Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

Реферат

на тему:

«Дифференциальная диагностика нефротического синдрома при системных редких заболеваниях»

Выполнила: студентка V курса ----------

----------------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

Пенза

2010

**План**

1. Диффузные заболевания соединительной ткани
2. Редкие причины нефротического синдрома
3. Семейные и врожденные формы нефротического синдрома

Литература

**1. Диффузные заболевания соединительной ткани**

*Ревматоидный артрит*

Поражение почек при ревматоидном артрите встречается в 10-25% случаев и представлено мезангиопролиферативным, реже — мембранозным гломерулонефритом, а также амилоидозом. Последний развивается обычно спустя 7-10 лет от дебюта болезни. Гломерулонефрит может протекать с нефротическим синдромом, амилоидоз почек в начале развития характеризуется протеинурией, которая нарастает и приводит к развитию нефротического синдрома. Вовлечение почек является фактором неблагоприятного прогноза при ревматоидном артрите, а развитие нефротического синдрома в сочетании с АГ, а также экстракапиллярный и мембранопролиферативный варианты нефрита характеризуются быстрым развитием и прогрессированием хронической почечной недостаточности. Дифференциальная диагностика обычно не представляет сложностей и характеризуется типичным «суставным» дебютом заболевания.

*Болезнь Стилла*

Болезнь Стилла встречается с частотой 1:100 000 лиц в возрасте 16-35 лет с равной частотой у лиц мужского и женского пола.

Для постановки диагноза болезни Стилла взрослых требуются два главных критерия и три любых дополнительных.

Описаны случаи хронического гломерулонефрита, проявляющегося нефротическим синдромом, развивающегося в рамках болезни Стилла и представляющего собой липоидный нефроз.

*Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)*

Анкилозирующий спондилоартрит может явиться причиной развития нефротического синдрома. Морфологическим эквивалентом его выступает амилоидоз почек или хронический гломерулонефрит.

Обычно поражение почек наблюдается в фазе анкилоза, когда постановка диагноза не представляет больших затруднений.

*Системная красная волчанка*

Нефротический синдром является частым проявлением люпус-нефрита. В 20% случаев заболевание дебютирует с нефротического синдрома, при этом в половине случаев кожные проявления, фотосенсибилизация, артрит, полисерозиты, характерные для системной красной волчанки, появляются позже, спустя 3-10 мес. Нередко нефротический синдром развивается в рамках смешанного клинического варианта течения нефрита и сочетается с эритроцитурией, лейкоцитурией, артериальной гипертензией. Фактор клинической манифестации поражения почек при системной красной волчанке является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, определяющим низкую эффективность терапии заболевания, быстрое развитие хронической почечной недостаточности.

*Узелковый полиартериит*

При узелковом полиартериите почки поражаются в 39% случаев. При этом нефротический синдром встречается в 4,9%. Клинические экстраренальные проявления заболевания помогают правильно поставить диагноз. Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха).

Нефротический синдром при поражении почек развивается в 13-25% случаев. Нами наблюдалось 13 случаев нефротического синдрома при геморрагическом заскулите. Их объединяло крайне тяжелое течение заболевания с поздним ответом на комбинированную иммунодепрессивную терапию или отсутствием ответа. Наиболее частыми морфологическими вариантами при этом явились мембранопролиферативный, мезангиопролиферативный гломерулонефрит и фокально-сегментарный гломерулосклероз. В одном случае были выявлены полулуния.

*Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфоузловой синдром)*

Болезнь Кавасаки встречается в 1,5 раза чаще у мальчиков, чем у девочек. 80% всех пациентов — в возрасте до 5 лет. Болезнь встречается с частотой 6-11 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Болезнь проявляется персистирующей высокой лихорадкой более 5 дней (100% случаев), поражением конечностей (эритема ладоней и подошв, индуративный отек кистей и стоп, десквамация кончиков пальцев — 70% случаев), двусторонним конъюнктивитом (85% случаев), поражением губ и полости рта (красные потрескавшиеся губы, малиновый язык, диффузная эритема слизистых оболочек -90% случаев), полиморфной сыпью (80% случаев), острым увеличением лимфатических узлов более 1,5 см (70% случаев). Возможно поражение коронарных артерий, проявляющееся ангинозными болями (20-25% случаев).

Поражение почек при болезни Кавасаки протекает по типу диффузного мезангиального склероза с микроскопической тубулярной дилатацией. Нефротический синдром у детей, страдающих болезнью Кавасаки, развивается с частотой 2,6%. Описаны случаи развития острой почечной недостаточности вследствие острого интерстициального нефрита и почечного васкулита, при этом частота почечной недостаточности составляет 1,7% (Брегель Л.В. и соавт., 2002).

*Гигантоклеточный артериит (височный артериит)*

Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия встречаются в возрасте старше 50 лет. В два раза чаще болеют женщины. Гигантоклеточный артериит встречается с частотой 18 случаев на 100 тыс. лиц в возрасте старше 50 лет. От 50 до 90% пациентов, страдающих гигантоклеточным артериитом, в начале заболевания имели признаки ревматической полимиалгии, и, наоборот, у 30% больных ревматической полимиалгией выявляется Гигантоклеточный артериит.

Наличие трех из пяти критериев и более соответствует гигантоклеточному артерииту.

Наблюдается поражение почек по типу амилоидоза, мезангиопролиферативного или мембранозного гломерулонефрита. Клинически почечная патология проявляется нефротическим синдромом, возможно развитие нефритического синдрома с гематурией в сочетании с протеинурией.

*Ревматическая полимиалгия*

Ревматическая полимиалгия встречается с частотой 12-68 случаев на 100 тыс. лиц старше 50 лет.

Диагностические критерии (Справочник по ревматологии, 1995):

возраст больных старше 50 лет;

наличие болей в мышцах, по крайней мере в двух из трех областей (шея, плечевой или тазовый пояс);

двусторонняя локализация болей;

преобладание болей в течение всей активной фазы процесса;

СОЭ выше 35 мм/ч;

продолжительность симптомов болезни не менее 2 мес;

ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах;

общая слабость, повышенная утомляемость, анорексия, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

Наличие первых пяти критериев считается обязательным, остальные дополнительные.

Наблюдается поражение почек по типу амилоидоза. Однако в этих случаях ревматическая полимиалгия сочеталась с гигантоклеточным артериитом. Крайне редки случаи гематурии.

*Облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера-Бюргера)*

При облитерирующем тромбангиите встречаются случаи нефротического синдрома (Мельников В.И. и соавт., 1976). Поражение почек обычно сочетается с поражением других органов (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, кожные геморрагии).

*Смешанное соединительнотканное заболевание*

При смешанном соединительнотканном заболевании почки вовлекаются в патологический процесс в 10-50% случаев. В 11 из 30 случаев проявляется про-теинурией, в 9 случаях — нефротическим синдромом (Кйпйои К.С. е1 а!., 1986). Наиболее частым морфологическим вариантом является мембранозный гломерулонефрит, значительно реже — липоидный нефроз.

Смешанное соединительнотканное заболевание в клинической картине сочетает проявления нескольких заболеваний соединительной ткани.

В ряде случаев оно возникает вследствие опухолевого заболевания как составная часть паранеопластического синдрома.

*Синдром Гудпасчера*

Наиболее частым вариантом поражения почек при синдроме Гудпасчера является быстропрогрессирующий гломерулонефрит. При морфологическом исследовании нефробиоптата обнаруживают экстракапиллярную пролиферацию с образованием фиброзно-эпителиальных полулуний. Нефротический синдром нередко характеризуется стероидорезистентностью, а также рефрактерностыо к введению в схему терапии цитостатиков.

*Микроскопический полиангиит*

При микроскопическом полиангиите развивается быстропрогрессирующий гломерулонефрит, одним из клинических проявлений которого является нефротический синдром. Быстрое прогрессирование почечной недостаточности наряду с экстраренальными проявлениями заболевания и выявлением высокого титра АНЦА, а также АНЦА в нефробиоптате при иммуногистохимическом исследовании позволяет приблизиться к правильному диагнозу.

*Диссеминированный гистиоцитоз*

Гистиоцитоз является редким заболеванием и характеризуется костномозговой пролиферацией клеток Лангерганса. Инфильтрация захватывает не только костный мозг, но и кожу, кости, печень, селезенку и лимфатические узлы. В ряде случаев инфильтрация распространяется и на почки. Развивается интерстициальный нефрит или гломерулонефрит, мембранопролиферативный вариант.

*Беременность*

Нефротический синдром встречается в 0,012-0,025% всех случаев беременности. В норме при беременности физиологическим считается повышение протеинурии до 0,39 г/сут, снижение уровня альбумина крови на 5-10 г/л. Развитие нефротического синдрома в первой половине беременности требует исключения хронического гломерулонефрита и других причин, не связанных с беременностью. Появление его во второй половине беременности не исключает возможности развития гломерулонефрита, однако ставит его в разряд маловероятных заболеваний. Наиболее частой причиной высокой протеинурии является нефропатия беременных, развивающаяся в рамках позднего гестоза.

**2. Редкие причины нефротического синдрома**

*Ишемическая болезнь почек*

Нефротический синдром при ишемической болезни почек встречается редко. Обычно его относят к проявлениям гломерулонефрита, а стеноз почечных артерий не диагностируют. Применение малых доз ингибиторов АПФ или реваскуляризация нередко оказываются эффективными средствами борьбы с ним. Описаны случаи исчезновения нефротического синдрома при применении ингибиторов АПФ, нефрэкгомии ишемизированной почки, после реваскуляризации стенозированой почечной артерии. В большинстве случаев нефротического синдрома при сосудистых поражениях почек при гистоморфологическом исследовании выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз, являющийся в данном случае вторичным, а не самостоятельным заболеванием. Генез нефротического синдрома, вероятно, обусловлен выраженной гиперренинемией и гиперангиотензинемией, обладающими протеинурическим действием.

*Нефротический синдром при гидатидной форме эхинококкоза*

Описаны единичные случаи нефротического синдрома при эхинококкозе. При проведении пункционной нефробиопсии у пациентки 67 лет, страдающей мембранозным гломерулонефритом и эхинококкозом печени (гидатидной формой), в биопсийном материале были обнаружены антигены Есhinococcus granulosis. Наблюдали ребенка 4 лет, страдающего эхинококкозом легких и нефротическим синдромом, который был купирован при 8-недельной терапии албендазолом. Описан случай развития нефротического синдрома в рамках узелкового полиартериита, возникшего вследствие эхинококкоза. Описаны также случаи развития мембранопролиферативного гломерулонефрита, липоидного нефроза вследствие эхинококкоза печени (гидатидной формы) и нефротического синдрома вследствие эхинококкоза легких (гидатидной формы). Учитывая небольшое количество сообщений, представляется невозможной попытка выделения особенностей течения неф-ропатии при эхинококкозе. В настоящее время известно, что, как правило, встречается гломерулонефрит, в генезе которого лежит развитие аутоиммунной реакции с первоначальной ролью антигена эхинококка. Следует предположить, что лечение эхинококкоза с последующим наблюдением и лечением гломерулонефрита является основной тактикой ведения данной категории пациентов.

*Геморрагическая лихорадка*

Инфекционное заболевание, вызываемое вирусами семейства Вunyaviridae, рода Наntavirus. Подтипы гантавирусов Наntaat, Dobrova аnd Seoul являются причинами среднетяжелых и тяжелых форм геморрагической лихорадки с поражением почек в Азии и Европе, подтип Рuumala — легкой формы, встречающейся в Центральной Европе и Скандинавских странах. Для диагностики инфекции широко используется полимеразная цепная реакция с выделением РНК-вируса из крови и мочи. Имеются единичные наблюдения развития нефротического синдрома.

*Болезнь Kimurа*

Болезнь Кimurа представляет собой воспалительное заболевание неясной этиологии, распространенное в странах Азии (Китай, Япония). Страдают им в основном лица мужского пола. Клиника представлена триадой симптомов: подкожные болезненные массы в области головы и шеи, эозинофилия крови и тканей и повышенный уровень IgЕ в плазме крови. Болезненные массы являются увеличенными лимфатическими узлами, односторонние. Поражаются в основном периаурикулярные, аксиллярные и ингвинальные лимфоузлы.

При гистологическом исследовании биопсированного лимфатического узла выявляется фолликулярная лимфоидная гиперплазия с интранодальными и перинодальными эозинофильными инфильтратами и микроабсцессами. При иммуногистохимическом анализе выявляются антитела к СD20, СD3, СD45, СD15, СD30. В 12-16% случаев при болезни Kimurа наблюдается поражение почек, клинически проявляющееся протеинурией. Одним из наиболее частых синдромов является нефротический. При гистологическом исследовании выявляются липоидный нефроз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит или фокально-сегментарный гломерулосклероз.

*Нефротический синдром при situs viscerus inversus*

Situs viscerus inversus встречается с частотой 1:5000 — 1:10 000 живорожденных. Domanski М. с соавт. (2005) описал случай нефротического синдрома у 18-летней девушки с situs viscerus inversus. При проведении нефробиопсии выявлен липоидный нефроз. Не исключено, что сочетание этих двух патологических состояний является случайным.

*Диффузный фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммена-Рича)*

Редким проявлением болезни может быть поражение почек с развитием нефротического синдрома. Встречается при идиопатическом фиброзирующем альвеолите, а также при вторичном, развивающемся вследствие системных заболеваний соединительной ткани.

*Галактосиалидоз*

Галактосиалидоз является редким заболеванием, обусловленным мутацией гена протективного белка, локализованного на длинном плече 20-й хромосомы, наследующимся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующимся дефицитом лизосомальных ферментов — а-нейраминидазы (сиалидазы) и Р-галактозидазы (Аксенова М.Е. и соавт., 2005).

Больные имеют типичный для болезни накопления Гурлерподобный фенотип, висцеромегалию, неспецифические диффузные изменения скелета (дизостоз), нередко тугоухость и изменения на глазном дне по типу «вишневой косточки». Гурлерподобный фенотип включает в себя низкий рост, непропорционально большую голову, грубые черты лица, уплощенную переносицу, короткую шею, вальгусную деформацию нижних конечностей, плоскостопие, пупочную и пахово-мошоночную грыжи. Поражение почек проявляется нефротическим синдромом (Аксенова М.Е. и соавт., 2005). В постановке диагноза помогает сочетание нефротического синдрома с Гурлерподобным синдромом. Для точной верификации диагноза применяется определение в крови а-нейраминидазы и Р-галактозидазы, резко сниженных. Однако данный вид анализа не является распространенным и применяется в крупных педиатрических центрах. При инфантильном типе гибель наступает во внутриутробном периоде или вскоре после рождения. При ювенильном типе болезнь проявляется в детстве.

При нефробиопсии обнаруживают накопление сиалоолигосахаридов высокой молекулярной массы преимущественно в подоцитах и клетках проксимальных канальцев, очаговое расширение мезангиальных площадок в гломерулах, фокальный гломерулосклероз.

*Болезнь Кастельмана*

Болезнь Кастельмана представляет собой гигантскую или ангиофолликулярную гиперплазию лимфатических узлов. Описано два типа поражения лимфатических узлов: гиалинваскулярный и плазмаклеточный. При гиалинваскулярном типе, встречающемся в 80-90% случаев, наблюдается пролиферация капилляров герменативных центров лимфатических фолликулов с их гиалинизацией. Классический вариант течения характеризуется поражением медиастинальных лимфатических узлов. В 20-30% случаев встречается плазмаклеточный тип с гиперплазией лимфатических фолликулов и инфильтрацией их плазматическими клетками. Описан также смешанный тип. Редким является генерализованное течение болезни с поражением шейных, абдоминальных и медиастинальных лимфатических узлов. Описаны случаи сочетания генерализованной формы болезни Кастельмана с нефротическим синдромом. При гистологическом исследовании диагностируется АА-амилоидоз почек, мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

**3. Семейные и врожденные формы нефротического синдрома**

*Семейный идиопатический нефротический синдром*

Семейный идиопатический нефротический синдром развивается в детском возрасте и наследуется чаще по аутосомно-рецессивному типу или у взрослых и наследуется по аутосомно-доминантному типу. При семейном нефротическом синдроме с аутосомно-рецессивным типом наследования выявлен ген КРН82, локализующийся в 25-м локусе 1-й хромосомы и отвечающий за стероидорезистентность. Как правило, морфологическим эквивалентом является фокально-сегментарный гломерулосклероз. Ген кодирует синтез гломерулярного белка подоцина. Развивается в детском возрасте и характеризуется низкой протеинурией в дебюте с последующим развитием нефротического синдрома и постепенным прогрессированием ХПН. Отмечается резистентность к терапии глюкокортикостероидами.

В развитии семейного нефротического синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования играют роль мутации генов, локализующихся в 13-м локусе 19-й хромосомы (FSGS1) и 21-22-м локусах 11-й хромосомы (FSGS2). FSGS1 приводит к формированию дефекта а-актинина-4. При мутации FSGS1 и FSGS2 наблюдается появление протеинурии в подростковом возрасте и сравнительно медленное прогрессирование с появлением спустя 3-5 лет нефротического синдрома. Исходом является ХПН.

*Врожденный нефротический синдром финского типа*

Распространен в Финляндии и встречается с частотой 1:8200 новорожденных. Ген (NPHS1), мутация которого является причиной развития данной патологии, локализуется в 13-м локусе 19-й хромосомы. Известно четыре гаплотипа, наблюдающихся у 90% семей с финским типом нефротического синдрома, что позволяет производить пренатальную диагностику в семьях больных. Ген NPHS1 кодирует синтез нефрина. Мутация гена NPHS1 обнаруживается и при других наследственных формах нефротического синдрома. Описано порядка 36 различных мутаций этого гена.

Характерным клиническим синдромом является нефротический, появляющийся на первой неделе жизни. Вес плаценты превышает вес ребенка при рождении более чем на 25%. Наблюдается резистентность к терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. Пациенты с Fin-minor-типом мутации рефрактерны к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, вместе с тем тип Fin-maior имеет более доброкачественное течение. Эффективным методом терапии является почечнозаместительная терапия.

**Литература**

1. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу/ М.М.Батюшин – Элиста: ЗАОр НПП «Джанагар», 2007.
2. Нефрология. Основы диагностики / Под ред. дроф. В. П. Терентьева. (Серия «Медицина для Вас».) — Ростов н/Д: Феникс, 2003.