



© А. Коэн, С. Наст, 1998
УДК 616.61-007+616.61-056.7+616.61-005

А. Коэн, С. Наст

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК. СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК¹

A. H. Cohen, C. C. Nast

DEVELOPMENTAL AND HEREDITARY DISORDERS. VASCULAR DISORDERS

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: аутосомно-рецессивный поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек, наследственный юношеский нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь почек, дисплазия почек, синдром Альпорта, болезнь тонких мембран, болезнь Фабри, нефросклероз, атероматозная эмболия, злокачественная гипертензия, тромботические микроангиопатии, склеродермия, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия.

Key words: autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, familial juvenile nephronophthisis, medullary cystic disease, renal dysplasia, Alport's syndrome, thin basement membrane nephropathy, Fabry's disease, benign nephrosclerosis, atheromatous embolization, malignant hypertension, thrombotic microangiopathies, scleroderma, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек — наследственная форма заболевания почек, проявляется преимущественно в детстве и всегда сопровождается изменениями со стороны печени. Ранее эта форма была известна как детский поликистоз почек, так как признаки заболевания могут быть видны сразу же после рождения ребенка или в раннем детском возрасте. Описаны две формы этого заболевания: одна проявляется в раннем детстве, другая — у детей более старшего возраста и у взрослых.

Этиология и патогенез. Заболевание наследуется по рецессивному типу, однако дефектный ген не идентифицирован. Сначала почки, по-видимому, развиваются нормально, но какой-то пока неизвестный стимул вызывает расширение собирательных трубок. Изменения со стороны печени, вероятно, вызваны нарушением формирования желчных протоков с вторичным развитием фиброза [16, 28].

Морфологические изменения. Почки увеличены, обычной формы, губчатые. У новорожденных при тяжелом поражении масса почек может достигать 300 г и более, что приводит к значительному увеличению живота. Мелкие продолговатые кисты идут радиально от кортика-медуллярного соединения до капсулы, выглядят как каналы длиной 5—10 мм и диаметром 1—2 мм и представляют собой расширенные собиратель-

ные трубки, выстланные кубическим эпителием. Клубочки и остальные отделы нефрона, расположенные проксимальнее собирательных трубок, не изменены или могут быть сдавлены кистами. У детей более старшего возраста количество кист обычно меньше, распределены они менее равномерно, более крупные и круглые. Постепенно нарастает сморщивание почек с полным склерозированием клубочков, атрофией канальцев и фиброзом интерстиция [51].

Изменения со стороны печени могут быть разными в зависимости от возраста больного. У новорожденных — увеличение числа желчных протоков, они извитые и расширенные, окружают портальные тракты и простираются в долики печени. С возрастом развивается портальный цирроз печени с образованием септ, узлов регенерации и портальной гипертензией. Если пороки развития желчных протоков встречаются как изолированная аномалия (без вовлечения почек), это называется болезнью Кароли (Caroli). Если же есть далеко зашедшие изменения со стороны печени, но нет изменений со стороны почек, то это называется врожденным фиброзом печени. У детей более старшего возраста ведущими в клинической картине могут быть симптомы поражения печени [51, 61].

Дифференциальный диагноз. У новорожденных аутосомно-рецессивный поликистоз почек имеет настолько характерную макро- и микроскопическую картину, что спутать его с другими заболеваниями практически невозможно. У детей более старшего возраста, если кисты большие и немногочисленные,

¹ Продолжение. См. ж. Нефрология, 1998, т. 2, № 1, с. 106—115; 1998, т. 2, № 2, с. 95—106; 1998, т. 2, № 3, с. 117—142.

необходимо дифференцировать это заболевание с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

Клинические проявления. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек встречается обычно у новорожденных и проявляется олигурией и большими размерами почек с выраженным увеличением живота. Типично маловодие при родах. Характерно «лицо Поттера» (Potter facies) у новорожденных (высоко расположенные уши, клювовидный нос, скошенный подбородок, морщины), высокая смертность от дыхательной недостаточности из-за сопутствующей гипоплазии легких. У детей более старшего возраста первые проявления бывают более разнообразными, и ведущими могут быть симптомы со стороны печени — гепатомегалия, портальная гипертензия, спленомегалия, варикозное расширение вен нижнего отдела пищевода. Степень увеличения почек и почечной недостаточности бывают разными. Большинство больных с аутосомно-рецессивным поликистозом почек умирают в детстве, но некоторые доживают с почечной недостаточностью до взрослого возраста [61].

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Аутосомно-доминантный поликистоз почек — генетическое заболевание с системным поражением, характеризующееся множественными кистами в почках, что часто приводит к терминальной хронической почечной недостаточности, и кистами в других органах, в частности, в печени. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с почти полной пенетрантностью. Хотя есть и другие формы наследственного кистозного поражения, это заболевание имеет специфический тип наследования, морфологические особенности и клинические проявления и не может быть спутано с другими болезнями [61].

Этиология и патогенез. Дефектный ген расположен у большинства больных на коротком плече 16-й хромосомы и называется ADPKD-1. Возможно, что в некоторых семьях заболевание связано с другим геном, который еще не идентифицирован. Среди белого населения более чем в 90% случаев заболевание связано с геном ADPKD-1. Аутосомно-доминантный поликистоз почек распространен повсеместно, не связан с расой и с полом [27].

Патогенез неизвестен, хотя существует несколько теорий. Согласно одной из них, первичной является пролиферация эпителиальных клеток, возможно, связанная с действием факторов роста, которая приводит к папиллярной гиперплазии, которая, в свою очередь, может стать причиной внутринефронной обструкции и проксимальной кистозной дилатации [23, 29]. Действительно, папиллярные образования часто встречаются в стенках кист. Согласно другой теории, основной дефект связан с выработкой экстрацеллюлярного матрикса, при этом возникают изменения в базальных мембранах канальцев, что приводит к образованию дивертикулов канальцев и появлению кист [11]. Внутречерепные аневризмы, изменения сердечных клапанов и артериальная гипертензия, которые встречаются при аутосомно-доминантном поликистозе почек, также могут быть

связаны с аномалиями экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Не исключено, что рост кист обусловлен также нарушением транспорта воды и натрия в нефроне. Выявлено, что больше Na^+ , K^+ -АТФазы расположено в апикальной, а не в базальной части клеток канальцевого эпителия, и с этим может быть связан ток натрия и воды внутрь кист [27]. Патогенетические механизмы образования кист желчных протоков также неизвестны.

Морфологические изменения. Вид почек при аутосомно-доминантном поликистозе впечатляет. Поражение — двустороннее, обе почки выглядят одинаково, сохраняют обычную форму и сильно увеличены — могут достигать массы более 2000 г каждая и длины 40 см. У больных с выраженной азотемией или уремией размеры почек, как правило, больше, чем у больных без азотемии. Величина кист может быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Обычно кисты содержат прозрачную жидкость, похожую по цвету и вязкости на мочу, некоторые — кровь (свежую или старую), другие — гной. В кистах описаны опухоли (карциномы, аденокарциномы), в основном до нескольких миллиметров в диаметре. Иногда опухоли достигают нескольких сантиметров и хорошо видны при макроскопическом исследовании [27, 61].

Кисты выстланы тонким «упрощенным» эпителием. Без применения специальных методов, например, связывания лектина, нельзя по выстилающим кисту клеткам определить, из какого сегмента нефрона она образовалась. Могут быть кистозно расширенные Боуменовы пространства или кисты Боуменовых капсул. Гиперпластические изменения выстилающего эпителия находят, по крайней мере, в 80% пораженных почек. Это может быть увеличение числа слоев выстилающих клеток либо один или несколько полипов с фиброваскулярной сердцевинкой, покрытой эпителием. Внутри кист встречаются также истинные папиллярные и солидные аденомы [30]. Паренхима почек между кистами может быть неизменной, но чаще она бывает сдавленной, с атрофией канальцев, фиброзом интерстиция и полным склерозом клубочков. В интерстиции — различные количества лимфоцитов. Кроме того, часто можно найти изменения артерий и артериол, характерные для артериальной гипертензии [27, 61].

Клинические проявления. У большинства больных симптомы заболевания появляются в третьей или четвертой декаде жизни. Это — боли в животе, связанные с увеличением почек, часто — гематурия, вероятно, обусловленная кровотечением в одну или несколько кист. Артериальная гипертензия — примерно у 50% больных. Снижение концентрационной способности почек можно выявить уже на ранних стадиях заболевания. Часто возникают бактериальные инфекции кист или паренхимы, которые плохо поддаются лечению, так как большинство антибиотиков не проникают в кисты. Приблизительно у 50% больных к 60-летнему возрасту развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Терапия выбора — трансплантация почек, результаты которой лучше, чем при других заболеваниях, приводящих к терминальной почечной недостаточности.

Кисты печени и других органов при этом заболевании часто не имеют значимых клинических проявлений. Пропалс митрального клапана встречается примерно у 25% больных, внутричерепные мешотчатые аневризмы — у многих больных, истинная частота их неизвестна, но оценивается в 40% [27, 50].

Дифференциальный диагноз. Основные заболевания, от которых надо дифференцировать аутосомно-доминантный поликистоз почек, это приобретенные кисты почек и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. В обоих случаях необходимо знать историю заболевания, включая семейный анамнез. При выявлении у взрослых увеличенных почек с множественными кистами бывает трудно определить, является ли это аутосомно-доминантным поликистозом почек или приобретенной кистозной болезнью почек. В этой ситуации может помочь микроскопическое исследование: при приобретенной кистозной болезни больше выражены гиперплазия выстилающего их эпителия и папиллярные образования. При аутосомно-рецессивном поликистозе почек на макропрепаратах кисты продолговатые и идут перпендикулярно поверхности капсулы, так как они представляют собой расширенные собирательные трубки, и почки, как правило, не так сильно увеличены, как при аутосомно-доминантном.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЮНОШЕСКИЙ НЕФРОНОФТИЗ — МЕДУЛЛЯРНЫЙ КИСТОЗ ПОЧЕК

Эта группа заболеваний обычно носит наследственный характер и проявляется на ранних стадиях солевым истощением, нарушением концентрирования мочи и другими канальцевыми дисфункциями, позднее — маленькими размерами почек, часто с медуллярными кистами. У части больных может быть поражение и других органов. Наследственный юношеский нефронофтиз обычно встречается у детей, а медуллярный кистоз почек с различным типом наследования — у молодых взрослых. Заболевание традиционно рассматривается либо как одна из форм поликистоза почек, либо, исходя из морфологической картины, как одна из форм хронического интерстициального нефрита [61].

Этиология и патогенез. Большинство случаев — наследственные, хотя встречаются и спорадические случаи заболевания. Аутосомно-рецессивная форма, известная как наследственный юношеский нефронофтиз, встречается преимущественно у детей, составляет приблизительно 67% от описанных случаев и проявляется обычно в первой декаде жизни. Аутосомно-доминантная форма, или медуллярный кистоз почек, — заболевание взрослых, начинается обычно в третьей декаде. Возможно, что спорадические случаи представляют собой новую доминантную мутацию. Ген или гены, с которыми связано заболевание, не идентифицированы [61].

Не установлено также, какой дефект является первичным, однако в нескольких исследованиях выявлены значительные изменения базальных мембран канальцев, которые можно рассматривать как причину клинических проявлений и морфологических изменений.

Морфологические изменения. Из названия заболевания ясно, что почки — маленькие и сморщенные (нефронофтиз, термин «фтиз» означает атрофию). Это особенно выражено при длительном течении заболевания. Кисты расположены, главным образом, в кортико-медуллярном соединении, хотя встречаются и более глубоко лежащие медуллярные кисты. Примерно в 25% случаев кист нет.

При микроскопии типичным традиционно считается фиброз интерстиция и атрофия канальцев коркового слоя со значительно утолщенными базальными мембранами канальцев. В фиброзированном интерстиции — лимфоцитарные инфильтраты разной степени выраженности [61]. Кисты выстланы уплощенным эпителием и имеют утолщенные базальные мембраны. Традиционно считается, что кисты возникают в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках, однако в более современных работах это традиционное представление подвергается сомнению. И при световой, и при электронной микроскопии можно выявить существенные изменения также в выглядящих нормально канальцах. Базальные мембраны канальцев могут быть разной толщины — от чрезвычайно истонченных до сильно утолщенных. При электронно-микроскопическом исследовании видно, что утолщенные мембраны часто бывают многослойными, в одном и том же канальце встречаются одновременно и тонкие, и толстые, и тонкие участки, часто с резкими переходами [14, 32]. В большинстве случаев в интерстиции лежат скопления белка Тамма-Хорсфалла [14, 63]. Предполагается, что первичным дефектом является нарушение формирования базальной мембраны канальцев, и связанная с этим слабость стенок канальцев может способствовать образованию кист. Похоже, что эти тонкие базальные мембраны канальцев очень хрупкие, что приводит к разрывам канальцев с утечкой содержимого в окружающий интерстиций [14]. Многослойные базальные мембраны могут образовываться в результате напластования тонких базальных мембран. Следует отметить, что измененные базальные мембраны канальцев не всегда связываются с анти-сывороткой к базальной мембране, что указывает на отсутствие в них каких-то компонентов нормальной базальной мембраны [14, 32].

Дифференциальный диагноз. Морфолог должен дифференцировать нефронофтиз и медуллярный кистоз почек от нескольких заболеваний. Макроскопически, по признаку наличия кист в мозговом слое, от медуллярной губчатой почки (поликистозом пирамид), которая характеризуется расширением собирательных трубок пирамид в сочетании с множественными кистами, но при микроскопическом исследовании нет изменений базальных мембран канальцев и нет изменений в корковом слое. Наиболее трудно, особенно по биоптату почки, у больного с явными кистами отличить нефронофтиз от хронического интерстициального нефрита. Поставить правильный диагноз поможет выявление изменений базальных мембран канальцев при световой и электронной микроскопии.

Клинические проявления. Клинические проявления похожи у детей и взрослых. Первые симптомы — полиурия, полидипсия, анемия, слабость, азотемия,

Выявляются нарушение концентрирования мочи и натриевое истощение в результате канальцевых дисфункций. Изменения со стороны клубочков встречаются не во всех случаях. Поражению почек могут сопутствовать изменения других органов — глаз, скелета, печени и головного мозга в разных сочетаниях. Наиболее известный из этих редких синдромов — ретиноренальная дисплазия — представляет собой сочетание поражения почек и тапеторетинальной дегенерации (наследственное заболевание сетчатки с преимущественным поражением фоторецепторов и пигментного эпителия). Терминальная хроническая почечная недостаточность при нефронофтисе и медуллярном кистозе почек развивается приблизительно через 5 лет от манифестации заболевания [61].

ДИСПЛАЗИЯ ПОЧЕК

Дисплазия почек — это заболевание, при котором нарушение дифференцировки метанефрогенной ткани приводит к порокам развития почек с полным или частичным отсутствием нормальных структур. Уродливо развитый орган состоит из примитивных протоков и гиалинового хряща.

Дисплазия почек — врожденный порок, который очень часто сочетается с другими аномалиями мочевыделительной системы, обычно с некоторой степенью обструкции. Хотя дисплазия может быть и компонентом некоторых наследственных синдромов, все же это заболевание в большинстве случаев не наследственное [8, 9].

Этиология и патогенез. Сочетание у большинства больных дисплазии почек с другими аномалиями мочевыделительной системы привело к представлению о том, что происходит нарушение нефрогенеза и последующего развития почек под действием каких-то факторов [55].

Морфологические изменения. Дисплазия почек бывает одно- или двусторонней, может быть кистозная дисплазия или аплазия. Кроме того, дисплазия может охватывать целую почку или часть ее (обычно верхний полюс в раздвоенных почках с эктопическим уретероцелем).

Типично, но ни в коем случае не обязательно, что макроскопически почка выглядит как большое бесформенное образование с множественными кистами (мультикистозная дисплазия). Кисты могут быть разного размера, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, и расположены по периферии вокруг более компактного центрального ядра. Практически всегда сопутствует атрезия мочеточника и чашечно-лоханочная окклюзия. Часто мочеточника нет вообще. При апластической дисплазии почки представляют собой маленькие, плотные, неправильной формы шишковидные образования с атрезией мочеточников.

Микроскопически критерием являются примитивные протоки, выстланные недифференцированным цилиндрическим эпителием и окруженные концентрическими слоями соединительнотканых волокон, среди которых встречаются и гладкомышечные клетки. При мультикистозном варианте эти протоки кистозно расширены. Характерны маленькие остров-

ки гиалинового хряща. Нормальные структуры нефрона встречаются редко [8, 9].

Дифференциальный диагноз. Макроскопические и особенно микроскопические признаки этого заболевания патогномоничны.

Клинические проявления. Двусторонняя дисплазия почек несовместима с жизнью, так как такие почки не функционируют. Односторонняя дисплазия может быть бессимптомной, но если это увеличенная мультикистозная почка, то при рутинном обследовании ребенка ее можно пальпировать на фланке живота. Как было сказано выше, большинство случаев дисплазии спорадические, а не наследственные. Однако кистозная дисплазия может встречаться и как один из компонентов многих наследственных синдромов, включая синдром Меккеля (Meckel), синонимы — синдром Грубера (Gruber), синдром Меккеля—Грубера с микроцефалией и задним энцефалоцеле; синдром Жена (Jeune) — затрудненное дыхание в связи с ограничением подвижности грудной клетки вследствие хондродистрофической дисплазии; церебropегаторенальный синдром Целльвегера (Zellweger) [9]. Злокачественные новообразования в диспластиче-ских почках описываются редко [35].

СИНДРОМ АЛЬПОРТА

Синдром Альпорта, также известный как наследственный нефрит, был впервые описан L.G.Guthrie в 1902 г. [33]. Это наследственное заболевание с первичным дефектом коллагена IV типа в базальной мембране клубочковых капилляров, проявляющееся гематурией. Нарушение биохимического состава коллагена приводит к морфологическим изменениям базальной мембраны — истончению, утолщению и слоистости. Очень частый компонент синдрома Альпорта — снижение слуха, реже — аномалии глаз (сферофакция, врожденная катаракта), у мальчиков заболевание протекает тяжелее [3].

Единой классификации синдрома Альпорта нет, хотя создаются классификации, основанные на типах изменения коллагена и типах наследования, так как в последнее время стали более ясными генетика и биохимия синдрома.

Этиология и патогенез. Большинство случаев синдрома Альпорта связаны с X-хромосомой — это доминантный признак, возникающий в результате делеции или точечной мутации гена COL4A5 в области Xq22 длинного плеча X-хромосомы [5, 25]. Значительно реже синдром Альпорта наследуется по аутосомно-доминантному, еще реже — по аутосомно-рецессивному типу. При синдроме Альпорта, связанном с X-хромосомой, выявлены изменения альфа-5-цепи коллагена IV типа. Коллаген IV типа — основной составной элемент базальных мембран клубочковых капилляров, содержит две альфа-1- и одну альфа-2-цепи в тройной спирали. В базальных мембранах клубочковых капилляров представлены также тройные спирали коллагена IV типа, состоящие из альфа-3-, альфа-4-, альфа-5-цепей. Когда ген COL4A5 изменен, альфа-5-цепи нет или она не может сформировать спираль с другими цепями, что приводит к формированию измененных базальных

мембран с отсутствием альфа-3-, альфа-4-, альфа-5-цепей [39, 41]. Через несколько лет изменения базальной мембраны приводят к нарушению избирательной проницаемости гломерулярного фильтра и клубочковой фильтрации, появлению морфологических изменений. Не исключено, что вследствие биохимических дефектов происходит накопление также других коллагенов в необычных количествах или в необычной локализации, и нарастает сморщивание клубочков. Интересно, что при синдроме Альпорта нет альфа-3 (IV)-цепи, которая содержит антиген Гудпасчера (смотри анти-ГБМ-нефрит).

Морфологические изменения. Светооптические находки при синдроме Альпорта неспецифичны и бывают разными в зависимости от тяжести заболевания. В самом начале заболевания единственным признаком может быть наличие фетальных клубочков с маленькими незрелыми круглыми подоцитами [34]. Встречаются эритроциты в просветах канальцев и пенистые клетки в интерстиции. Со временем в клубочках происходит увеличение количества мезангиального матрикса, иногда со слабо выраженной сегментарной гиперклеточностью мезангия. Стенки капилляров становятся утолщенными, иногда с двойным контуром. В дальнейшем развивается фокальный и сегментарный гломерулосклероз (используется здесь как описательный термин) со спадением клубочковых капилляров, инсудативными изменениями и сращениями с Боуеновой капсулой, как бывает при идиопатических формах фокально-сегментарного гломерулосклероза. Полулуния возникают редко. По мере прогрессирования заболевания увеличивается число полностью склерозированных клубочков, в итоге развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Могут быть атрофия канальцев и фиброз интерстиция, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования процесса в клубочках, часто встречаются пенистые клетки в интерстиции. Позже развивается нефросклероз.

Большинство изменений, выявляемых при иммунофлюоресцентной микроскопии, неспецифичны — это отложения IgM и компонентов комплемента в сегментах склероза, разбросанное слабое мезангиальное окрашивание IgM и IgG в стенках артериол. Диагностически значимо отсутствие окрашивания капиллярных петель клубочков сывороткой больных с анти-ГБМ-заболеванием (содержащей антитела к базальной мембране), так как при синдроме Альпорта в составе базальной мембраны нет антигена Гудпасчера, который является компонентом нормальной базальной мембраны.

Чтобы поставить диагноз синдрома Альпорта, необходимо электронно-микроскопическое исследование. Изменения гломерулярных базальных мембран (ГБМ) могут выявляться во всех клубочковых капиллярах или на отдельных участках [62]. Базальные мембраны могут быть и тонкими, и толстыми — от 60 до 1200 нм (нормальная толщина ГБМ у взрослых — от 340 до 360 нм). У разных больных толщина ГБМ может резко различаться. В утолщенных базальных мембранах видны электронно-плотные и электронно-прозрачные слои, что придает мембране слоистый вид; в электронно-прозрачных зонах встре-

чаются круглые образования разной электронной плотности размером от 20 до 90 нм. Субэпителиальная сторона стенок капилляров фестончатая и неровная, выявляется слияние ножковых отростков подоцитов. Для синдрома Альпорта не характерны электронно-плотные депозиты. С прогрессированием заболевания выявляется увеличение количества мезангиального матрикса и изменения по типу фокального и сегментарного гломерулосклероза.

Дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома Альпорта не может быть поставлен при световой или иммунофлюоресцентной микроскопии, так как при этих исследованиях картина либо не отличается от нормальной, либо могут быть выявлены изменения по типу фокального и сегментарного гломерулосклероза. При световой микроскопии нормальная картина может быть и при ранней IgA-нефропатии, но есть характерные иммунофлюоресцентные признаки.

При ультраструктурном исследовании при далеко зашедших иммунокомплексных заболеваниях, например, при IgA-нефропатии, тоже могут быть изменения базальной мембраны, сходные с изменениями при синдроме Альпорта, но, кроме того, обязательно есть признаки основного заболевания. Если изменения при синдроме Альпорта представлены только тонкими базальными мембранами без слоистости и фестончатости, то его бывает невозможно отличить от болезни тонких мембран; провести дифференциальный диагноз в этой ситуации помогут клинкоморфологические сопоставления и тщательное изучение семейного анамнеза, а также окрашивание препаратов биоптата почки анти-ГБМ-антисывороткой.

Клинические проявления. Заболевание начинается раньше и протекает более тяжело у мальчиков, проявляется стойкой микрогематурией, иногда с эпизодами макрогематурии. У гетерозигот женского пола может быть непостоянная гематурия. Величина протеинурии связана со степенью слоистости базальной мембраны [6]. Протеинурия и артериальная гипертензия появляются с началом сегментарного склероза. Хроническая почечная недостаточность развивается у мужчин в период от третьей до четвертой декады жизни. У 15–30% больных с синдромом Альпорта встречаются глазные симптомы, в частности, передний лентиконус.

Единственное лечение при синдроме Альпорта — трансплантация почки. Заболевание не может рецидивировать в трансплантате, поскольку это генетически обусловленная аномалия базальных мембран. Но так как в нативной почке реципиента нет антигена Гудпасчера, у этих больных есть 5% риск развития анти-ГБМ антительного гломерулонефрита в донорской почке, которая содержит этот антиген [57]. Риск больше у больных с ранним началом хронической почечной недостаточности — до 30-летнего возраста. Анти-ГБМ антительный нефрит возникает в течение первого года после трансплантации и часто приводит к потере трансплантата.

БОЛЕЗНЬ ТОНКИХ МЕМБРАН

Единственное изменение при этом заболевании — истончение базальной мембраны клубочковых

капилляров, что проявляется гематурией или протеинурией. Заболевание может быть наследственным и ненаследственным. Оно выявляется у 20–25% больных с бессимптомной гематурией и у 5–9% людей в популяции [20].

Заболевание можно классифицировать на основании анамнеза на наследственную и спорадическую формы [21, 44, 56]. Наследственная форма была названа доброкачественной наследственной гематурией. Однако сходная морфологическая картина может встречаться и при ранних проявлениях синдрома Альпорта, кроме того, не всегда удается собрать подробно семейный анамнез. Таким образом, все случаи, где единственным изменением являются тонкие базальные мембраны клубочковых капилляров, следует считать болезнью тонких мембран. Определить в этой ситуации, как заболевание будет протекать дальше, можно только на основании клинического наблюдения в динамике.

Этиология и патогенез. Наследственная форма болезни тонких мембран обычно передается по ауто-сомно-доминантному типу, хотя описано несколько случаев ауто-сомно-рецессивного наследования [21, 44, 56]. Генетика спорадических случаев неизвестна, так как это заболевание изучено не так подробно, как синдром Альпорта. Патогенез также неясен. Базальные мембраны, видимо, состоят из нормальных компонентов, хотя есть данные, что коллаген IV типа встречается в необычной локализации [1].

Морфологические изменения. При световой микроскопии обычно нет изменений, кроме единичных эритроцитов в просветах канальцев. В редких случаях встречается незначительное расширение мезангия без значимого увеличения клеточности. Могут быть изменения, связанные с другими заболеваниями, например, ишемические изменения. Иммунофлюоресцентная микроскопия отрицательная. При обработке клубочков анти-ГБМ-антисывороткой происходит нормальное связывание в отличие от синдрома Альпорта, при котором во многих случаях нет связывания или оно снижено.

При электронной микроскопии выявляется истончение всех базальных мембран или базальных мембран некоторых капиллярных петель — до 60–80 нм по сравнению с обычной толщиной у взрослых, равной 340–360 нм. Чтобы поставить диагноз болезни тонких мембран, средняя толщина мембраны у взрослых должна быть менее 250 нм, у детей — менее 200 нм [48, 60]. Истончение связано в основном с уменьшением ширины lamina densa [7]. Плотность мембран обычная, нет слоистости, пластинчатости и субэпителиальной фестончатости. Ножковые отростки подоцитов не изменены, нет изменений и в мезангиальных областях, нет электронно-плотных депозитов.

Дифференциальный диагноз. Похожая светооптическая картина может быть при синдроме Альпорта и слабо выраженной IgA-нефропатии. Не надо проводить дифференциальный диагноз с гломерулонефритом с минимальными изменениями, при котором клубочки тоже выглядят при световой микроскопии нормальными, так как при болезни тонких мембран у больных не бывает нефротического синдрома. Дифференцирование с IgA-нефропатией — по данным

иммунофлюоресцентной микроскопии. Чтобы поставить диагноз болезни тонких мембран, необходима электронная микроскопия, однако изменения могут быть идентичны изменениям при ранних проявлениях синдрома Альпорта. В этом случае могут помочь семейный анамнез, окрашивание биоптата анти-ГБМ-антисывороткой и клиническое наблюдение в динамике, причем последнее может быть решающим.

Клинические проявления. Классические проявления болезни тонких мембран — стойкая или непостоянная микрогематурия с детства, но в некоторых случаях микрогематурия начинается во взрослом возрасте. Может быть протеинурия, которая иногда является ведущим признаком. У таких больных следует искать синдром Альпорта [2, 20]. Прогноз при истинной болезни тонких мембран хороший, с сохранением функции почек. Лечение этого заболевания нет.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Болезнь Фабри — это наследственное заболевание, связанное с недостаточностью фермента альфа-А-галактозидазы, с преобладанием почечных, неврологических и кожных проявлений. Это один из сульфатидозов (сфинголипидозов) — болезней лизосомального накопления. К этой же группе заболеваний относятся болезнь Гоше (Gaucher) и болезнь Нимана—Пика (Niemann—Pick) [13].

Этиология и патогенез. Болезнь Фабри — это сцепленное с X-хромосомой заболевание. Дефектный ген расположен на длинном плече X-хромосомы, Xq22>q24. Чаще встречается у гомозигот мужского пола; у гетерозигот женского пола может проявляться в разной степени. Дефект фермента приводит к накоплению гликофинголипида тригексозилцерамида в плазме, а также в тканях в эпителиальных, мезенхимальных и нервных клетках. Преимущественно поражаются почки, вегетативная нервная система, кожа, сердце и глаза [13].

Морфологические изменения. В почках тригексозилцерамид накапливается в основном в подоцитах, в меньшей степени — в эпителии дистальных канальцев и петле Генле. На препаратах, сделанных из парафиновых срезов, пораженные клетки увеличены и содержат множественные однотипные вакуоли [13, 31]. По мере прогрессирования заболевания в клубочках развивается сегментарный, а затем полный склероз [15]. Вакуолизированные клетки встречаются также в артериях и артериолах, иногда в интерстиции. Клеточные включения имеют патогномоничные ультраструктурные признаки. Это так называемые миелиновые фигуры — множественные тельца с чередующимися электронно-плотными и прозрачными слоями, расположенными концентрически или в виде завитушек, напоминающие окраску зебры.

Дифференциальный диагноз. Ультраструктурные черты болезни Фабри практически патогномоничны, однако сходные, но не такие выраженные включения в подоцитах описаны при лечении хлорохином и у некоторых больных с легочным силикозом. Встретив в биоптате почки характерные изменения, морфолог может достаточно уверенно поставить диагноз и рекомендовать определение альфа-галактозидазы.

Клинические проявления. Почечные проявления болезни Фабри — это протеинурия, которая обычно начинается в третьей декаде жизни, и нарастание почечной недостаточности до терминальной, с артериальной гипертензией, за 10—20 лет. Лица мужского пола болеют более тяжело; у гетерозигот женского пола может быть бессимптомное течение или только протеинурия. Специфической терапии нет, эффективна трансплантация почки. Клеточные изменения могут рецидивировать в трансплантате, но без существенных клинических проявлений [13].

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕФРОСКЛЕРОЗ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ЭМБОЛИЯ АТЕРОМАТОЗНЫМИ МАССАМИ

Нефросклероз при доброкачественном течении гипертензии (синонимы: «доброкачественный» нефросклероз, артериосклеротический нефросклероз, первично-сморщенная почка) характеризуется изменениями сосудов почек — артериосклерозом и артериолосклерозом и связанными с ними ишемическими изменениями канальцев, интерстиция и клубочков [37]. Эмболия атероматозными массами — это закупорка сосудов почек принесенным и осевшим материалом атеросклеротических бляшек.

Нефросклероз при доброкачественном течении гипертензии (первично-сморщенная почка) морфологически и патогенетически отличается от нефросклероза при злокачественной гипертензии, который будет рассмотрен отдельно. Атероматозные эмболы могут встречаться в сосудах любого калибра.

Этиология и патогенез. Нефросклероз обычно тесно связан с артериальной гипертензией, хотя у многих больных с нефросклерозом артериальное давление может быть нормальным. Патогенетические механизмы развития нефросклероза принципиально те же, что и эссенциальной гипертензии, и здесь мы не будем подробно их рассматривать. Развитию системной гипертензии и изменений в почках могут способствовать генетические факторы, факторы окружающей среды, старение, реакция гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов на вазоактивные факторы, а также неадекватные сосудистые реакции и структурные изменения в стенках сосудов [22, 53]. Видимо, действие и взаимодействие разных повреждающих факторов в конце концов приводит к утолщению стенок сосудов с гипертрофией или гиперплазией гладкомышечных клеток меди, их пролиферации и миграции в интиму, и избыточным отложением материала экстрацеллюлярного матрикса [54]. Гладкомышечные клетки могут реагировать непосредственно на растяжение стенки сосуда, возникающее при повышении давления, а также на циркулирующие или локальные митогенные факторы, такие как ренин, ангиотензин II и эндотелин. Гладкомышечные клетки могут осуществлять паракринную и аутокринную регуляцию через фактор роста TGF-β тромбоцитарного происхождения и другие цитокины. Уровень гипертензии коррелирует с отложением материала экстрацеллюлярного матрикса, включая эластин, коллагены и гликозаминогликаны.

Атероматозные эмболы у больных с выраженным атеросклерозом отрываются от бляшек спонтанно, кроме того, они могут отрываться при небольшой травме, хирургическом вмешательстве или ангиографии [24, 26]. Обычно эмболы исходят из аорты или ее основных ветвей. Почки поражаются наиболее часто, в основном — междольковые артерии диаметром 150—200 мкм. После оседания эмбола в артерии или артериоле происходит активация комплемента, приводящая к притоку и активации лейкоцитов с освобождением радикалов кислорода и другого содержимого лизосом [17]. В результате возникает повреждение эндотелия, что стимулирует пролиферацию миоинтимальных клеток в ответ на эмболизацию. Выявлено, что атероматозный материал активирует тромбоциты *in vitro*, возможно, что это усугубляет повреждение сосуда, вызванное физической травмой и действием комплемента.

Морфологические изменения. При нефросклерозе обе почки поражены одинаково — маленькие, с приросшей капсулой и мелкозернистой поверхностью. На разрезе кора тонкая, видно много V-образных субкапсулярных рубцов по ходу междольковых артерий. Дуговые артерии четко видны, встречаются маленькие кортикальные кисты (приобретенная кистозная болезнь почек). При атероматозной эмболии могут быть кортикальные инфаркты.

Изменения есть в артериях всех калибров, но в разной степени, в зависимости от тяжести заболевания. В более крупных — междольковых и дуговых — утолщение интимы с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и сужением просветов сосудов. Внутренняя эластическая мембрана многослойная, выглядит потрепанной. В более мелких междольковых артериях — раздвоение внутренней эластической мембраны, пролиферация гладкомышечных клеток, фиброз интимы разной степени выраженности, может быть аккумуляция IgM и компонентов комплемента (гиаиноз) в стенках. В афферентных артериолах выявляется гипертрофия мышечного слоя, гиаиноз, иногда — дегенеративные изменения базальной мембраны. В эфферентных артериолах такие изменения встречаются редко. Может быть расширение юкстагломерулярного аппарата разной степени [37].

Изменения канальцев, клубочков и интерстиция отражают степень ишемии почек [47]. Обычно выявляется фокальная атрофия канальцев, характеризующаяся утолщением базальных мембран канальцев и уменьшением диаметра. В более тяжелых случаях — «выпадение» (фокальная полная атрофия) канальцев и гипертрофия сохранившихся канальцев. Один из вариантов атрофии канальцев — «тиреоидизация» — представлена расширенными канальцами с истонченным эпителием и цилиндрами в просветах. Атрофии канальцев сопутствует фиброз интерстиция со слабо выраженной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией. Ишемия клубочков характеризуется утолщением, сморщиванием и частичным спадением капиллярных петель, расширением мезангиального матрикса, часто встречается отложение коллагена в Боуменовом пространстве вблизи ворот клубочка. Может быть много полностью склерозированных клубочков.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются отложения IgM и компонентов комплемента в стенках артериол. При электронной микроскопии — признаки ишемии клубочков, включая утолщенные и сморщенные базальные мембраны капилляров, частичное слияние ножковых отростков подоцитов, субэндотелиальные прозрачные зоны в стенках капилляров и расширение мезангиального матрикса разной степени.

Изменения, вызванные эмболией атероматозными массами, накладываются на фон нефросклероза. Эмболы встречаются в сосудах любого калибра, но в клубочковых капиллярах — нечасто [24, 42, 43]. Число сосудов с эмболами может быть любым. Эмболы состоят из четких игольчатых кристаллов холестерина, окруженных (или не окруженных) белковым материалом и нагруженными липидами макрофагами, в более мелких сосудах эмболы представлены обычно только кристаллами. При острых повреждениях в просветах сосудов выявляется фибрин и много материала белков плазмы. По мере старения эмболов они поглощаются активированными макрофагами, появляются гигантские клетки инородного тела, происходит пролиферация фибробластов и эндотелиальных клеток, образуются периваскулярные инфильтраты из мононуклеарных клеток. В конце концов эмболы оказываются инкорпорированными в утолщенные и фибрированные стенки сосудов. Если кристаллы разрывают стенки клубочковых капилляров, могут возникать полулуния.

Дифференциальный диагноз. Изменения при нефросклерозе достаточно характерны и не вызывают затруднений при диагностике. Но эти изменения часто сопровождают другие заболевания почек и выявляются у больных, биопсированных по разным причинам, и тогда бывает невозможно определить, является нефросклероз первичным или вторичным процессом. Изменения, характерные для злокачественной гипертензии, включая мукоидный фиброз интимы артерий и артериол, утолщение мышечного слоя по типу «луковичной кожуры» и отложение фибрина в стенках и в просветах сосудов, могут накладываться на фон нефросклероза. У некоторых больных с тяжелой гиповолемией, связанной с нефротическим синдромом или другими причинами, могут быть ишемические изменения клубочков без сопутствующих изменений сосудов. Кроме того, при заболевании дуговых и более крупных артерий, которые не представлены в биоптате почки, находят ишемические изменения клубочков, канальцев и интерстиция как будто бы без сопровождающего сосудистого заболевания. Чтобы найти атероматозные эмболы, необходимы множественные срезы и адекватный образец артерий.

Клинические проявления. У большинства больных с длительно существующей артериальной гипертензией есть вовлечение почек, сначала бессимптомное. Кроме того, у многих людей старше 50 лет с нефросклерозом нет системной гипертензии. Со временем нефросклероз приводит к постепенному снижению функции почек, являясь причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у 15% из всех больных с терминальной ХПН. Уровень

ренина плазмы нормальный, в моче — гиалиновые и зернистые цилиндры, протеинурия разной степени, нечасто достигающая нефротического уровня.

Атероматозная эмболия обычно встречается у больных старше 60 лет, с тяжелым атеросклерозом и артериальной гипертензией. Клинически может проявляться «подострой» и хронической почечной недостаточностью, иногда гипертензия может принимать злокачественное течение. Эмболии часто предшествует сосудистое вмешательство или рентгенологическое исследование [24, 26, 42]. При обширной эмболии иногда бывает пальпируемая пурпура и другие симптомы, как при васкулите. У 5–10% больных — повышенное СОЭ, транзиторная гипокомплементемия и эозинофилия [12, 40, 59]. Анализ мочи, как и у больных с нефросклерозом, с немногочисленными эритроцитами и лейкоцитами. При эмболии других органов возникают «системные» осложнения.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ТРОМБОТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЯХ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ (СКЛЕРОДЕРМИИ)

Структурные изменения почек при злокачественной гипертензии, тромботических микроангиопатиях и прогрессирующем системном склерозе (склеродермии) практически идентичны во всем — это тяжелое повреждение артерий, артериол и клубочков плюс острая ишемия с геморрагиями и инфарктами в паренхиме. Более того, схожи механизмы патогенеза этих заболеваний. Поэтому они будут рассмотрены нами как одна группа.

Злокачественная гипертензия, характеризующаяся повышением диастолического давления более 130 мм рт. ст., и связанные с этим морфологические изменения в почках известны как злокачественный нефросклероз [36]. Тромботические микроангиопатии — группа заболеваний, характеризующаяся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью, иногда с поражением и других органов [52]. Основные заболевания из этой группы — гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Термин «склеродермическая почка» включает в себя все изменения почек, которые встречаются у больных склеродермией [19]. Все эти заболевания относятся к тяжелым сосудистым поражениям почек.

Этиология и патогенез. Считается, что сосудистые повреждения при всех этих заболеваниях связаны с первичной аккумуляцией фибрина в стенках сосудов. Тромбы в просветах сосудов не являются первым звеном в патогенезе, они могут появляться в ответ на повреждение эндотелия, вызванное отложением фибрина в стенке сосуда. Стимул, приводящий к отложению фибрина, неизвестен, при разных заболеваниях могут быть разные причины. Предполагается, что при тромботических микроангиопатиях исходным является повреждение эндотелия. Оно может быть механическим, токсическим при инфекции или приеме лекарств или связано с локальными иммунологическими реакциями (антитела к эндотелию,

отложение иммунных комплексов), действием простагландинов, особенно простаглицлина. Патогенез склеродермии, видимо, связан с нарушением свертываемости крови, иммунными механизмами или другими неизвестными факторами. При злокачественной гипертензии представляется правдоподобной следующая схема: активация ренин-ангиотензиновой системы с выраженной вазоконстрикцией, резкое повышение артериального давления и сопутствующее повреждение эндотелия с повышением сосудистой проницаемости, отложение фибрина в стенках и тромбы в просветах сосудов, некроз стенок сосудов. Это может относиться и к склеродермической почке; однако, следует отметить, что изменения, характерные для склеродермической почки, бывают и при отсутствии гипертензии [19, 36, 52].

Морфологические изменения. Основные изменения — в артериях, при склеродермии — в междольковых, при микроангиопатиях и злокачественной гипертензии — в междольковых и дуговых. Эндотелиальные клетки разбухшие, субэндотелиальное пространство значительно расширено за счет нескольких факторов — отложения фибрина и, возможно, других белков плазмы, эритроцитов (которые обычно деформированы), концентрически расположенных миоинтимальных клеток на фоне мукоидной субстанции. Изменений в подлежащей эластической мембране нет.

В артериолах выявляются сходные изменения, причем только в афферентных и не во всех одновременно. Эндотелиальные клетки разбухшие, имеются отложения больших количеств фибрина и других белков плазмы между эндотелием и мышечным слоем. «Фибриноидный некроз» с тромбозом просветов (тромбонекротические изменения), который был когда-то достаточно обычным при тяжелой гипертензии, сейчас встречается редко, главным образом потому, что есть эффективная гипотензивная терапия. Тромбированные артериолы могут быть аневризматически расширены, с пролиферацией эндотелия и организацией тромбов — эти редко встречающиеся изменения называются «гломерулоидными структурами», потому что по виду напоминают клубочки. Наиболее часто они встречаются при ГУС и ТТП. Гипертрофия юкстагломерулярного аппарата и увеличение числа гранул в юкстагломерулярных клетках более характерны для злокачественной гипертензии и склеродермии, но встречаются и при тромботических микроангиопатиях при наличии гипертензии.

Изменения в клубочках есть всегда, хотя тип и степень вовлечения меняются в зависимости от тяжести и длительности заболевания. Бывают два типа изменений: связанные с отложением фибрина и с ишемией. Стенки капилляров утолщены за счет разбухания эндотелиальных клеток и расширения субэндотелиального пространства, иногда бывает двойной контур. В просветах капилляров могут быть тромбы. Мезангиальные зоны расширены. Мезангиолизис (растворение матрикса) наиболее характерен для тромботических микроангиопатий и связан с развитием микроаневризм клубочковых капилляров. Расширенный мезангиальный матрикс в дальнейшем склерозизируется, клубочки часто имеют лобу-

лярный вид. Поздние стадии этого процесса при световой микроскопии иногда трудно отличить от мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита I типа. При выраженной ишемии возникает спадение петель капилляров, и эти изменения присоединяются к описанным выше.

При всех этих заболеваниях тромбы в сосудах могут в конце концов привести к инфаркту, при большом количестве тромбов — к кортикальному некрозу.

Ультраструктурные изменения артерий и артериол — те же, что выявляемые светооптически. Что касается изменений клубочков, то при электронной микроскопии их можно лучше рассмотреть и понять. Субэндотелиальные зоны значительно расширены и заполнены хлопьевидным прозрачным материалом, иногда с хорошо различимыми волокнами фибрина. Тонкая субэндотелиальная базальная мембрана сохранена, может быть интерпозиция мезангия. Эндотелиальные клетки разбухшие [18, 19, 36, 38, 46, 52]. Мезангиальный матрикс может быть заполнен хлопьевидным прозрачным материалом, как и субэндотелиальные пространства — это ранняя стадия мезангиолизиса [58].

Иммунофлюоресцентная картина при всех заболеваниях этой группы однотипна. В стенках клубочковых капилляров, а также артерий и артериол выявляются линейные отложения фибрина. Во всех этих структурах отложения фибрина соответствуют субэндотелиальным прозрачным и хлопьевидным зонам при электронной микроскопии. Могут быть отложения IgM и C3, расположенные так же, как и отложения фибрина [4].

Дифференциальный диагноз. Морфологические изменения при описываемых заболеваниях настолько похожи, что дифференциальный диагноз в ряде случаев может провести только клиницист. Но иногда бывает трудно ориентироваться и по клиническим данным, так как часто бывают перекрывающиеся клинические признаки.

Клинические проявления. Клинические проявления со стороны почек при всех этих заболеваниях похожи, но при каждом из них можно выделить преобладающие признаки. Для тромботических микроангиопатий характерно снижение функции почек с олигурией, редко — с анурией, протеинурия — от умеренной до выраженной, гематурия, гипертензия — приблизительно у 50% больных и может быть довольно тяжелой. Для склеродермии характерны олигоанурия, выраженная почечная недостаточность и тяжелая гипертензия, в некоторых случаях изменения в почках могут предшествовать развитию гипертензии: гематологические проявления (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения) нетипичны. Для злокачественной гипертензии характерно снижение функции почек, часто с олигурией, гематурией и протеинурией и связанными с микроангиопатией изменениями периферической крови с тромбоцитопенией [10, 49].

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarons I., Smith P.S., Davies R.A. et al. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathologic study // Clin. Nephrol.— 1989.—Vol. 32.—P. 151.

2. Abe S., Amagasaki Y., Iyori S. et al. Thin basement membrane syndrome in adults // *J. Clin. Pathol.*—1987.—Vol. 40.—P. 318.
3. Alport A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis // *Brit. Med. J.*—1927.—Vol. 1.—P. 504.
4. Barba L., Pawlowski I., Brentjens J.R. et al. Diagnostic immunopathology of the kidney biopsy in rheumatic diseases // *Hum. Pathol.*—1983.—Vol. 14.—P. 290.
5. Barker F.D., Hostikka S.L., Zhou J. et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome // *Science*.—1990.—Vol. 248.—P. 1224.
6. Basta-Jovanovic G., Venkatesh V.S., Churg J. Correlation of glomerular basement membrane alterations with clinical data in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome) // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 16.—P. 51.
7. Basta-Jovanovic G., Venkatesh V.S., Gill J. et al. Morphometric analysis of glomerular basement membranes in thin basement membrane disease // *Clin. Nephrol.*—1990.—Vol. 33.—P. 110.
8. Bernstein J. Developmental abnormalities of the renal parenchyma: hypoplasia and dysplasia // *Pathol. Annu.*—1968.—Vol. 3.—P. 213.
9. Bernstein J., Gilbert Barnes E. Congenital malformations of the kidney // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
10. Cannon P.J., Hassar M., Case D.B. et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation // *Medicine*.—1974.—Vol. 53.—P. 1.
11. Carone F.A., Nakamura S., Punyari P. et al. Sequential tubular cell and basement membrane changes in polycystic kidney disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3.—P. 244.
12. Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 38-1993) // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 948.
13. Cohen A.H., Adler S.G. Nail-patella syndrome (osteonychodysplasia), lipodystrophy, Fabry disease (angiokeratoma corporis diffusum universale), and familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
14. Cohen A.H., Hoyer J.R. Nephronophthisis: a primary tubular basement membrane defect // *Lab. Invest.*—1986.—Vol. 55.—P. 564.
15. Cohen A.H. Renal pathology forum // *Amer. J. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 305.
16. Cole B.R. Autosomal recessive polycystic kidney disease // In Gardner K.D.Jr., Bernstein J., editors. *The cystic kidney*.—1990.—Boston.—Kluwer Academic.
17. Cosio F.G., Zager R.A., Sharma H.M. Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia // *Lancet*.—1985.—Vol. 2.—P. 118.
18. Churg J., Strauss L. Renal involvement in thrombotic microangiopathies // *Semin. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 46.
19. D'Agati V.D., Cannon P.J. Scleroderma (systemic sclerosis) // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
20. Dische F.F., Anderson V.E.R., Keane S.J. et al. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample // *J. Clin. Pathol.*—1990.—Vol. 43.—P. 457.
21. Einstein B., Stark H., Goodman R.M. Benign familial hematuria in children from the Jewish communities // *J. Med. Genet.*—1979.—Vol. 16.—P. 369.
22. Epstein F.H. The emerging concept of vascular remodeling // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 1431.
23. Evan A.P., Gardner K.D.Jr., Bernstein J. Polypoid and papillary epithelial hyperplasia: a potential cause of ductal obstruction in adult polycystic disease // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 1145.
24. Fine M.J., Kapoor W., Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature // *Angiology*.—1987.—Vol. 38.—P. 769.
25. Flinter F.A., Cameron J.S., Chantler C. et al. Genetics of classic Alport's syndrome // *Lancet*.—1988.—Vol. 2.—P. 1005.
26. Flory C.M. Arterial occlusions produced by emboli from eroded atheromatous plaques // *Amer. J. Pathol.*—1945.—Vol. 21.—P. 549.
27. Gabow P.A. Autosomal dominant polycystic kidney disease // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 332.
28. Gagnadoux M.F., Habib R., Levy M. et al. Cystic renal disease in children // *Adv. Nephrol.*—1989.—Vol. 18.—P. 33.
29. Grantham J.J., Geiser J.L., Evan A.P. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 1145.
30. Gregoire J.R., Torres V.E., Holley K.E. et al. Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Amer. J. Kidney Dis.*—1987.—Vol. 9.—P. 27.
31. Gubler M.C., Lenoir G., Grunfeld J.P. et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13.—P. 223.
32. Gubler M.C., Mounier F., Foidart J.M. et al. Ultrastructural and immunohistochemical study of RBM in familial juvenile nephronophthisis // In Price R.G., Hudson B.G., editors. *Renal basement membranes in health and disease*.—1987.—London.—Academic Press.
33. Guthrie L.G. «Idiopathic» or congenital, hereditary and hematuria // *Lancet*.—1902.—Vol. 1.—P. 1243.
34. Habib R., Gubler M.C., Highlains N. et al. Alport's syndrome: experience at Hospital Necker // *Kidney Int.*—1982.—Vol. 11.—P. 520.
35. Hartman G.E., Smolik L.M., Shochat S.J. The dilemma of the multicystic kidney // *Urology*.—1980.—Vol. 15.—P. 152.
36. Helmchen U., Wenzel U.O. Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
37. Heptinstall R.H. Renal biopsies in hypertension // *Brit. Heart. J.*—1954.—Vol. 16.—P. 133.
38. Hsu H.C., Churg J. The ultrastructure of mucoid «onion-skin» intimal lesions in malignant nephrosclerosis // *Amer. J. Pathol.*—1980.—Vol. 99.—P. 67.
39. Kashtan C.E., Michael A.F. Alport's syndrome: from bedside to genome // *Amer. J. Kidney. Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 627.
40. Kasinath B.S., Corwin H.L., Bidani A.K. et al. Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease // *Amer. J. Nephrol.*—1987.—Vol. 7.—P. 173.
41. Kleppel M.M., Kashtan C.E., Butkowski R.J. et al. Alport familial nephritis: absence of 28 kilodalton non-collagenous monomers of type IV collagen in glomerular basement membrane // *J. Clin. Invest.*—1987.—Vol. 80.—P. 263.
42. Lie J.T. Cholesterol atheromatous embolism // *Pathol. Annu.*—1991.—Vol. 27.—P. 17.
43. Manneke C.K., Blankstijn P.J., Man in't Veld A.J., Shalekamp M.A. Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature // *Clin. Nephrol.*—1991.—Vol. 36.—P. 240.

44. McConville J.M., West C.D., McAdams A.J. Familial and nonfamilial benign hematuria // J. Pediatr.—1966.—Vol. 69.—P. 207.
45. McCoy R.C., Tisher C.C., Pepe P.F. et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: immunohistochemical and antibody elution studies // Lab. Invest.—1976.—Vol. 35.—P. 124.
46. McLaren K.M., MacDonald M.K. Histological and ultrastructural studies of the human juxtaglomerular apparatus in benign and malignant hypertension // J. Pathol.—1983.—Vol. 139.—P. 41.
47. McManus J.F.A., Lipton C.H.Jr. Ischemic obsolescence of renal glomeruli: the natural history of the lesions and their relation to hypertension // Lab. Invest.—1960.—Vol. 9.—P. 413.
48. Milanese C., Rizzoni G., Braggion F. et al. Electron microscopy for measurement of glomerular basement membrane width in children with benign familial hematuria // Appl. Pathol.—1984.—Vol. 2.—P. 199.
49. Morel-Maroger L., Kaufer A., Solez K. et al. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathological study in 20 adults // Kidney Int.—1979.—Vol. 15.—P. 548.
50. Parfey P.S., Bear J.S., Morgan J. et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease // New Engl. J. Med.—1990.—Vol. 323.—P. 1085.
51. Rapola J., Kaariainen H. Polycystic kidney disease: morphologic diagnosis of recessive and dominant polycystic disease in infancy and childhood // APMIS.—1988.—Vol. 96.—P. 68.
52. Remuzzi G., Ruggenti P., Bertani T. Thrombotic microangiopathy // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. Renal pathology with clinical and functional correlations.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
53. Rimmer J.M., Gennari F.J. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure // Ann. Intern. Med.—1993.—Vol. 118.—P. 712.
54. Ross R. The pathogenesis of arteriosclerosis: a perspective for the 1990s // Nature.—1993.—Vol. 362.—P. 801.
55. Rubinstein M., Meyer R., Bernstein J. Congenital abnormalities of the urinary system: I. A postmortem survey of developmental abnormalities and acquired congenital lesions in a children's hospital // J. Pediatr.—1961.—Vol. 58.—P. 356.
56. Shroder C.H., Bontemps C.M., Assman K.J.M. et al. Renal biopsy and family studies in 65 children with isolated hematuria // Acta Paediatr. Scand.—1990.—Vol. 79.—P. 630.
57. Shah B., First M.R., Mendoza N.C. et al. Alport's syndrome: a risk of glomerulonephritis induced by anti-glomerular-basement-membrane antibody after renal transplantation // Nephron.—1988.—Vol. 50.—P. 34.
58. Shigematsu H., Dikman S.H., Churg J. et al. Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome // Amer. J. Pathol.—1976.—Vol. 85.—P. 349.
59. Smith M.C., Chose M.K., Henry A.R. The clinical spectrum of renal cholesterol embolization // Amer. J. Med.—1981.—Vol. 71.—P. 174.
60. Tiebosch A.T.M.G., Frederik P.M., Van Breda Vriesman P.J.C. et al. Thin-basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria // New Engl. J. Med.—1989.—Vol. 320.—P. 14.
61. Welling L.W., Grantham J.J. Cystic disease of the kidney // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. Renal pathology with clinical and functional correlations.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
62. Yoshikawa N., Cameron A.H., White R.H.R. The glomerular basal lamina in hereditary nephritis // J. Pathol.—1981.—Vol. 135.—P. 199.
63. Zager R.A., Cotran R.S., Hoyer J.R. Pathologic localization of Tamm-Horsfall protein interstitial deposits in renal disease // Lab. Invest.—1978.—Vol. 38.—P. 52.
64. Zollinger H.U., Mihatch M.J., Edefonti A. et al. Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney): a study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphologic findings // Helv. Paediatr. Acta.—1990.—Vol. 35.—P. 509.

Поступила в редакцию 11.06.98 г.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

Публикация с любезного разрешения авторов и издательства.
Anderson's Pathology, 10th Edition.
 Ed. by I. Damjanov and J. Linder, 1996.
 Chapter 65. The Kidney, pages 2073–2137.
 A. Nonneoplastic Conditions.
 Arthur H. Cohen, Cynthia C. Nast.