально без особенностей за исключением мелкого шейного лимфоузла справа
- ❑ Нв 96 г/л, СОЭ 16-34 мм/ч, о.белок 45-50 г/л, холестерин 11 ммоль/л, мочевины 9,4 ммоль/л, креатинин 123-195 мкмоль/л, ЛДГ 551 ед/л, КФК 159 ед/л
- ❑ Протеинурия 1,1-6,4 г/л, Эр 3-4 в п/зр
- ❑ УЗИ: киста левой доли печени. Диффузные изменения ПЖЖ, почек. Небольшое количество выпота в плевральных синусах. Многоузловой зоб
- ❑ Эхо-КГ: незначительная асимметричная ГЛЖ, размеры камер сердца в пределах нормы, клапанный аппарат интактен
- ❑ Rg-графия органов грудной клетки: левосторонний гидроторакс в пределах синуса
- ❑ Rg-графия костей таза, лопаток, черепа: очагов деструкции не выявлено
- ❑ Консультация гинеколога: Состояние после НАМ и удаления придатков. Рецидивирующий полипоз цервикального канала.
- ❑ Выполнена биопсия почки



Биопсия почки:

Световая микроскопия. Проведены окраски: Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Масону.

- 11 клубочков. Клубочки увеличены в размерах, большинство из них имеет дольчатую структуру за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации с задержкой лимфоцитов в просвете капиллярных петель. Стенки капиллярных петель утолщены, имеются отдельные двойные контуры
- Отек интерстиция, формирующий диффузно-очаговый интерстициальный фиброз. Диффузно-очаговая, достаточно плотная инфильтрация интерстиция лимфоцитами с примесью нейтрофилов. Оценить состояние канальцевого эпителия не представляется возможным из-за неадекватной фиксации препарата
- Артерии, артериолы - без особенностей

Иммунофлюоресценция:

- IgG - периферия капиллярных петель +++
- IgA - следы
- IgM - нет
- Clq - то же что IgG ++
- C3 - то же, что IgG ++
- Каппа - то же IgG +++
- Lambda - то же IgG +++
- Фибриноген - нет

Заключение: картина мембранопролиферативного гломерулонефрита

- ❑ А/т к ДНК, С3, С4 - норма, АНФ, СРБ, РФ - отр.
- ❑ ЭГДС: хронический пангастрит, узелковая лимфоидная гиперплазия луковицы 12 перстной кишки, очаговые изменения слизистой оболочки желудка. Взята биопсия - данных за онкопроцесс не выявлено
- ❑ Трепанобиопсия костного мозга (материал исследован в ГНЦ): Трепанобиоптат костного мозга достаточного объема. Костномозговые полости широкие, в них имеет место преобладание жировой ткани над кроветворной, местами весьма значительное, вплоть до тотального заполнения жировыми клетками отдельных из них. В сниженном количестве выявляются клетки всех трех ростков нормального гемопоэза, среди которых преобладают элементы гранулоцитарного ростка, без нарушения их созревания. Мегакариоциты очень немногочисленны. Разрастаний лимфоидных клеток не найдено. **Заключение:** выявленные в костном мозге изменения носят вторичный характер. Имеется картина гипоплазии костного мозга

- ❑ Пересмотр КТ ОГК и ОБП: изменения в нижней доле правого легкого следует дифференцировать между фиброзом и пневмонической инфильтрацией. Двусторонний зоб. Образования левой доли печени, требующие (гемангиомы). Состояние после холецистэктомии. Размеры выявляемых лимфоузлов не превосходят показателей нормальных значений
- ❑ Консультация гематолога: Признаков лимфопролиферативного заболевания нет. Целесообразно проведение биопсии лимфоузла с последующим гистологическим исследованием
- ❑ Консультация онколога: Кистозная мастопатия. Подмышечные лимфоузлы не увеличены. На шее справа лимфоузел до 0,5 см, требующий гистологического исследования
- ❑ Консультация хирурга: выполнение ножевой биопсии лимфоузлов невозможно в связи с их малыми размерами
- ❑ Консультация хирурга-эндокринолога: выполнена ТАП узлов правой доли щитовидной железы. Гистология: найденные изменения могут быть элементами коллоидного зоба

Клиническое суждение:

- ❑ У пациентки, обследованной по поводу нефротического синдрома и следовой парапротеинурии, обсуждался диагноз «первичного» AL амилоидоза, по данным биопсии почки этот диагноз не подтвержден, выявлен мембранопролиферативный гломерулонефрит с отложением поликлонального IgG
- ❑ Поскольку данная патология чаще всего ассоциирована с аутоиммунными, инфекционными и онкологическими заболеваниями, проведено дополнительное обследование и проанализированы результаты предыдущего обследования
- ❑ Данных за аутоиммунную и инфекционную патологию нет, онкопатологии со стороны органов брюшной полости, грудной клетки и женской половой сферы, не найдено
- ❑ Наличие моноклональной секреции и лимфоаденопатии требовало исключения лимфопролиферативного заболевания. При трепанобиопсии костного мозга данных за ЛПЗ не получено, биопсия периферического л/узла не произведена в связи с его малыми размерами и труднодоступностью
- ❑ Больной показано оперативное лечение по поводу многоузлового зоба с гистологическим исследованием операционного материала

Госпитализация в октябре 2011 г. в отд. эндокринной хирургии ГКБ им. С.П. Боткина

- ❑ Выполнена тиреоидэктомия
- ❑ Гистологическое исследование операционного материала: микроскопическая картина узлового аденоматозного (макро-нормофолликулярного) зоба с реактивной очаговой аутоиммунной инфильтрацией, очаговым склерозом, дистрофическими изменениями в строме
- ❑ Гистологическое исследование шейного лимфоузла (мазки-отпечатки): элементы крови, немного разрушенных лимфоидных элементов
- ❑ Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №2: уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Признаки диспротеинемии по нефротическому типу. Неселективная клубочковая протеинурия. Увеличено количество свободных легких цепей иммуноглобулинов обоих типов без изменения их соотношения. **Моноклональной секреции не выявлено**

Клиническое суждение

- ❑ По данным гистологического и цитологического исследования удаленной щитовидной железы -данных за рак щитовидной железы и лимфому с поражением шейных лимфоузлов не получено
- ❑ Ранее проведенное обследование не выявило злокачественного заболевания желудка, легких, женской половой сферы, лимфоплазмоцитарного заболевания
- ❑ Таким образом, у больной с мембранопролиферативным гломерулонефритом до настоящего времени не выявлено заболевания с которым эту патологию можно было бы ассоциировать
- ❑ Вместе с тем, имеющийся вариант ГН может рассматриваться как идиопатический лишь в исключительных случаях
- ❑ Целесообразно дообследование: КТ грудной клетки и брюшной полости, колоноскопия, УЗИ периферических лимфоузлов, при возможности - биопсия лимфоузла
- ❑ В настоящее время возможна лишь симптоматическая и нефропротективная терапия

2-я госпитализация в отд. нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина в феврале 2012 г.

- ❑ КТ ОБП и ОГК - патологии не выявлено
- ❑ Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи №3:
Уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Признаки диспротеинемии по нефротическому типу. Увеличено количество свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов обоих типов без изменения их соотношения. Неселективная клубочковая протеинурия. **Моноклональной секреции не выявлено**
- ❑ Колоноскопия: Диффузная лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки. Единичные мелкие полипы толстой кишки
- ❑ УЗИ периферических лимфоузлов: Шейные л/у - множественные, средней эхогенности и гипоэхогенные до 15-17мм, подчелюстные справа единичные 12х6мм, гипоэхогенные, слева не визуализируются, подключичные не лоцируются, аксиллярные л/у множественные до 10-12мм с обеих сторон. УЗИ щитовидной железы: Тиреоидная ткань не лоцируется. Региональные лимфоузлы до 15-17мм, множественные, гипоэхогенные
- ❑ Консультация хирурга: выполнение биопсии периферических лимфатических узлов невозможно в связи с их малыми размерами

Клиническое суждение:

- ❑ Пациентка с мембранопрролиферативным гломерулонефритом, с учетом возраста и морфологического типа, повторно обследуется с целью выявления возможной причины вторичного поражения почек
- ❑ Ни при настоящем, ни при ранее проведенных обследованиях данных за онкопатологию легких, ЖКТ, женской половой сферы, щитовидной железы, лимфопрролиферативное заболевание не найдено
- ❑ Нефротический синдром не прогрессирует, функция почек без существенной отрицательной динамики
- ❑ Проведение иммуносупрессивной терапии в настоящее время не целесообразно. Показана нефропротективная терапия, препараты железа, наблюдение, повторное обследование через 3 месяца

3-5 госпитализации в отд. нефрологии ГKB им. С.П. Боткина в феврале и сентябре 2013 г. и в сентябре 2014 г.

- ❑ **Нв 93-123г/л, Тр 380тыс/мкл, Л 5,1-6,3 тыс/мкл, общий белок 69-74г/л, креатинин 128-114-134 мкмоль/л, протеинурия 1,4-1,0-0,54 г/л-1,8-1,42 г/сутки, Эр 18-20-3-4 в п/зр**
- ❑ **Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи №4: Моноклональной секреции не выявлено**
- ❑ **УЗИ щитовидной железы: состояние после тиреоидэктомии. Умеренная гиперплазия шейных лимфоузлов**
- ❑ **УЗИ органов брюшной полости и почек: Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы, паренхимы почек**
- ❑ **ЭГДС: Хронический пангастрит с эпителизированными острыми эрозиями и язвами в антральном отделе. Скользящая аксиальная хиатальная грыжа 1-2 степени, неосложненная. Умеренно выраженная узелковая лимфоидная гиперплазия луковицы 12 перстной кишки, требующая динамического наблюдения**
- ❑ **КТ ГМ: очаговых изменения нет, умеренная атрофическая смешанная гидроцефалия**

Клиническое суждение:

- ❑ У пациентка с мембранопролиферативным гломерулонефритом, диагностированным в 2011г, ранее проведенный диагностический поиск не выявил заболеваний, с которыми могло быть ассоциировано развитие МПГН
- ❑ В связи с узловым зобом выполнена тиреоидэктомия, гистологическое исследование не выявило признаков злокачественного роста, однако за период, прошедший после тиреоидэктомии развилась частичная ремиссия нефротического синдрома
- ❑ Протеинурия умеренная, гипопроteinемии нет, уровень креатинина повышен незначительно (115-134мкмоль/л)
- ❑ Целесообразно продолжить нефропротективную и симптоматическую терапию

- ❑ В течение последующего года регулярно наблюдалась у нефролога в ГКБ им.С.П.Боткина
- ❑ Отеков не было, креатинин крови 104-106 мкмоль/л, умеренное повышение уровня мочевой кислоты
- ❑ В июле 2015 после «укусов мошки» в течение нескольких дней высоко лихорадила, отмечались отеки на лице и увеличение шейных лимфоузлов
- ❑ Далее эпизод лихорадки с синюшно-багровой гиперемией в н/3 правой голени, консультирована инфекционистом, диагноз рожистого воспаления был отвергнут
- ❑ С сентября 2015г усугубление АГ с повышением АД до 170/100 мм.рт.ст. на фоне постоянного приема валсартана, амлодипина, конкора
- ❑ Ухудшение состояния с 29.09.2015, когда появились обширные эритематозные высыпания на внутренней поверхности бедер
- ❑ Накануне появления высыпаний на коже беспокоили озноб, тошнота, зуд кожи, температуру не измеряла
- ❑ 01.10.2015г. Госпитализирована в отд. нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина

- ❑ Состояние средней тяжести
- ❑ Кожа умеренно бледная, на этом фоне - разлитая гиперемия лица, на коже бедер обширные участки сливных эритематозных высыпаний без зуда, безболезненных, не выступающих над поверхностями кожи
- ❑ Незначительные отеки, выраженные трофические изменения голи голени с участками гиперпигментации н/3 с обеих сторон
- ❑ Суставы на вид не изменены, движения в них в полном объеме, уплотнения мышц не определяется, болезненности по ходу сосудисто-нервного пучка по ходу верхних и нижних конечностей нет
- ❑ Пальпируются мелкие плотные передние и задние шейные лимфоузлы справа, пальпируется также видимый на глаз лимфоузел в надключичной области справа до 2-х см в диаметре, эластичный, безболезненный. Подмышечные лимфоузлы не пальпируются, паховые плотные до 2 см
- ❑ В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет
- ❑ Тоны сердца приглушены, ритм правильный, АД 150/90 мм рт.ст., ЧСС 64 в минуту
- ❑ Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень не увеличена, селезенка не пальпируется
- ❑ Область почек не изменена, безболезненна при поколачивании. Диурез более 1 л/сутки, моча обычного цвета, дизурий нет



	Л x10 ⁹ /л	Эр x10 ¹² /л	Нв (г/л)	Тр x10 ⁹ /л	п/я %	с/я %	лц %	м %	эоз%	СОЭ мм/час
02.10	4,82	3,34	95	282	2	56	30	5	5	63
15.10	7,84	3,61	101	322	4	52	31	8	5	60

	Цвет	Отн.пл.	Реакция	белок г/л	Гл-за	Л в п/зр	Эр в п/з	Цил
02.10	желт	1,017	5,5	2,08	-	2-3	0-1	0-1
15.10	Желт	1,014	5,5	1,0	-	5-7	8-10	0-1-1

	02.10	09.10	15.10
Билирубин мкмоль/л	7	6	5
Глюкоза ммоль/л	4,35	4,65	4,1
О.белок г/л	75	79	80
Альбумин г/л	25	25	27
Мочевина ммоль/л	7,7	6,9	7,7
Креатинин мкмоль\л	103	99	112
АЛТ у/л	26		16
АСТ у/л	30		26
Мочевая к-та мкмоль/л			289
Фосфор ммоль/л	1,56	1,58	1,58
Щелочная фосфатаза у/л		87	
ГГТП у/л		19	
Холестерин моль/л		5,91	5,93
ТГ ммоль/л		1,47	
Сыв.железо мкмоль/л		9,0	
Трансферрин г\л		1,78	
Ферритин мкг\л		73,6	
Кальций ммоль/л		1,88	
Калий ммоль/л	3,26	4,1	
Натрий ммоль/л	141,7	142	
Хлор ммоль\л	104,4	103	

- ❑ **Белковые фракции крови:** Общий белок 79г/л. Альбумины 28,2г/л- 35,7%; глобулины: альфа₁ 3,24г/л- 4,1 %, альфа₂ 8,37г/л - 10,6%, бета 1 4,58г/л -5,8%, бета2 3,63г/л -4,6%, гамма 30,97г/л - 39,2 %.
- ❑ **Иммуноглобулины:** IgA 5,28 г/л (0,8-4,0 г/л); IgM 1,7г/л (0,5 -3,2г/л); IgG 32,53 г/л (7,6 - 18,8г/л). IgE общ 200,97 (менее 100)
- ❑ **Ревмопробы :** СРБ 10 (до 6 мг/л), РФ 128 (до 8 ме/мл).
- ❑ **Паратгормон** 25,9 (норма 14-72 пг/мл)
- ❑ **Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи №5:** поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов. Повышено содержание каппа и лямбда СЛЦ без нарушения соотношения. Клубочковая протеинурия 2,86 г/сутки. Моноклональной секреции не выявлено
- ❑ **УЗИ ОБП и почек:** Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Киста левой доли печени. Диффузные изменения обеих почек.
- ❑ **УЗИ периферических лимфоузлов :**УЗ-признаки выраженной лимфаденопатии шейных (по 4-6мм), над- и подключичных (по 8мм), подмышечных (конгломерат ЛУ слева 28, 16мм), паховых (слева конгломерат до 32мм, справа 30мм) областей недоброкачественного генеза (с утолщенным кортикальным слоем)
- ❑ **Выполнена** ножевая биопсия шейного лимфоузла справа

Гистологическое исследование лимфоузла:

- ❑ Световая микроскопия: морфологическая картина лимфомы, преимущественно из мелких клеток, необходимо ИГХ и иммунофенотипирование
- ❑ ИГХ: морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат лимфомы из клеток мантии, классический вариант, с нодулярно-диффузным ростом

Консультирована гематологом

Клинический диагноз:

Лимфома из клеток мантии III стадии с поражением периферических лимфоузлов, МIP1 6,5 (риск средний).

Вторичная нефропатия - морфологически иммунокомплексный мембранопролиферативный гломерулонефрит с отложением поликлонального IgG, клинический - персистирующий нефритический синдром, ХПН, начальная стадия. Анемия легкой степени

- ❑ Начата химиотерапия по схеме RB
- ❑ До настоящего времени лечится и наблюдается в городском гематологическом центре и в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина, достигнута гематологическая ремиссия, функция почек стабильная, протеинурия субнефротическая

- ❑ У пожилой пациентки поражение почек в виде МПГН с отложением поликлонального IgG дебютировало за 4 года до появления диагностически значимых признаков лимфомы, позволивших установить основной диагноз
- ❑ Проявления ЛПЗ в виде значительной потери в весе, лимфаденопатии и повышения ЛДГ имелись уже в дебюте, однако целенаправленный поиск основного заболевания, начатый сразу после выявления МПГН не был результативным
- ❑ Данный случай иллюстрирует трудности диагностики и дифференциальной диагностики причин МПГН