

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2008
УДК 616.61-008.6-079.4

Г.-Й. Грене, Е. Кисс

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 3: МЕМБРАНОЗНО- ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, IgA НЕФРОПАТИЯ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АМИЛОИДОЗ, ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ

H.-J.Gröne, E.Kiss

NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. PART 3: MEMBRANOUS PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS, IGA NEPHROPATHY, DIABETIC NEPHROPATHY, AMYLOIDOSIS, POST-TRANSPLANT NEPHROPATHY

Отдел клеточной и молекулярной патологии германского онкологического научного центра, Гейдельберг, Германия

Ключевые слова: нефротический синдром, определение, классификация, морфология, патофизиология, диагностика.

Key words: nephrotic syndrome, definition, classification, morphology, pathophysiology, diagnostics.

МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Большинство детских и юношеских случаев мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) являются идиопатическими. Вторичные формы, преобладающие во взрослой популяции, связаны или с криоглобулинемией или HCV инфекцией (табл. 7). У примерно 50% пациентов отмечается либо нефротический уровень протеинурии, либо явный нефротический синдром, ассоциированный с гематурией, гипертензией и умеренным ухудшением функции почек.

Патогенез

Считается, что в патогенезе МПГН типа 1 основной является гломерулярная депозиция иммунных комплексов из микроциркуляции. Иммунные комплексы преимущественно локализуются в мезангии и субэндотелиальном пространстве.

Таблица 7

Вторичные формы МПГН

Инфекции

Хронические гепатиты В и С, бактериальные эндокардиты, инфицированные желудочко-предсердные шунты, лепра, малярия, микоплазма, ВИЧ

Аутоиммунные заболевания

Смешанная криоглобулинемия, СКВ, ревматоидный артрит, синдром Сьегрена

Злокачественные новообразования

Лимфомы, лейкомии

Иммунные комплексы активируют комплемент через классический путь, ведущий к генерации хемотоксических факторов (C5a), опсонинов (C3a) и мембран атакующего комплекса (C5b – C9). Хемотоксические факторы опосредуют накопление лейкоцитов и тромбоцитов. Лейкоциты высвобождают оксиданты и протеазы, которые опосредуют повреждение капиллярной стенки и вызывают протеинурию. Цитокины и факторы роста, высвобождающиеся как экзогенными, так и эндогенными гломерулярными клетками, приводят к мезангиальной пролиферации и экспансии матрикса.

Патофизиологическая основа МПГН связана с неконтролируемой системной активацией альтернативного пути каскада комплемента. У некоторых пациентов утрата регуляции системы комплемента вызывается C3 нефритическим фактором – аутоантителом, направленным против C3 конвертазы альтернативного пути. Было найдено, что гомозиготный дефицит фактора H – растворимого регулятора системы комплемента, образующегося в печени, часто ассоциирован с МПГН типа 2.

Высокая частота рецидивов в почечных трансплантатах подтверждает роль *циркулирующего фактора* в патогенезе МПГН типа 2.

Патология

Светооптически повреждения характеризуются признаками мезангиальной пролиферации и утол-

Таблица 8

Заболевания, связанные с гломерулярными отложениями IgA

Первичные причины

- IgA нефропатия
- Пурпура Шенляйн–Геноха

Вторичные причины

- Заболевания печени: алкогольный цирроз, гепатит В, хронический шистозоматоз
- Заболевания кишечника: целиакия, хронический язвенный колит, болезнь Крона
- Заболевания кожи: герпетиформный дерматит, псориаз
- Заболевания легких: саркоидоз, гемосидероз, кистозный фиброз
- Опухоли: карцинома легкого, гортани, поджелудочной железы, фунгоидный микоз
- Системные иммунные расстройства: псориазный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Сьегрена, синдром Бехчета, синдром Рейтера, семейная иммунная тромбоцитопения.
- Заболевания, сочетающиеся с IgA нефритом: болезнь минимальных изменений, ANCA-позитивный васкулит, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, гранулематоз Вегенера.

щением мембран капилляров клубочка вследствие наличия периферических иммунных депозитов капиллярной стенки и усиления контура («трамвайные рельсы») гломерулярных базальных мембран (ГБМ). Каждый из этих признаков может быть выражен в различной степени. При идиопатическом МПГН пролиферация имеет типичную единообразную диффузную форму, в отличие от нерегулярной вовлеченности в процесс, наблюдаемой при пролиферативной форме волчаночного нефрита. Полулуния могут быть как при идиопатическом, так и при вторичном вариантах. При прогрессировании повреждений наблюдается уменьшение клеточности, накопление матрикса или, при длительном течении, нарастание признаков склерозирования.

Позже, по мере прогрессирования заболевания, выявляются тубулярная атрофия, интерстициальный и сосудистый фиброз.

МПГН типа 1 (мезангиокапиллярный ГН; 80% случаев МПГН) ультраструктурно характеризуется субэндотелиальными иммунокомплексными отложениями, которые в свою очередь стимулируют репликацию материала базальной мембраны и некоторых субэпителиальных депозитов.

Для МПГН типа 2 (болезнь плотных депозитов; 10-20% случаев МПГН) патогномоничны интрамембранозные плотные депозиты внутри базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена.

При МПГН типа 1 иммуногистологически отмечаются мезангиальное и субэндотелиальное окрашивание гранулярных отложений на IgG, M, C1q и C3, а также более слабое и вариабельное окрашивание на IgA и фибриноген. В случае МПГН типа 2 находят депозиты вдоль периферических гломерулярных и тубулярных базальных мембран.

Прогноз

МПГН типа 1 имеет тенденцию к медленному прогрессированию с незначительным количеством спонтанных ремиссий. Сообщалось, что десятилетняя выживаемость составляет 50%. Повторная биопсия, проведенная после длительного курса терапии, документировала регрессию мезангиокапиллярных повреждений, но с частой персистенцией мезангиальной гиперклеточности.

МПГН типа 2 обычно протекает более агрессивно, чем МПГН типа 1. Хотя, примерно у 20% пациентов с МПГН типа 2 может наблюдаться относительно стабильное течение. Более благоприятный результат свойственен пациентам с асимптоматической гематурией и субнефротической протеинурией, которые имеют фокальные и умеренные мембранопротеративные признаки при

нефробиопсии. МПГН рецидивирует в почечных трансплантатах с частотой 20–30% при типе 1 и 80–100% при типе 2. Однако клиническая значимость рецидивирования умеренна и менее чем в 10–20% случаев рецидив ответственен за отторжение трансплантата.

IgA НЕФРОПАТИЯ

IgA нефропатия (IgАН) – мезангиопротеративный гломерулонефрит, являющийся наиболее частым гломерулярным заболеванием. В подавляющем большинстве случаев IgАН – первичное изолированное заболевание почек. Тем не менее имеется немало клинических ситуаций, которые, по-видимому, предрасполагают к вторичной IgАН (табл. 8). Клинические проявления первичной IgАН нефропатии обычно возникают во второй или третьей декаде жизни, преимущественно у лиц мужского пола.

Приблизительно у 40–50% пациентов имеется рецидивирующая макроскопическая гематурия, которая обычно сочетается с инфекцией респираторного тракта. Асимптоматическая гематурия с протеинурией или без нее отмечается в 30–50% случаев. Нефротический синдром имеет место только у 5% всех больных с IgA и более характерен для детей и подростков.

Патогенез

Потенциальные механизмы, лежащие в основе депозиции IgA и прогрессии поражения почек, представлены на рис 3.

У людей продуцируется два изотипа иммуноглобулина А подклассов IgA 1 и IgA 2. Плазматические клетки, ассоциированные с гастроинтести-

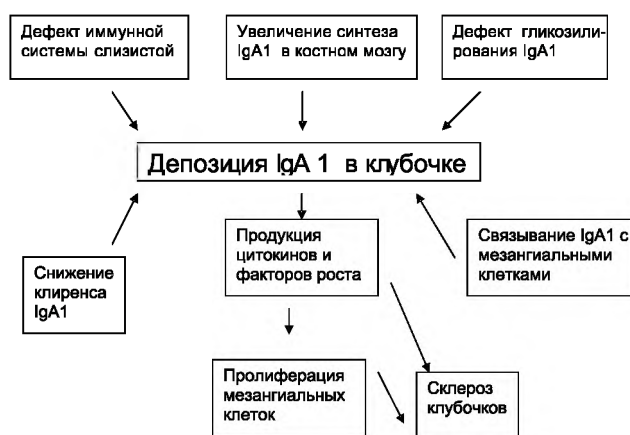


Рис. 3. Потенциальные механизмы, обуславливающие гломерулярную депозицию IgA и прогрессию почечного заболевания при IgAN [Donadio J, Grande JP. 2002; *NEJM* 10:738-748].

нальным и респираторным трактом, продуцируют IgA1 и IgA 2, тогда как плазматические клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1. Гломерулярные депозиты IgA в IgAN, по-видимому, относятся исключительно к подклассу IgA1.

Начало IgAN может быть связано с инфекцией респираторного тракта. Имеющиеся данные позволяют полагать, что иммунитет слизистых, который частично осуществляется IgA, снижается у пациентов с IgAN. Сниженный ответ IgA на антигены слизистой может запускать увеличение продукции полимерной формы IgA1 костным мозгом, что приводит к нарастанию сывороточного уровня IgA1. Однако только увеличение продукции IgA, по-видимому, недостаточно для развития IgAN, так как у пациентов с IgA-секретирующей миеломой наблюдаются повышенные уровни сывороточного IgA, но редко развивается IgAN.

Недавние исследования показали, что имеется дефект в галактозилировании IgA 1 как в сыровотке, так и в почке у пациентов с IgAN. Дефектное галактозилирование IgA1 возможно благодаря уменьшению β 1,3-галактозил трансферазной активности, что может снижать печеночный клиренс IgA 1 и запускать связывание IgA1 комплексов с гломерулярными мезангиальными клетками. Депозиты IgA1 в почке стимулируют продукцию различных цитокинов и факторов клетками почки и циркулирующими клетками воспаления, приводя к характерным гистопатологическим признакам мезангиально-клеточной пролиферации и экстрацеллюлярной депозиции в матриксе.

Мезангиальные отложения IgA часто сопровождаются депозитами C3, давая основания полагать, что система комплемента также вовлекается в почечное повреждение. Мезангиальная IgA акти-

вация C3, возможно, реализуется через альтернативный, маннозо-связывающий- лектиновый (MBL) путь, и это в обязательном порядке ведет к генерации C5b-9 комплекса, который в сублитических концентрациях может стимулировать мезангиальные клетки к продуцированию воспалительных медиаторов. Существование семейных форм IgAN предполагает вовлечение генетических составляющих в патогенез IgA нефропатии. Звеньевой анализ генома (genome-wide linkage analysis), проведенный в недавнем мультицентровом исследовании показал, что наличие в 60% внутриродственной связи при IgAN по 6q22-23 локусу.

Патология

При светоптической микроскопии изменения могут быть минимальны. Наиболее обычным проявлением является мезангиальная пролиферация, которая может быть фокально-сегментарной, но часто бывает диффузной и глобальной. Полудуния могут усугублять диффузный мезангиопротрофативный гломерулонефрит. В сравнении с другими хроническими гломерулярными заболеваниями гломерулосклероз с тубулярной атрофией и интерстициальным фиброзом при IgAN не являются характерными светоптическими признаками.

Иммуногистология: мезангиальные IgA депозиты являются определяющим признаком данного заболевания. IgA 1 депозиты могут иногда наблюдаться в стенках капилляров гломерул и их присутствие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев отложение IgM сопровождается IgA. C3 депозиты обычно выявляются и имеют такое же распределение, как и IgA. Так же может наблюдаться позитивное окрашивание на C4 и C1q. Мезангиальные и парамезангиальные электронноплотные депозиты являются ультраструктурным проявлением IgAN. Иногда может наблюдаться фокальное истончение базальной мембраны.

Дифференциальный диагноз

IgAN нефропатия должна быть дифференцирована от пурпуры Шенляйн-Геноха.

Пурпура Шенляйн-Геноха (*Schonlein-Henoch purpura*) характеризуется наличием системных симптомов (мелкоточечной пурпуры, артралгии, абдоминальных болей) и морфологическими изменениями в почечном биоптате, похожими на IgAN. При биопсии кожи больных с пурпурой Шенляйн-Геноха в сосудах часто находят депозиты IgA. На основе семейных исследований было отмечено, что пурпура Шенляйн-Геноха и IgAN могут быть вариантами одного и того же патологического процесса. Однако факторы, приводящие к системной активации IgA-содержащих иммунных комплексов

Таблица 9
Прогностические маркеры при IgAN [Barratt J, Feehally J. JASN 2005; 16: 2088-2097]

Клинические	Гистопатологические
Плохой прогноз Пожилой возраст Длительность симптоматики Существенная протеинурия Гипертензия Почечная недостаточность Увеличение индекса массы тела	Полохой прогноз Светооптическая микроскопия Спайки с капсулой и полулуния Гломерулярный склероз Тубулярная атрофия Интерстициальный фиброз Утолщение сосудистой стенки
Хороший прогноз Рецидивирующая микроскопическая гематурия	Иммунофлуоресценция Отложение IgA в капиллярных петлях
Не влияет на прогноз Пол Этнос Уровень IgA	Ультраструктура Мезангиолизис Дефекты ГБМ Хороший прогноз Минимальные светооптические нарушения Не влияет на прогноз Интенсивность отложений IgA1 Дополнительное отложение IgM, IgG, C3

при пурпуре Шенляйн-Геноха, или локализованной активации при IgAN выявлены не были.

При IgAN, как при волчаночном нефрите, отмечается значительная степень вариабельности гистологических изменений. C1q депозиты характерны для пациентов с волчаночным нефритом и менее часто выявляются при IgAN. Клинические и серологические проявления СКВ обеспечивают необходимые диагностические критерии.

Прогноз

Обычно IgAN прогрессирует медленно и приводит к терминальной почечной недостаточности 20–30% пациентов в течение 20–25 лет.

Гистологическая система оценки идентифицирует диффузный пролиферативный гломерулонефрит, степень глобального гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и полулуний как маркеров неблагоприятного прогноза (табл. 9).

IgAN рецидивирует в 20–60% трансплантатов. Рецидивирование заболевания приводит к ухудшению почечной функции и потере трансплантата в 15% случаев, независимо от того, получен он от трупа или живого донора.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается примерно у 15–20% больных с диабетом типа 1 и 20–40% пациентов с диабетом типа 2. Нефротический синдром является характерным осложнением диабетической нефропатии. Он обычно появляется после длительного периода постепенно-

го нарастания протеинурии и часто прогрессирует вплоть до терминальной почечной недостаточности. Нефротический синдром выявляется у 87% пациентов с нефропатией при диабете типа 1 и 70% – при диабете типа 2. Терминальная почечная недостаточность развивается более чем в 75% случаев в течение 15 лет от момента регистрации выраженной протеинурии.

Патогенез

Диабетическая нефропатия характеризуется накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в гломерулярном мезангии и тубулоинтерстиции. Это может быть объяснено дисбалансом между синтезом и деградацией компонентов ЭЦМ, ведущим к патологическому накоплению коллагена, фибронектина и ламининов.

Патогенез диабетической нефропатии сложен. Он предполагает взаимодействие разных факторов: *генетических, гемодинамических* (повышенное системное и

интрагломерулярное давление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) с соответствующими гемодинамическими сдвигами, нарастание уровня эндотелина и других вазоактивных гормонов), *метаболических расстройств и окислительного стресса* с формированием конечных продуктов чрезмерного гликирования (AGEs) и активных кислородных радикалов (рис. 4).

Факторы риска, связанные с развитием ДН, включают возраст, неевропеоидную расу и мужской пол.

Наличие ДН в некоторых семьях с диабетом как типа 1, так и типа 2, привело к пониманию того, что *генетическая* предрасположенность способствует развитию этого заболевания. Полиморфизм генов ангиотензина и ангиотензин-1 конвертирующего энзима в хромосоме 17 и генетический дефект в регуляции продукции гликозаминогликанов

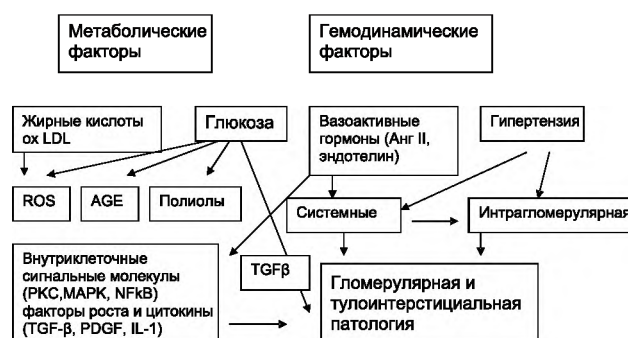


Рис. 4. Гемодинамические и негемодинамические факторы в патогенезе ДН (модифицировано по van Dijk C., Berl T, [Clin Sci 2004; 107: 125-136].

эндотелиальными и мезангиальными клетками также коррелировал с предрасположенностью к развитию ДН. Кроме того, вероятность появления диабетической нефропатии связана с генетическим локусом хромосомы 18q22.3-q23. Совсем недавно было показано, что пациенты с диабетом и более коротким аллельным вариантом гена карнозиназы *CNDP1* (*CNDP1* Мангейм) в хромосоме 18, имеют большие уровни карнозиназы и менее предрасположены к развитию нефропатии, чем лица с большим числом повторений лизина в лидирующем пептиде *CNDP1* гена. Фермент карнозиназы способствует деградации дипептида карнозина, несмотря на то, что карнозин, как сообщалось, ингибирует формирование AGE-молекул.

Показано, что *гипергликемия* ведет к накоплению AGE в тканях пациентов с диабетом. Уровни циркулирующих AGE повышаются при диабете, в частности, у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку AGE в норме экскретируются с мочой.

AGE индуцируются при экспрессии и активации многочисленных транскрипционных факторов, вовлеченных в развитие диабетической нефропатии, включая ядерный фактор κB (NF- κB) и протеинкиназу C (PKC). Данный эффект может быть как прямым (через AGE рецепторы), так и непрямым (через генерацию свободных радикалов, приводящую к продукции цитокинов, молекул адгезии и хемокинов). При сахарном диабете в результате ненормальной метаболической среды, связанной с гипергликемией и гиперлипидемией, увеличиваются ROS. ROS способны активировать NF- κB и PKC в васкулярных эндотелиальных клетках, увеличивая продукцию цитокинов и экстрацеллюлярного матрикса, плазминогенного активатора ингибитора (PAI-1) и вазоконстрикторного эндотелина 1. Более того, PKC опосредует активность сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти изменения могут вести к утолщению базальной мембраны, сосудистой окклюзии, увеличенной сосудистой проницаемости и усиленному ангиогенезу.

Гипергликемия лишь частично ответственна за гломерулярную гиперфильтрацию при ДН. Ранние гемодинамические изменения включают в себя низкое сосудистое сопротивление приносящей и выносящей артериол, значительное увеличение плазмотока, умеренное увеличение гломерулярного капиллярного давления, ведущего к повышению скорости клубочковой фильтрации. Повышенный уровень натрийуретического пептида (ANP), задержка жидкости и натрия вследствие удвоения его реабсорбции ко-транспортёрами в проксимальном канальце и уменьшенная активность RAAS очевидно связаны с индукцией гиперфильтрации у диабе-

тиков при плохом гликемическом контроле. Вклад в изменения почечной гемодинамики вносит и прямая вазодилатация, опосредованная осмотическим эффектом гипергликемии или сорбитолиндукционной активацией полиольного пути. Изменения продукции субстанций, влияющих на сосудистый тонус, например, оксида азота (NO), в условиях диабета способны вызвать дисбаланс между ними, который также может быть в какой-то мере ответственным за развитие гиперфильтрации.

Тубулоинтерстициальные изменения, которые строго коррелируют с состоянием функции почек, не являются просто нижележащим отражением гломерулярного повреждения.

Предположительные механизмы, посредством которых вызывается негломерулярная почечная дисфункция, могут быть связаны с одновременной экспозицией просклеротических цитокинов в клубочке и тубулоинтерстиции, а также тубулотоксичностью, обусловленной нарастанием содержания белка в фильтрате.

Патология

Утолщение базальных мембран может обнаруживаться как в самом начале, так и в течение первых 2 лет после выявления сахарного диабета и служит чувствительным индикатором наличия раннего заболевания.

В дополнение к изменениям в толщине и конфигурации капиллярных базальных мембран в клубочке могут быть распознаны четыре различных типа повреждения.

Диффузный гломерулосклероз характеризуется увеличением мезангиального матрикса, повреждением целых гломерулярных петель и вовлечением большей части клубочка. Может присутствовать мезангиальная клеточная пролиферация

Нодулярный гломерулосклероз (тельца Кимельстила–Вилсона) – наиболее характерное повреждение при ДН. Обычно он характеризуется узелковым накоплением гомогенного эозинофильного материала в мезангии. Эти повреждения обычно бывают ацеллюлярными в центре, но не по периферии. В процесс может быть вовлечено несколько лобул клубочка, а узелки часто имеют различный размер.

Повреждения в виде «капсулярной капли» и «фибриновой шапочки» являются гомогенными эозинофильными структурами переменного размера. Они могут локализоваться между базальной мембраной и прилежащим париетальным эпителием Боуменовской капсулы, между слоями базальной мембраны капсулы или находятся внутри просвета одной или более дилатированных капиллярных петель гломерулы, соответственно.

Артерии и артериолы. Гиалиноз артериол с вовлечением, как эфферентной, так и афферентной артериол относительно специфичен для ДН и часто связан с НС.

Тубулоинтерстиций. Тубулярная базальная мембрана часто утолщена и может быть расщеплена и расслоена. Иногда клетки проксимальных канальцев имеют нежную вакуолизацию цитоплазмы и содержат липиды, обычно у пациентов с манифестацией нефротического синдрома. Иногда выявляются так называемые изменения Армани-Эпштейн, связанные с наличием гликогена в канальцах. Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз обычны при прогрессии процесса и могут сопровождаться хроническими воспалительными инфильтратами.

Иммуногистология. При ДН могут наблюдаться диффузно-линейные или гранулярные локализации IgG вдоль гломерулярных капиллярных мембран, в мезангии и тубулярных базальных мембранах. Отложение IgG может сопровождаться депозицией IgM, IgA, C3, фибриногена. Иногда незначительное количество иммуноглобулинов и компонента отмечается в узелках, характерных для почечного повреждения при диабете.

Электронная микроскопия. В капиллярной стенке морфологические изменения представлены как в ГБМ, которая стандартно утолщена, так и в эпителиальных клетках, которые демонстрируют вариабельное слияние ножковых отростков подоцитов. Могут наблюдаться нодулярные повреждения мезангия, состоящие из коллагеновых фибрилл, маленьких липидных частичек и клеточных фрагментов. Клеточность уменьшена в центральных зонах узелков и увеличена – в периферических. По периферии нодулярных повреждений могут отмечаться слущенные эндотелиальные клетки. Просветы капилляров вокруг узелкового повреждения могут содержать полусферические электронноплотные материалы, так называемые «фибриновые шапочки». При диффузных повреждениях наблюдается глобальная экспансия мезангиального матрикса с коллагеновыми фибриллами и мелкими липидными частичками. Иногда электронноплотные депозиты выявляются в парамезангиальных и субэпителиальных областях. Электронноплотные депозиты вокруг сосудистой стенки соответствуют гиалиновым изменениям, видимым при световой микроскопии. В канальцах ультраструктурными изменениями являются увеличенного размера митохондрии и утолщенные базальные мембраны.

Дифференциальный диагноз

Диффузное повреждение, в частности на ранней стадии развития, когда мезангиальные клетки

пролиферируют, может быть перепутано с *генерализованной формой мезангиопротрофического гломерулонефрита*. Природа изменения капиллярной стенки должна быть отдифференцирована от той, которая наблюдается при *мембранозном гломерулонефрите*. При использовании метамин-серебряной краски (PASM) с докрасиванием PAS, в случае диабетической нефропатии вся капиллярная стенка красится в черный цвет, тогда как при мембранозном гломерулонефрите ГБМ окрашивается в черный, а субэпителиальные депозиты – в розовый. Электронная микроскопия – определяющий метод для такой дифференциальной диагностики. Наличие линейного окрашивания капиллярных стенок на альбумин при иммуногистохимии, дополненное появлением утолщенной ГБМ и отсутствие иммунных депозитов при электронной микроскопии, исключает возможность иммунокомплексно опосредованного гломерулонефрита.

Нодулярная форма диабетического гломерулосклероза не должна быть перепутана с другими пятью заболеваниями, при которых клубочки вовлекаются в процесс: *амилоидоз, болезнь отложения легких цепей, иммунотактоидный гломерулонефрит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и репаративная фаза тромботической микроангиопатии*. На практике сочетание наличия нодулярного мезангиолизиса, капсулярных капель и фибриновых шапок с гиалинозом приносящей и выносящей артериол является достаточными для диагностики ДН.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз – термин, применяемый для обозначения заболеваний различной этиологии, одним из патологических признаков которых является накопление фибриллярных протеинов в экстрацеллюлярном пространстве.

Этиология/Классификация

Амилоидоз может быть классифицирован на:

Первичный амилоидоз с AL-амилоидом (Igλ: 75–80%; Igκ-light-chains) и *АН-амилоидом* (Igγ-heavy chains) представляет собой плазматочную дискразию, которая обычно характеризуется системной депозицией амилоида и увеличением моноклональных плазматических клеток в костном мозге – моноклональная В-клеточная неоплазия.

Вторичный амилоидоз с AA – амилоидом (сывороточный амилоид А)

Наследственная форма при семейной средиземноморской лихорадке (мутации криопирин/ANAPC1 гена и SAA изоформы предшественника).

Хроническое воспаление/инфекционные заболевания: хронический бронхит, ревматоидный артрит,

псориаз, болезнь Бехтерева (Morbus Bechterew), синдром Рейтера, синдром Стилла, СКВ, синдром Сьегрена, болезнь Крона, язвенный колит, туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазия.

Неоплазии: Болезнь Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрема, почечно-клеточная карцинома.

Другие заболевания: болезнь Кастельмана.

Системный *сенильный амилоидоз* с AS (сенильный амилоид), происходящий из «дикого» типа транстиретина (преальбумина).

Наследственный амилоидоз аутосомно-доминантные заболевания вследствие мутации различных генов:

– Транстиретин (TTR) – аутосомно-доминантный TTR-амилоидоз

– Аполипопротеин А-1 (семейная амилоидополинейропатия)

– Гелсолин (семейная финская церебральная амилоиднейропатия)

– Цистатин С (фамильная исландская апоплексия)

Ятрогенный амилоидоз в виде $\beta 2$ -микроглобулярного амилоида, который развивается в течение длительного гемодиализа.

Локализованные формы амилоидоза, связанные с болезнью Альцгеймера ($A\beta$) и диабетом типа 2.

Характеристики 4 основных типов системного амилоидоза представлены в табл. 10.

Амилоидоз недавно классифицирован на различные формы на основе химической природы их

амилоидных белковых предшественников и как было выявлено более чем 24 различных протеина, на сегодняшний день являются генетически обусловленными у людей (*Приложение 1*).

Патогенез

Предпосылкой для развития системного амилоидоза является присутствие амилоидогенного протеина в плазме. В большинстве случаев, предшественник – это нормальный протеин, имеющийся в ненормально высокой концентрации, или протеин с измененной конформацией, вызванной точечной мутацией, что наблюдается при большинстве семейных форм амилоидоза. Имеются дополнительные механизмы, которые неизвестны, так как у некоторых развивается амилоидоз, пока у других его нет, несмотря на появление такого же преамилоидного состояния. Вопрос является ли расщепление (cleavage) белка-предшественника важным для фибриллогенеза остается спорным.

На настоящий момент мало известно о молекулярных механизмах, которые играют роль в депозиции амилоидных фибрилл в специфических тканях-мишенях, таким образом приводя к различным клиническим синдромам при амилоидозе. Этот феномен может быть связанным с внутренними характеристиками амилоидогенных цепей. Специфические взаимодействия с тканевыми гликозаминогликанами или рецепторами клеточной поверхности, такими как мультилигандный рецептор для прогрессирующего гликозилирования ко-

Таблица 10

Характеристики основных типов системного амилоидоза

ТИП	Состав фибрилл	Белок предшественник	Основное заболевание	Клинические признаки	Лабораторные признаки
AL (первичный)	Моноклональные Ig легкие цепи	λ или κ легкая цепь соотношение λ к κ : 3:1	Плазмноклеточная дискразия	Кардиомиопатия, нефропатия, гепатомегалия, симптом «подушки» плеча (shoulder-pad sign), кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	M-протеинурия, белок Бен-Джонса в моче
ATTR (семейный)	Транстиретин	Вариантные формы транстиретина	Наследственный	Периферическая и автономная нейропатия, кардиомиопатия, катаракта (vitreous opacities)	Мутация гена транстиретина
AA (реактивный)	Амилоид А-протеин	Сывороточный амилоид А-белок (SAA)	Хронические воспалительные заболевания	Нефропатия, гепатомегалия, гастроэнтеропатия	Повышенный уровень SAA, CRP в сыворотке
A β 2M	$\beta 2$ микроглобулин	$\beta 2$ микроглобулин	Длительный гемодиализ	Остеоартикулярные расстройства, костные кисты, кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	Повышенные уровни $\beta 2$ микроглобулина в сыворотке

нечных продуктов, могут так же иметь значение в тканевой специфичности.

Патология

Амилоидоз диагностируется путем выявления тканевых депозитов бледно-розового цвета в срезах, окрашенных конго-красным, или оранжевого цвета и яблочно-зеленого цвета при поляризационной микроскопии.

Морфологические проявления депозитов не дифференцируют первичный и вторичный амилоид.

Амилоид может повреждать все компартменты почки, но клубочки повреждаются заметно чаще.

Клубочки. Депозиты амилоида ограничены мезангиальными областями на начальных этапах. Мезангиальные клетки не увеличиваются в размере, но они смещаются к периферии эозинофильными массами. При нодулярной форме мезангий расширяется за счет больших масс амилоида, которые сдавливают и компрометируют гломерулярные капилляры. По мере прогрессирования отложение депозитов инфильтрирует капиллярную стенку: вначале депозиты ограничиваются субэндотелиальным регионом, при развитых формах имеются большие субэпителиальные массы амилоида, формирующие шипы, которые проецируются в мочевое пространство. Шипы являются серебропозитивными и тиофлавин Т-позитивными.

В тяжелых случаях, облитерация гломерул амилоидом становится полной с редукцией афинности для конго красного. Эпителиальная пролиферация и формирование полулуний редки при амилоидозе.

Сосуды всех размеров вовлекаются в процесс, депозиты амилоида инфильтрируют целиком сосудистую стенку как артерий, так и вен.

Тубулярные базальные мембраны так же часто содержат амилоидные депозиты преимущественно в дистальных трубчатках. В клетках тубулярного эпителия могут наблюдаться изменения, связанные с экскрецией протеина, в виде гиалиновых капель. Обычно имеются белковые цилиндры, которые не имеют фрагментации, в отличие от цилиндров Бен-Джонса при множественной миеломе.

Обработка срезов, окрашенных конго-красным, трипсином или перманганатом калия, позволяет дифференцировать AL и AA амилоиды. При этой обработке AA амилоид депозиты теряют двойное лучепреломление, тогда как AL депозиты амилоида остаются строго позитивными, так как они устойчивы к протеолизу.

Иммуногистохимически может наблюдаться неспецифическое окрашивание для некоторых иммуноглобулинов и компонентов комплемента в мезангии, капиллярной стенке и на уровне амилоид-

ных депозитов. Специфические антитела против AA амилоида и легких цепей помогают в определении состава амилоида, но результаты иногда трудно интерпретировать из-за неизвестных антигенов.

При электронной микроскопии в зоне депозитов могут наблюдаться характерные, беспорядочно ориентированные, не связанные между собой фибриллы шириной 8–10 нм и длиной от 30 нм. до 1 мк. В дополнение, эпителиальные клетки, контактирующие с фибриллами, неизменно имеют слияние ножковых отростков, тогда как невовлеченные эпителиальные клетки могут иметь нормальные педикюлы.

Дифференциальная диагностика

Нодулярную форму гломерулярного амилоидоза следует отличать от диабета и других форм нодулярного клубочкового склероза.

Фибриллярный гломерулонефрит

Это редкое заболевание, встречающееся менее чем в 1% почечных биопсий и обычно сопровождающееся почечной недостаточностью, нефротическим уровнем протеинурии и микрогематурией. Ультраструктурно оно характеризуется депозицией беспорядочно организованных, вытянутых, не связанных между собой фибрилл в пределах 20 нм в мезангии и базальной мембране. Эти фибриллы обычно окрашиваются на IgG и C3, с большей вариабельностью и слабо позитивно в отношении других иммуноглобулинов. Светооптическая микроскопия выявляет различные гистологические признаки: мембранопролиферативный, мезангио-пролиферативный, диффузно-пролиферативный гломерулонефриты и экстракапиллярную пролиферацию. Окрашивание на амилоид негативно. Депозиция фибрилл ограничена почкой.

Иммунотактоидный гломерулонефрит определяется присутствием надлежащим образом упорядоченных микротрубочек, которые обычно имеют более 30 нм в диаметре в ГБМ и в мезангии. Микротрубочки могут быть видны в субэпителиальном пространстве с образованием шипов базальной мембраны. Иммуногистохимически иногда выявляется гранулярное окрашивание моноклонального IgG (каппа или ламбда) и C3 вдоль капиллярных петель и мезангии. При световой микроскопии могут наблюдаться атипичный мембранозный или мембранозно-пролиферативный типы изменения клубочка. Депозиты не окрашиваются конго-красным. Иммунотактоидный гломерулонефрит может быть связан с моноклональной гаммопатией и/или гематологическим злокачественным процессом. В некоторых случаях наблюдаются гипокомплементемия и оккультная криоглобулинемия.

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

После трансплантации почки более чем у 43% реципиентов развивается протеинурия свыше 1,0 г/сут, и более чем у 13% из них появляется протеинурия нефротического уровня. Протеинурия более >1,0 г/сут – это один из самых точных предикторов потери трансплантата (реакции отторжения). 1- и 5-летняя выживаемость трансплантата у реципиентов с развитием посттрансплантационного НС составляет 75% и 37%, соответственно, в сравнении с 87% и 52%, у которых такового нет.

Таблица 11

Причины посттрансплантационного НС

Хроническая трансплантационная гломерулопатия
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + острый гломерулит
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + ФСГС
Рецидивирующие гломерулярные заболевания
IgA нефропатия
ФСГС
Мембранозная гломерулопатия
Волчаночный нефрит
<i>De novo</i> гломерулярное заболевание (19%)
Болезнь минимальных изменений
ФСГС
Диабетическая нефропатия
IgA нефропатия
Мембранознопролиферативный ГН
Неопределенные гломерулярные заболевания

Некоторые изменения почек в раннем посттрансплантационном периоде (обычно 1 мес), включая повреждения, возникающие во время забора и хранения трансплантата, острый тубулярный некроз или острое отторжение способны индуцировать протеинурию. При видимой сохранности клубочков в биоптате они могут имитировать болезнь минимальных изменений. Протеинурия в этих случаях обычно умеренна и должна быстро снижаться в течение нескольких недель, в большинстве случаев с полной ремиссией в течение месяца.

Патогенез

Хронический фиброз трансплантата является мультифакторным. Он может быть результатом иммунного ответа во взаимодействии со следующими условиями: гиперфилтрация, пожилой возраст доноров, претрансплантантная ишемия, донорский нефросклероз или циклоспорин А.

Патология

Гломерулопатия трансплантата по-видимому является частой причиной посттрансплантационного нефротического синдрома. Она характеризуется увеличением клубочков с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток, экспансией мезангиального матрикса и глобальным или сег-

ментарным утолщением и удвоением гломерулярной базальной мембраны. Часто могут наблюдаться мезангиолизис и инфильтрация клубочков мононуклеарными клетками. Гломерулы в биопсиях трансплантата могут также иметь неспецифические изменения, включая фокально-сегментарный или глобальный склероз или умеренное ишемическое повреждение, характеризующееся клубочками малого размера, умеренным сморщиванием или коллапсом гломерулярных капилляров.

Специфические хронические сосудистые изменения характеризуются утолщением интимы артерий, разрушением эластической мембраны и инфильтрацией воспалительными клетками сосудистой стенки. Проплиферация миофиibroбластов в расширенной интиме и формирование вторичной «неоинтимы» также является характерным признаком.

Канальцы атрофированы, интерстиций фиброзирован и обычно содержит умеренные мононуклеарные клеточные инфильтраты.

Иммуногистохимия: у пациентов с трансплантационной гломерулопатией выявляет окрашивание на IgM на периферии гломерул и в мезангии, также часто присутствуют C3 и IgA, IgG и C1q.

При электронной микроскопии трансплантационная гломерулопатия характеризуется расширением субэндотелиального пространства капиллярной стенки с депозицией электронно-прозрачного материала. Ножковые отростки гломерулярных висцеральных эпителиальных клеток могут сливаться, электронноплотные депозиты, характерные для иммунных комплексов, отсутствуют.

Прогноз

Среди различных причин посттрансплантационного НС, хроническая нефропатия трансплантата связывается с наибольшей вероятностью отторжения (84%), наименьшей вероятностью ремиссии (9%) и продолжительностью функционирования трансплантата (14 мес от начала НС до отторжения). Выявление трансплантационной гломерулопатии в биоптате почки связывается с ускоренной утратой трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие приобретенные и семейные почечные заболевания ведут к нефротическому синдрому. Протеинурия может быть индуцирована многими типами повреждения подоцита, включая внутренние и внешние повреждающие факторы. Повреждение подоцитов часто ведет к реорганизации щелевой диафрагмы и слиянию ножковых отростков, которое можно наблюдать при всех формах нефротического синдрома. Прогресс молекулярной био-

логии в последнее время показал, что подоциты являются ключевым звеном в патогенезе не только генетических, но и многих приобретенных гломерулопатий, таких как фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит и диабетическая нефропатия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andresdottir MB, Assmann KJ, Koene RA, Wetzels JF. Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 582-588
2. Bariety J, Nochy D, Mandet C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;53:918-925
3. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:2193-2200
4. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[suppl 6]:vi 45-51
5. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-382
6. Grone EF, Walli AK, Grone HJ et al. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;107: 1-13
7. Grone HJ, Grone EF, Malle E. Immunohistochemical detection of hypochlorite-modified proteins in glomeruli of human membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 2002; 82(1): 5-14
8. Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 6;346:1786-1791
9. Heidet L, Bongers EM, Sich M et al. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2003;163:145-155
10. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNBP1. *Diabetes* 2005; 54 :2320-2327
11. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24:251-256
12. Kriz W. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 15; 57:189-195
13. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl 6]: vi39-44
14. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Congenital nephrotic syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 322-327
15. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65:1856-1863
16. Malle E, Buch T, Grone HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1956-1967
17. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232-1240
18. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:666-673
19. Matsuda M, Shikata K, Wada J et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1998; 80:408-413
20. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 255:159-178
21. Morello R, Lee B. Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res* 2002;51: 551-558
22. Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126-2133
23. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:3005-3015
24. Miner JH, Morello R, Andrews KL et al. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 2002;109: 1065-1072
25. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 21
26. Sellin L, Huber TB, Gerke P et al. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003;17:115-117
27. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 333-335
28. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702
29. van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66:1901-1906
30. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-136
31. van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:237-248
32. Wolf G, Stahl RA. CD2-associated protein and glomerular disease. *Lancet* 2003; 362:1746-1748
33. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D et al. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65:2360-2370
34. Frasca GM, Soverini L, Gharavi AG et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 2004; 17: 778-7785
35. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, malnutrition, and inflammation in ESRD patients. *Semin Nephrol* 2006; 26(1): 14-19
36. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913-919
37. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920-926
38. Tisher CC, Brenner BM. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. 1 ed. J.B. Lipincott Company, 1993
39. Heptinstall RH. *Pathology of the kidney*. 3rd ed. Little, Brown Co, 1983

Амилоидный протеин	Предшественник	Системный (S) или локализованный (L)	Синдром или вовлеченная ткань
AL	Легкие цепи иммуноглобулина	S, L	Первичный
АН	Тяжелые цепи иммуноглобулина	S, L	Миелома-ассоциированный
ATTR	Транстирерин	S	Первичный
A β ₂ M	β ₂ -микроглобулин	S	Миелома-ассоциированный
AA	(Аро) сывороточный АА	S	Семейный
AApoA-I	Аполипопротеин А-I	S	Сниженный системный
AApoA-II	Аполипопротеин А-II	S	Гемодиализ
AGel	Гесолин (Gelsolin)	S	Вторичный, реактивный
ALys	Лизозим (Lysozyme)	S	Семейный
AFib	Фибриноген α -цепь	S	Семейный
ACys	Цистатин С	S	Семейный
ABri	ABriPP	L	Семейная деменция
ADan	ADanPP	L	Семейная деменция
A β	A β белковый предшественник (АвPP)	L	Болезнь Альцгеймера, старение
APrP	Прион (Prion) протеин	L	Спонгиформная энцефалопатия
ACal	(Про)кальцитонин	L	С-клеточная опухоль щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид	L	Островки Лангерганса
AANF	Желудочковый натрийуретический фактор	L	Инсулома
APro	Пролактин	L	Сердечный желудочек
AIns	Инсулин	L	Стареющий гипофиз
AMed	Лактадерин	L	Пролактинома
AKer	Керато-эпителин	L	Ятрогенный
A(tbn)	Без названия	L	Старческая аорта, медия
ALac	Лактоферин	L	Роговица; семейный
			Опухоль Пиндборга (Pindborg)
			Роговица; семейный

Приложение 2. Морфологические изменения почек, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома.

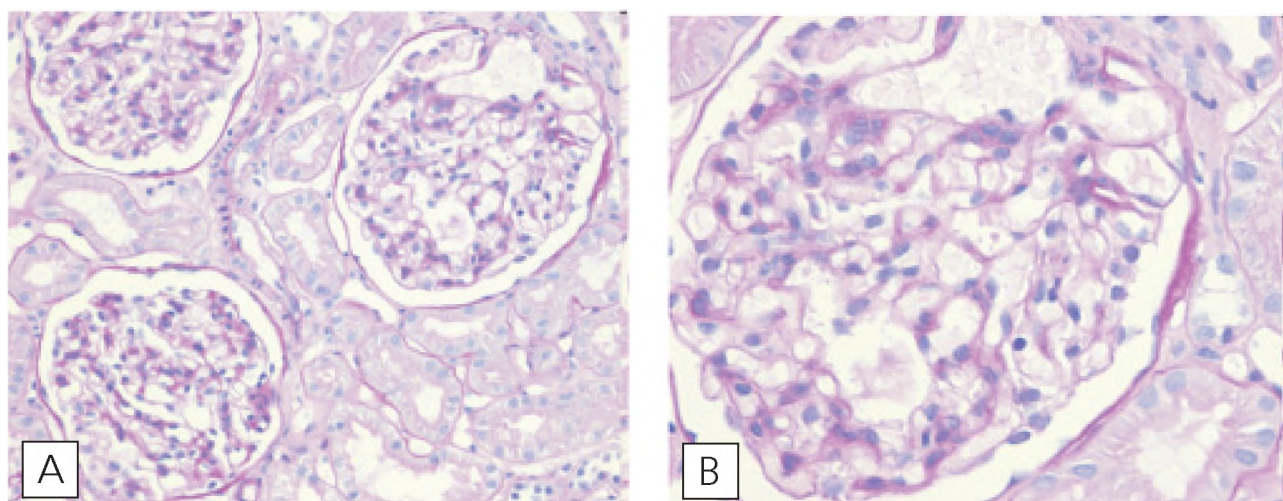


Рис. 1. А,В. Светооптическая микрофотография клубочка пациента с болезнью минимальных изменений и нефротическим синдромом (PAS; увеличение **А** – 100 $\times$, **В** – 400 $\times$). Гломерулы выглядят нормальными.

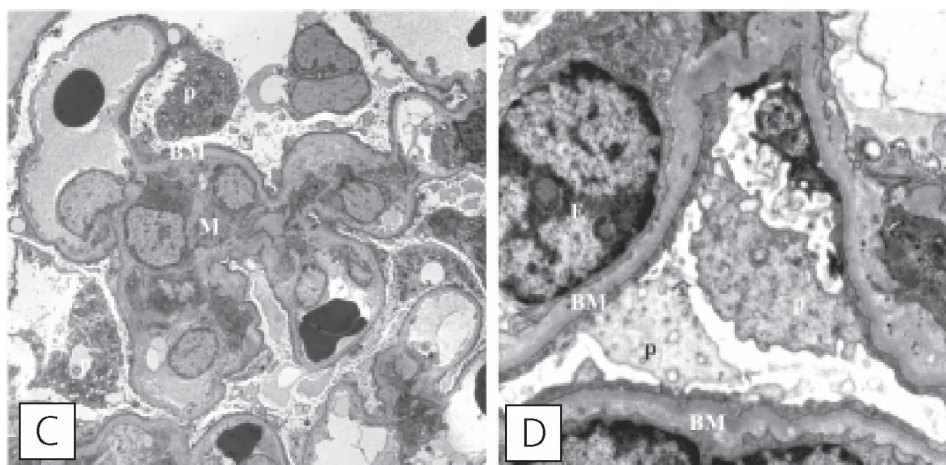


Рис. 1. С, D. Электронные микрофотографии фрагмента клубочка пациента с болезнью минимальных изменений. Набухание и слияние ножковых отростков подоцитов и микровиллезная трансформация висцерального эпителия (увеличение: **C**: 3000×; **D**: 7000×) (BM – базальная мембрана, E – эндотелий, M – мезангий, P – подоцит).

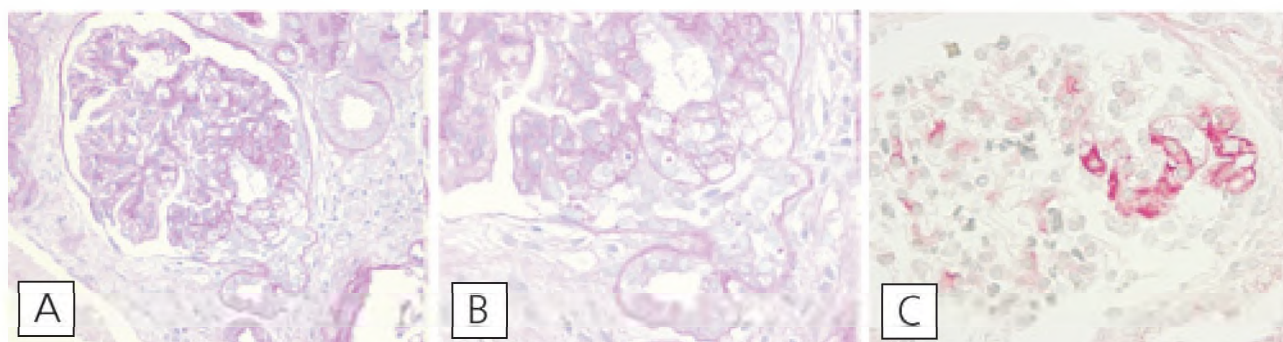


Рис. 2 (А-С). Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Малое (**A**: 200×) и большое (**B**: 400×) увеличение клубочков пациента с ФСГС. Имеется сегментарный коллапс гломерулярных петель с адгезией к капсуле Боумена (в начале проксимального канальца) и увеличение мезангиального склероза. Пенистые клетки в наличии (PAS). Иммуногистохимия (**C**) показывает депозицию C1q в склерозированном сегменте клубочка с вовлечением мезангия (увеличение 400×).

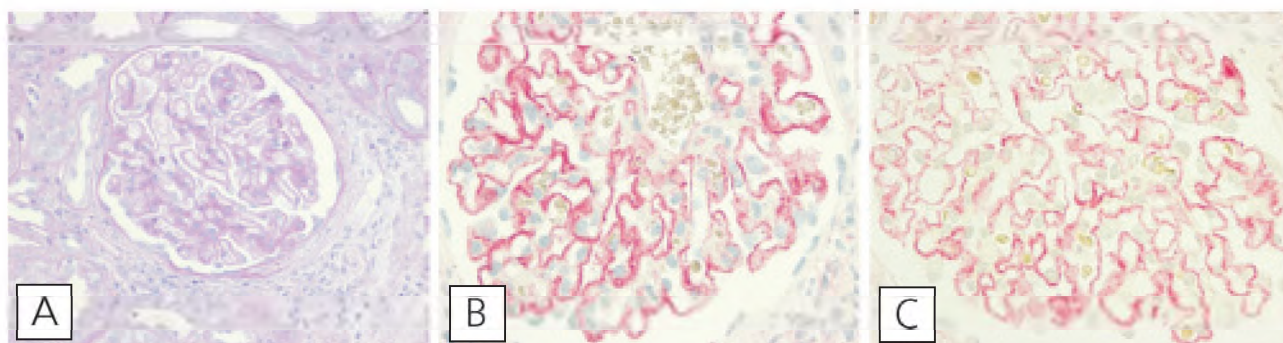


Рис. 3 (А-С). Мембранозный гломерулонефрит (МГ). Световая микроскопия клубочка пациента с мембранозным гломерулонефритом выявляет утолщение ГБМ (PAS, увеличение 200×). Иммуногистохимия демонстрирует гранулярное отложение в капиллярной стенке IgG (**B**, увеличение 400×) и C3 (**C**, увеличение 400×).

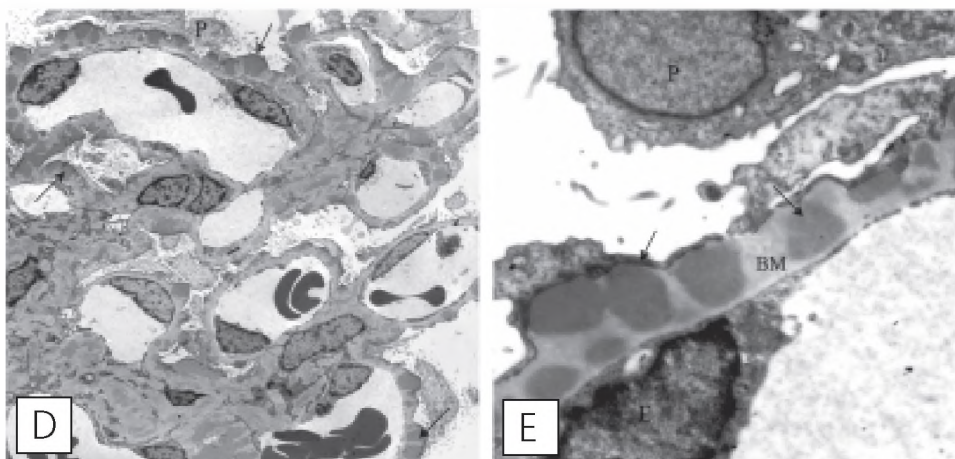


Рис. 3 (D, E). Мембранозный гломерулонефрит. Электронномикроскопически выявляются нерегулярно утолщенная ГБМ и большие субэпителиальные электронноплотные депозиты (стрелки). Увеличение: **D**: 3000×, **E**: 7000×; BM – базальная мембрана, E – эндотелиальная клетка, P – подоцит).

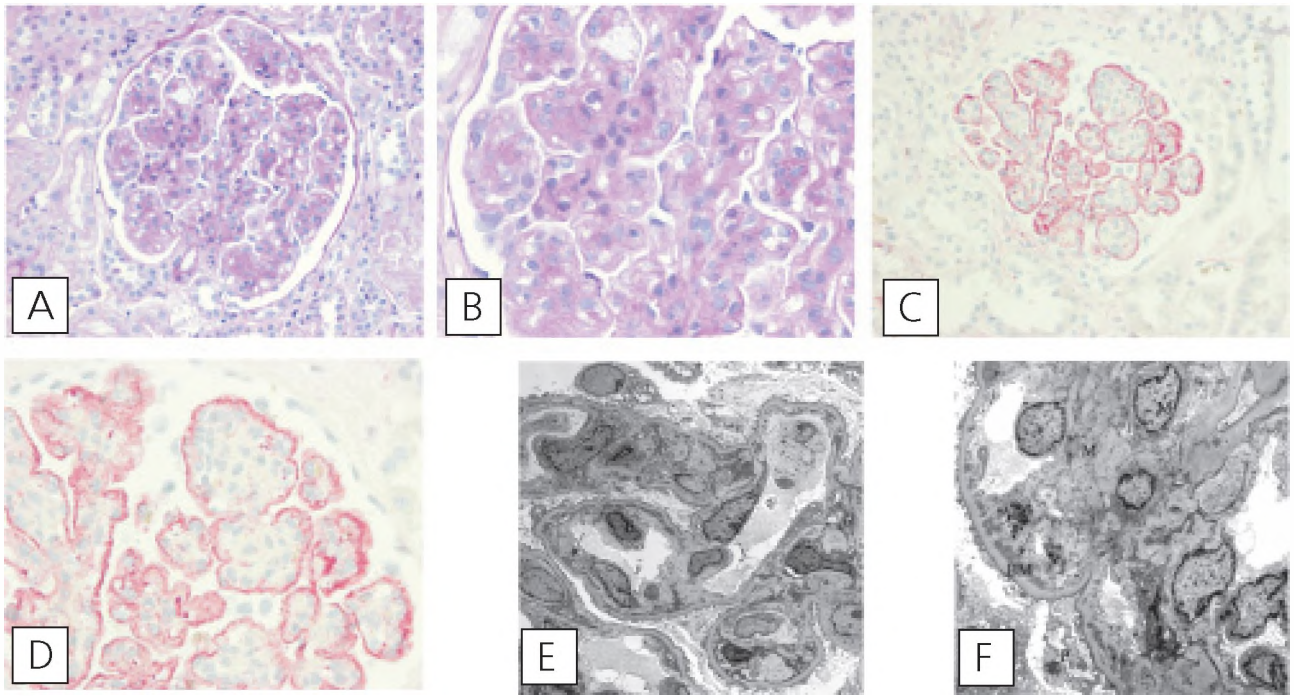


Рис. 4 (A-D). Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН). Тип I МПГН при малом (A: 200×) и большом (B: 400×) увеличении. Клубочек имеет повышенную увеличенную мезангиальную и лейкоцитарную клеточность. Наблюдаются лобулярная акцентуация, сегментарное увеличение мезангиального матрикса и утолщенные двухконтурные капиллярные стенки («трамвайные рельсы») периферических капиллярных стенок (PAS). Иммуногистохимия (C, D): диффузное гломерулярное прокрашивание периферических капиллярных стенок и мезангия на C3 (C и D, увеличение 200× и 400×, соответственно).

Рис. 4 (E, F). МПГН. На электронных микрофотографиях выявляется увеличение клеточности, субэндотелиальные депозиты, (стрелки), нарастание мезангиального матрикса и диффузное слияние ножковых отростков подоцитов; сегментарное удвоение базальной мембраны (увеличение E, F: 3000×). (BM-базальная мембрана, E-эндотелиальная клетка, М-мезангий, Р-подоцит).

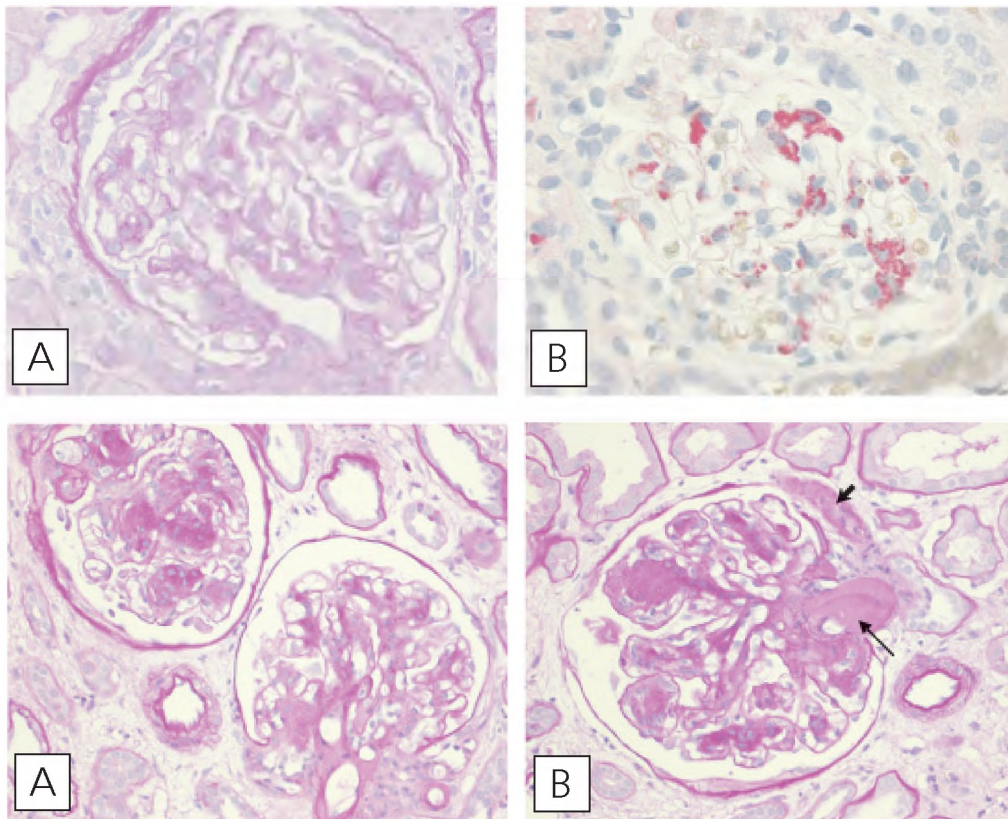


Рис. 5. IgA нефропатия. (IgAN). Светооптическая микроскопия демонстрирует умеренное расширение стволового мезангиального региона и фокальную гиперклеточность (A: PAS, увеличение 400×). Иммуногистохимия (B) иллюстрирует наличие депозитов IgA в мезангии (увеличение 400×).

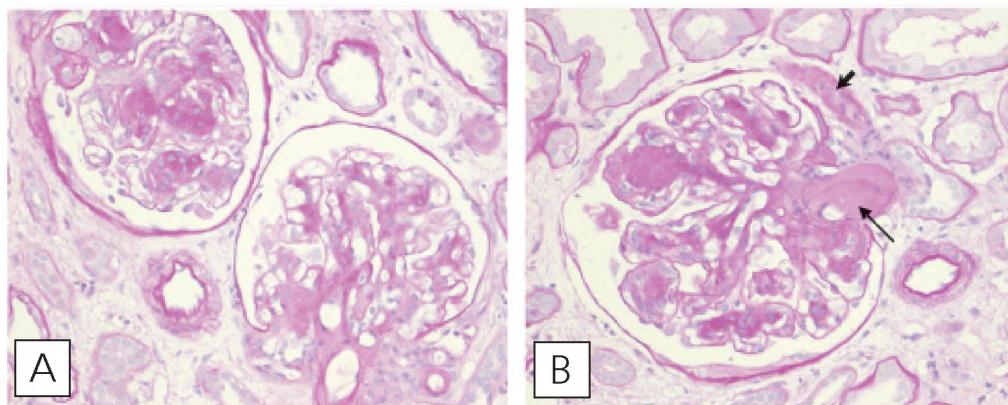


Рис. 6 (A, B). Диабетическая нефропатия (ДН). На микрофотографиях – клубочки, содержащие ацеллюлярные узелки, характерные для диабетического нодулярного гломерулосклероза и субинтимального гиалинового утолщения приносящей (стрелка) и эфферентной (наконечник стрелки) артериол. Канальцы с утолщенной базальной мембраной, окруженные воспалительным клеточным инфильтратом (PAS; A: 200×, B: 400×).

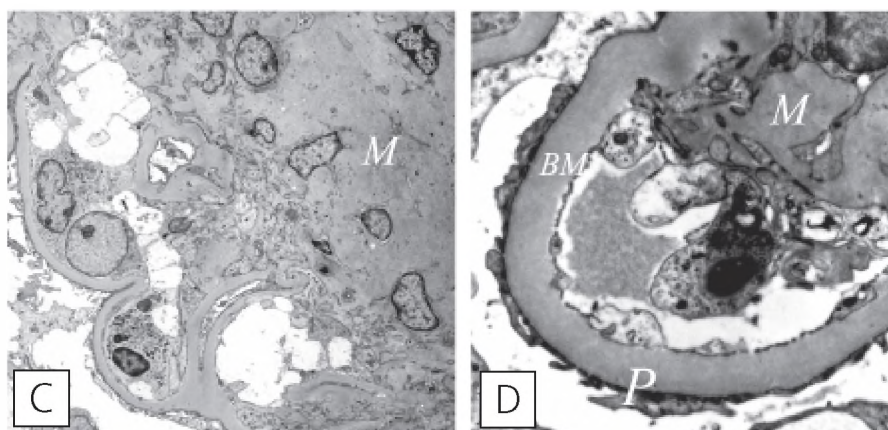


Рис. 6 (C,D). Диабетическая нефропатия (ДН). Электронные микрофотографии, представляющие наличие нодулярного гломерулосклероза. Мезангий значительно расширен за счет материала мезангиального матрикса, в котором присутствует небольшое количество атрофированных мезангиальных клеток. ГБМ периферических капиллярных петель утолщены. Может так же наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов (увеличение: **C**: 3000х, **D**: 7000х)

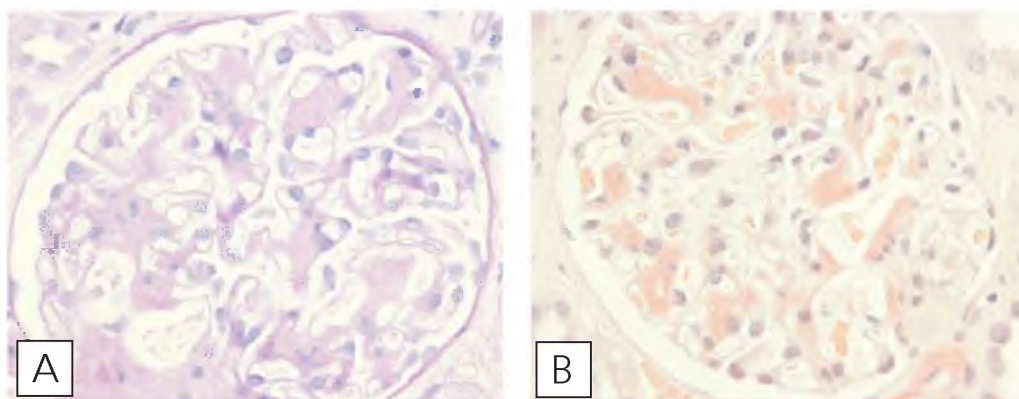


Рис. 7 (A,B). Амилоидоз. Аморфные депозиты локализуются в мезангиальных областях клубочка (**A**: PAS, 400х). Оранжевые депозиты в срезе, окрашенные конго-роном (**B**, 400х).

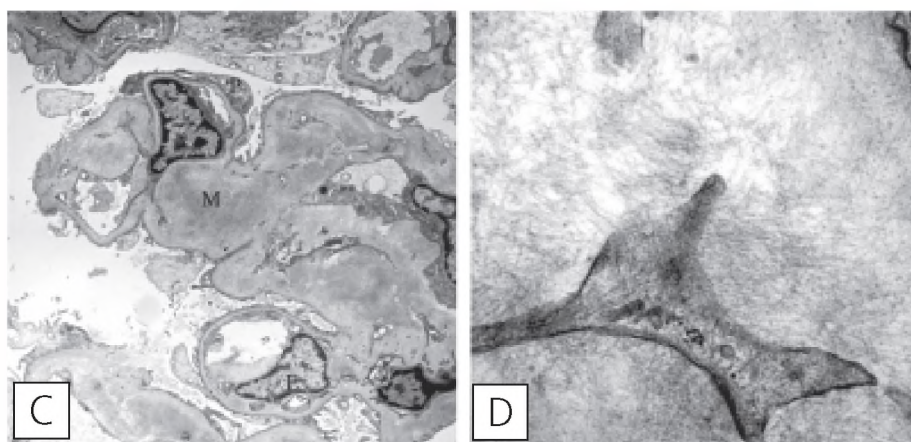


Рис. 7 (C,D). Амилоидоз. Электронные микрофотографии отложения неветвистых фибрилл, располагающихся в виде беспорядочных масс внутри клубочка (увеличение: **A**- 3000х; **B**- 30000х; **E** – эндотелий, **M** – мезангий, **P** – подоцит).

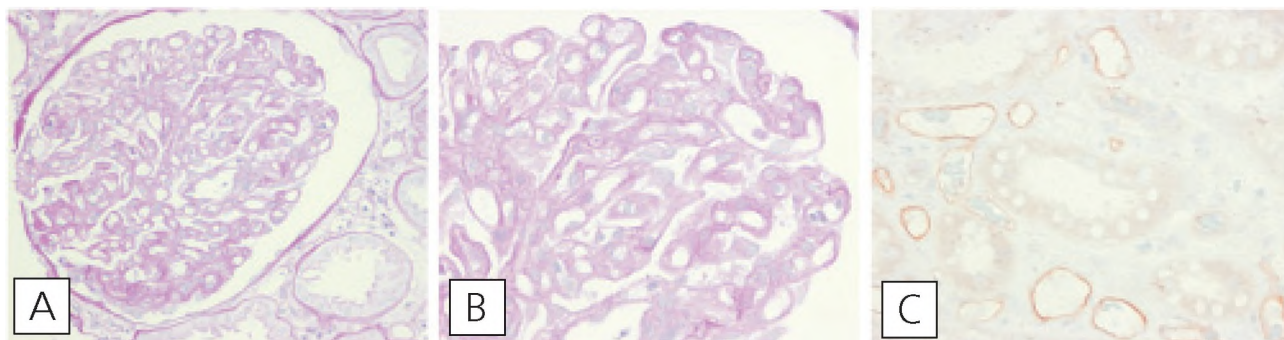


Рис. 8. Трансплантационная гломерулопатия. Клубочки трансплантата с признаками хронического отторжения с утолщением и фокальным удвоением капиллярных стенок, адгезией моноцитов в просвете капилляра и экспансией мезангиального матрикса (PAS, увеличение: **A** - 200х, **B** - 400х). Иммуногистохимическое окрашивание C4d у того же пациента (**C**) в виде линейных отложений в расширенных перитубулярных капиллярах.

Поступила в редакцию 05.02.2007
Принята в печать 07.06.2007