© А.Коэн, С.Наст, 1998
УДК 616.611-018-079.4-092-02:612.017.1

А. Коэн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ[1]. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

A. H. Cohen, C.C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES (CONTINUATION). INFLAMMATORY, METABOLIC, TOXIC AND OTHER RENAL DISORDERS

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: гломерулонефрит, волчанка, интерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, плазмаклеточные дискразии, некроз канальцев, кисты почек, трансплантат почки, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлюоресцентная микроскопия.

Key words: glomerulonephritis, lupus, interstitial nephritis, diabetic nephropathy, plasma cell dyscrasias, tubular necrosis, renal cysts, renal transplant, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ (продолжение)

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Волчаночный нефрит — это вовлечение почек при системной красной волчанке (СКВ), которое представляет собой иммунокомплексное поражение, главным образом, клубочков и, в меньшей степени, интерстиция и сосудов.

Ведущим признаком является поражение клубочков, которое, на основании морфологической картины, традиционно классифицировалось на четыре основные типа: мезангиальный, фокальный, диффузный и мембранозный волчаночный гломерулонефрит. Это старая описательная терминология. В классификации Всемирной организации здравоохранения для различных форм повреждения клубочка введены цифровые обозначения [4, 32, 42] (табл. 1).

Этиология и патогенез. Предметом этой главы не является рассмотрение различных взглядов на причину и патогенез СКВ. Мы коснемся лишь тех патогенетических механизмов, которые приводят к повреждению почек.

Большинство исследователей считают, что иммунные комплексы в клубочках появляются в результате отложения циркулирующих антител и антигенов, главным образом, к ДНК. Однако могут откладываться не только заранее сформированные циркулирующие иммунные комплексы. Вполне возможно, что происходит также формирование иммунных комплексов in situ и, вероятно, что именно так появляются субэпителиальные отложения при мембранозном волчаночном гломерулонефрите. Как будет описано далее, различные гломерулопатии могут быть результатом как отложения циркулирующих иммунных комплексов, так и формирования комплексов in situ, причем при одних формах преобладает один механизм, при других — другой [46, 53].

Морфологические изменения. Важно отметить, что фактически у всех больных с СКВ есть иммунные отложения в клубочках с основной локализацией в мезангиальных областях. Иначе говоря, отложения есть, как минимум, в мезангии. На мезангиальные отложения «накладываются» скопления клеток и отложения других локализаций, что дает морфологические картины разных форм волчаночного гломерулонефрита с разными клиническими проявлениями. Как правило, при мезангиальном волчаночном гломерулонефрите отложения представлены IgG, C3, иногда C1q, а при других формах волчаночного гломерулонефрита в клубочках часто

[1] См. ж. Нефрология, 1998, т. 2, № 1, с. 106—115; 1998, т. 2, № 2, с. 95—106.

Таблица 1

Морфологическая классификация волчаночного нефрита (ВОЗ, пересмотр 1995 г.)*

Класс	Морфологические изменения
I	Нормальные клубочки
A	Нет изменений при световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
B	Нет изменений при световой микроскопии, но выявляются депозиты в мезангии при электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
II	Мезангиальный гломерулонефрит
A	Расширение мезангия и/или слабо выраженная гиперклеточность
B	Умеренно выраженная гиперклеточность мезангия
III	Фокальный и сегментарный гломерулонефрит (со слабо или умеренно выраженными мезангиальными изменениями)
A	С активными некротизирующими изменениями
B	С активными и склерозирующими изменениями
C	Со склерозирующими изменениями
IV	Диффузный гломерулонефрит (выраженная мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация, мезангиальные и субэндотелиальные депозиты)
A	Без сегментарных изменений
B	С активными некротизирующими изменениями
C	С активными и склерозирующими изменениями
D	Со склерозирующими изменениями
V	Мембранозный гломерулонефрит
A	"Чистый" мембранозный гломерулонефрит
B	В сочетании с мезангиальным гломерулонефритом
VI	Склерозирующий гломерулонефрит
D	С диффузным пролиферативным гломерулонефритом

Примечание. В оригинале работы была приведена морфологическая классификация волчаночного нефрита ВОЗ предыдущего пересмотра. Редакция сочла возможным заменить ее классификацией последнего пересмотра. *(Kidney Int.—1997.—Vol. 52.—P. 538).

выявляются все классы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компоненты комплемента (C3, C1q). На морфологическом жаргоне это называется «полный дом» («full-house immunofluorescence»).

На ультраструктурном уровне при любой из форм волчаночного нефрита находят несколько характерных для волчанки признаков. Один из них — тубулоретикулярные структуры (клеточные включения, появление которых вызвано интерфероном) в клетках эндотелия и иногда в моноцитах и лимфоцитах. Тубулоретикулярные структуры обычно очень многочисленны и хотя описаны и при других заболеваниях, но в таких больших количествах, как при волчанке, встречаются только при ВИЧ-инфекции. Другой признак — электронно-плотные депозиты с кристаллическим рисунком в виде концентрических линий, напоминающим отпечатки пальцев. «Отпечатки пальцев» специфичны для волчанки.

При мезангиальном волчаночном гломерулонефрите клубочки при световой микроскопии выглядят почти нормальными, мезангиальные области слегка расширены, могут быть нормоклеточными или со слабовыраженным увеличением числа мезангиальных клеток. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются мелкие и среднего размера гранулярные отложения в мезангии.

Для фокального волчаночного гломерулонефрита при световой микроскопии характерна сегментарная гиперклеточность клубочков за счет увеличения числа мезангиальных клеток и скопления лейкоцитов в просветах капилляров, причем принято классифицировать волчаночный гломерулонефрит как фокальный, когда такие изменения встречаются менее чем в 50% клубочков. (Но название «фокальный», т.е. очаговый, неправильное, поскольку из него следует, что некоторые клубочки поражены, а некоторые нет. Следует помнить, что эти изменения накладываются на фон описанного выше диффузного мезангиального гломерулонефрита). Кроме гиперклеточности, может быть сегментарный некроз стенок капилляров, дегенеративно измененные лейкоциты с фрагментацией ядер, образование полулуний. При специальных способах окраски препаратов видны мезангиальные и субэндотелиальные депозиты. Могут быть отек и воспалительный инфильтрат в интерстиции различной степени выраженности. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются гранулярные отложения в мезангии во всех клубочках, в некоторых — гранулярные отложения на части капиллярных петель. При электронной микроскопии, в дополнение к мезангиальным депозитам, на некоторых капиллярных петлях видны субэндотелиальные депозиты, часто со скоплением лейкоцитов в просветах капилляров. В этих же петлях встречается миграция мезангия на периферию капиллярных петель.

Диффузный волчаночный гломерулонефрит представляет собой полностью «расцветшую» морфологическую картину иммунокомплексного поражения клубочков. Характерна выраженная гиперклеточность всех или большинства клубочков (более 50% клубочков). За счет выраженной гиперклеточности мезангия клубочки могут выглядеть дольчатыми. В просветах клубочковых капилляров много лейкоцитов (наи-

более часто моноциты и нейтрофилы). Дегенеративные изменения этих клеток приводят к появлению обломков ядер и гематоксилиновых телец. Последние редко встречаются в практике, вероятно, это дегенеративно измененные ядра, связанные с антителом, при окраске гематоксилин-эозином они окрашиваются в сиреневый цвет и обычно собраны в группы [36]. Стенки капилляров утолщены в основном за счет больших субэндотелиальных депозитов, циркумферентное утолщение называется устаревшим термином «проволочные петли». Капиллярные петли могут иметь также двойной контур, что связано с миграцией мезангия на периферию капиллярных петель. Массивные субэндотелиальные депозиты могут выступать в просветы капилляров и выглядеть как ярко окрашенные гомогенные массы, называемые «гиалиновыми тромбами». Но это и не гиалин (каким бы он ни был), и не тромбы. Однако описаны и истинные тромбы, не связанные с этими повреждениями. Есть мезангиальные депозиты, часто в больших количествах. Во многих случаях встречаются локальные разрывы стенок капилляров с формированием полулуний. Кроме того, часто можно видеть отек интерстиция с накоплением мононуклеарных лейкоцитов. Повреждение артерий и артериол встречаются редко и может быть различным. Это отложение белков плазмы в стенках артериол с дегенерацией гладкомышечных клеток и сужением просветов сосудов (волчаночная артериолопатия) и тромбонекротические повреждения, как при тромботических микроангиопатиях, что обычно коррелирует с тяжелой артериальной гипертензией. Истинный некротизирующий артериит встречается крайне редко и может сочетаться с многочисленными полулуниями.

При иммунофлюоресцентной микроскопии в мезангии выявляются гранулярные, а вдоль капиллярных петель — разбросанные и сливающиеся гранулярные отложения практически во всех клубочках. В клубочках с «гиалиновыми тромбами» в просветах капилляров — большие массы иммунного материала. В большинстве препаратов встречаются участки, где гранулярные отложения выявляются вдоль базальных мембран канальцев и стенок перитубулярных капилляров. В стенках артерий и артериол гранулярные отложения выявляются редко. В клубочках с полулуниями выявляется фибрин в мочевом пространстве, в просветах капилляров, а также в виде линейных отложений вдоль петель капилляров. При электронной микроскопии видны большие многочисленные депозиты, расположенные преимущественно в мезангии и субэндотелиально. Встречаются и субэпителиальные депозиты в небольшом количестве. В тех случаях, когда при иммунофлюоресценции выявляются внеклубочковые отложения, при электронной микроскопии тоже видны депозиты в базальных мембранах канальцев, в стенках перитубулярных капилляров и в интерстиции.

Мембранозный волчаночный гломерулонефрит имеет те же признаки, что и идиопатический, однако следует иметь в виду, что при волчанке они накладываются на основное волчаночное повреждение клубочков — иммунные депозиты в мезангии. При световой микроскопии практически все стенки капилляров одинаково утолщены, степень утолщения соответствует стадии заболевания. Видны однотипные субэпителиальные депозиты с выростами базальной мембраны между ними (шипами) или окруженные материалом базальной мембраны. Мезангиальные области слегка расширены, гиперклеточности нет или она слабо выражена. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются однотипные гранулярные отложения вдоль капиллярных петель. При электронной микроскопии четко видны субэпителиальные электронно-плотные депозиты и расположенный между ними или вокруг них материал базальной мембраны. В некоторых случаях в мезангиальных областях тоже можно найти несколько мелких депозитов — они и тубулоретикулярные структуры помогут отличить мембранозный волчаночный гломерулонефрит от идиопатического мембранозного гломерулонефрита. Изредка могут встречаться также мелкие субэндотелиальные депозиты.

Мембранозный волчаночный гломерулонефрит может сочетаться с фокальным волчаночным гломерулонефритом, при этом во всех клубочках есть субэпителиальные депозиты и шипы, а в некоторых — также сегментарная гиперклеточность (в мезангиальных областях и в просветах капилляров), иногда даже полулуния [2, 32, 53, 65, 117].

В результате работы, проведенной в 1960-е и 1970-е годы, была предложена система полуколичественной оценки тяжести и потенциальной обратимости повреждения почек при волчанке [7]. Это индекс активности и индекс хронизации. Применение данных показателей ограничено из-за отсутствия постоянной воспроизводимости, но их можно использовать как руководство для лечения и прогноза. Изменения разделены на активные и хронические, каждому изменению дано числовое значение для количественной оценки (табл. 2). Эти индексы и сейчас используются в клинике, хотя есть некоторый скептицизм относительно их ценности [116].

Дифференциальный диагноз. Если морфологическое исследование почечной ткани не огра-

Таблица 2

Полуколичественная оценка морфологических изменений почек при волчаночном нефрите

Активные изменения	Хронические изменения
Клубочковые Гиперклеточность Инфильтрация лейкоцитами Некроз, кариорексис* Клеточные полулуния* «Проволочные петли» «Гиалиновые тромбы»	Склероз Фиброзные полулуния
Тубулоинтерстициальные Мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация	Фиброз интерстиция с атрофией канальцев

Примечание. Баллами 0, 1, 2, 3 оценивается выраженность каждого признака. Для признаков, отмеченных звездочками, эти числа удваиваются. Если сложить все признаки активности, получится индекс активности (максимальное значение 27), аналогично определяют индекс хронизации (максимальное значение 12).

ничивается световой микроскопией, то отличить волчанку от других гломерулонефритов нетрудно. Кроме того, в направлении на биопсию почки следует представить клинико-анамнестические и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии у больного СКВ, хотя вовлечение почек может быть и первым проявлением СКВ. Если известно, что у больного СКВ, то предметом морфологического исследования становится классификация повреждения и определение степени активности и хронизации, при этом практически нет необходимости дифференцировать волчаночный гломерулонефрит с неволчаночным. Характерные иммунофлюоресцентные и электронно-микроскопические признаки фокального и диффузного волчаночного гломерулонефрита, такие как тубулоретикулярные структуры, «полный дом», внеклубочковые отложения являются решающими для диагноза. Мембранозный вариант без гиперклеточности может встречаться у больных, у которых нет ни клинических, ни лабораторных данных за волчанку, и в этом случае необходимо дифференцировать с идиопатическим мембранозным гломерулонефритом. При волчанке часто, но не всегда, при иммунофлюоресцентной микроскопии в отложениях выявляется C1q, в отличие от идиопатического или другого мембранозного гломерулонефрита. При ультраструктурном исследовании наличие мелких или более крупных депозитов в мезангии, иногда мелких субэндотелиальных депозитов, а также тубулоретикулярных структур в эндотелиальных клетках, и особенно сочетание этих признаков указывают на волчанку и исключают другие мембранозные гломерулонефриты, кроме двух случаев. Это гломерулонефрит при смешанных заболеваниях соединительной ткани (картина поражения почек идентична всем формам волчаночного гломерулонефрита) и мембранозный гломерулонефрит у ВИЧ-инфицированных людей, который, вероятно, связан у них с гепатитом В или С. Гепатит «дает» мезангиальные и субэпителиальные депозиты, а ВИЧ-инфекция — многочисленные тубулоретикулярные структуры [53, 65].

Клинические проявления. Хотя интуитивно кажется, что у каждой формы гломерулонефрита должны быть свои клинические и лабораторные проявления, это не всегда так [4]. На одном полюсе случаи, где нет явных признаков вовлечения почек, несмотря на четко определяемое тяжелое поражение клубочков, на другом полюсе — нефротический синдром, который может быть проявлением и фокального, и диффузного, и мембранозного волчаночного гломерулонефрита [53, 87]. Но во многих случаях клинические проявления отражают морфологические изменения. Наиболее легкая форма повреждения клубочков, мезангиальный волчаночный гломерулонефрит, может протекать бессимптомно или проявляться слабо выраженной гематурией и протеинурией. Фокальный волчаночный гломерулонефрит обычно проявляется протеинурией, иногда нефротического уровня, гематурией и начальными стадиями почечной недостаточности. Диффузный волчаночный гломерулонефрит — значительной гематурией, высокой протеинурией, почечной недостаточностью (обычно тяжелой и прогрессирующей) и артериальной гипертензией. И, наконец, мембранозный волчаночный гломерулонефрит проявляется нефротическим синдромом [53, 65].

Лечение — кортикостероиды или кортикостероиды с циклофосфамидом. Лечение направлено на активные (обычно пролиферативные) повреждения, особенно клубочков, и использование индексов активности и хронизации позволяет ориентировочно отбирать больных, которым может помочь такое лечение. Прогноз для различных классов волчаночного гломерулонефрита различен. Наиболее благоприятный — при мезангиальном, при котором прогрессирование медленное и, как правило, не развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Наименее благоприятный — при диффузном, при котором у значительной части нелеченых больных возникает терминальная хроническая почечная недостаточность. Фокальный гломерулонефрит занимает промежуточное положение. Мембранозный волчаноч-

ный гломерулонефрит обычно прогрессирует очень медленно, однако при сочетании его с фокальным прогноз у нелеченых больных плохой, примерно такой же, как при диффузном [53, 65, 86, 118]. Обоснование прогноза и лечения морфологическими данными усложняется хорошо известной способностью клубочковых повреждений при волчанке к трансформации в различные типы как спонтанно, так и под влиянием терапии. Описан переход фокального волчаночного гломерулонефрита в диффузный, а диффузного — в мембранозный [53, 65]. Большинство клинических проявлений связано с поражением клубочков, на них же ориентируются и при лечении, однако у некоторых больных ведущим может быть поражение канальцев и интерстиция [65].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Острый интерстициальный нефрит (ОИН), известный также как острый тубулоинтерстициальный нефрит, это поражение интерстиция почек, характеризующееся инфильтрацией его мононуклеарными лейкоцитами, иногда в сочетании с эозинофилами, отеком интерстиция различной степени выраженности, а также воспалением канальцев. Иногда бывают гранулемы. На аутопсии ОИН встречается в 1% случаев.

По патогенезу ОИН можно классифицировать как обусловленный клеточным иммунитетом, непосредственным поражением почек вирусами и бактериями, гуморальным иммунитетом, наследственный, а также связанный с метаболическими нарушениями [23, 25] (табл. 3). Морфологически эти формы неразличимы, поэтому необходимо проводить клинико-морфологические сопоставления.

Этиология и патогенез. Интерстициальное мононуклеарное воспаление может быть вызвано разными причинами [99] (табл. 3). По-видимому, механизмом развития лекарственного ОИН и ОИН при системной инфекции (стрептококк, дифтерия, корь) является реакция гиперчувствительности замедленного типа [6, 79, 88]. Лекарства, особенно антибиотики, а также нестероидные противовоспалительные препараты и их метаболиты, могут связываться с тканью или с поврежденными компонентами ткани и вызывать Т-клеточный ответ [129] (табл. 4). Это реакция по типу идиосинкразии, т. е. не связанная с

Таблица 3

Этиология острого интерстициального нефрита

- Лекарственный
  - Аллергический (гиперчувствительный)
  - Токсический
  - Идиопатический
- Иммуноопосредованный
  - Связанный с антителами к базальной мембране канальцев
  - Связанный с отложением иммунных комплексов
  - Т-клеточно-опосредованный (саркоидоз, идиопатическое)
- Связанный с инфекцией
  - Реактивный (вирусный, бактериальный)
  - Непосредственное поражение (вирусы, лептоспиры, риккетсии, микобактерии)
- Наследственный и метаболический
  - Связанный с образованием кристаллов
  - Связанный с парапротеинами
  - Токсический
  - Наследственный
- Радиационный
- Идиопатический

Таблица 4

Лекарства, которые могут возбудить острый интерстициальный нефрит

Диуретики	Нестероидные противовоспалительные препараты	Другие
Chlorthalidone	Acetaminophen	Aldomet
Chlorothiazide	Aspirin	Allopurinol
Hydrochlorthiazide	Clometacine	Amphetamine
Furosemide	Diclofenac	Azathioprine
Thienylic acid	Diflunical	Carbamazepine
Triamterene	Fenoprofen	Captopril
Антибиотики	Ibuprofen	Cimetidine
Acyalovir	Indomethacin	Clofibrate
Amoxicillin	Ketoprofen	Contrast agents
Ampicillin	Mefanamic acid	Glafenin
Carbenicillin	Naproxen	Heroin
Cefaclor	Phenazone	Herbal medicines
Cefotaxime	Phenylbutazone	Phenindione
Cephalothin	Sulindac	Interleukin-2
Cephadine	Tolmetin	Phenobarbital
Cephalexin	Zomepirac	Phenylopropanolamine
Chloramphenicol		Phenytoin
Ciprofloxacin		Recombinant interferon-α
Erythromycin		Sulfinpyrazone
Ethambutol		Warfarin
Foscarnet		
Gentamicin		
Lincomycin		
Methicillin		
Minocycline		
Nafcillin		
Oxacillin		
Penicillin G		
Polymyxin sulfate		
Rifampin		
Spiramycin		
Sulfonamides		
Tetracyclines		
Vancomycin		

дозой, и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов может пройти до года от начала приема, прежде чем разовьется ОИН [15].

Реакции гуморального иммунитета — лучше изученный, но менее частый механизм возникновения ОИН. Появление антител к базальной мембране канальцев может быть идиопатическим процессом, а также описано у реципиентов трансплантатов почек, при этом при иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются линейные отложения IgG и C3 вдоль базальных мембран канальцев. Однако появление антител к базальной мембране канальцев может быть и вторичным процессом при взаимодействии лекарственного препарата с участком базальной мембраны, что приводит к перевариванию его макрофагами и презентации новых аутоантигенов в пределах 48—70 килодальтон [127]. Появление таких антител обычно не приводит к серьезному заболеванию.

Другие предполагаемые механизмы возникновения ОИН включают повышенную экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости и адгезию молекул на клетках почек, возможно через гамма-интерферон и другие провоспалительные цитокины [89]. Существуют также идиопатические формы ОИН, к ним относится ОИН, связанный с увеитом [39], а также поражение почек при саркоидозе.

Морфологические изменения. При макроскопическом исследовании почки увеличены, корковое вещество бледное. При гистологическом исследовании в корковом слое — диффузный отек интерстиция с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и моноцитами/макрофагами, в кортико-медуллярной (переходной) зоне воспаление может быть более выраженным. Эозинофилы составляют до 10% инфильтрата, в наибольших количествах они встречаются при гиперчувствительных формах ОИН [104]. Если они есть, то часто бывают расположены в виде очагов, могут быть микроабсцессы. Нейтрофилы и базофилы встречаются нечасто, большое число нейтрофилов — признак инфекционного ОИН. Иногда попадаются гранулемы, особенно при ОИН, связанном с сульфосодержащими препаратами, оксациллином, при микобактериальной инфекции и саркоидозе [85] (табл. 5). Лимфоциты и макрофаги выходят в стенки и просветы канальцев (тубулит), чаще дистальных [72]. В некоторых клетках эпителия канальцев — дегенеративные изменения и признаки регенерации, в просветах канальцев можно увидеть слущенные клетки канальцевого эпителия. В некоторых проксимальных канальцах — утрата (отсутствие окрашивания) щеточной каймы. Результат иммунофлюоресцентного исследования обычно отрицательный, но иногда выявляются гранулярные отложения комплемента вдоль базальных мембран канальцев, изредка — отложения фибрина в интерстиции. При наличии антител к базальной мембране канальцев — линейное отложение IgG по контурам канальцев.

Таблица 5

Причины гранулематозного интерстициального нефрита

Гиперчувствительность к лекарствам
Инфекции
Инородные тела или частицы
Саркоидоз
Нефрит с увеитом
Гранулематоз Вегенера
Идиопатический

Непосредственное инфекционное поражение почек может давать морфологическую картину ОИН. При вирусной инфекции, если не выявляются включения в клетках почек, практически нельзя поставить специфический диагноз [107]. Некоторые бактерии (лептоспиры, риккетсии и микобактерии) могут вызывать также клеточно-опосредованный ответ.

Электронно-микроскопическое исследование не вносит существенного вклада в диагноз, хотя может быть использовано для идентификации эозинофилов.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз следует проводить с острым некрозом канальцев, если он сопровождается слабо выраженной воспалительной инфильтрацией. В действительности, не всегда есть основание дифференцировать эти заболевания, поскольку у них много общих причин. Крайне трудно бывает отличить ОИН от острого отторжения трансплантата, которое является формой ОИН. Чтобы выявить причину ОИН, необходимо внимательное изучение истории заболевания, поиск системного заболевания, а также клинико-морфологические сопоставления. Гранулематозный ОИН следует дифференцировать с саркоидозом и туберкулезом.

Клинические проявления. У больных с ОИН может быть острая почечная недостаточность разной степени выраженности [82], а также микро- или макрогематурия, небольшая протеинурия, зернистые, гиалиновые или лейкоцитарные цилиндры. Если ОИН развился по механизму гиперчувствительности, то может быть лихорадка, сыпь, артралгии, эозинофилия и эозинофилурия. Но, например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов может не быть типичных аллергических симптомов и может пройти около года от начала приема этих препаратов, прежде чем появятся

симптомы поражения почек. Большинство больных полностью выздоравливают при отмене препарата, вызвавшего ОИН. Те больные, у которых ОИН связан с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, поправляются медленнее. Прогноз хуже у больных более старшего возраста, при длительности почечной недостаточности более 3 нед и большей выраженности воспаления. Иногда, чтобы ускорить восстановление функции почек, назначают кортикостероиды.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

ОСТРЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Для острого инфекционного интерстициального нефрита, известного также как острый пиелонефрит, характерно наличие нейтрофильных инфильтратов в почке. Инфицирование может быть либо восходящим (из нижележащих мочевых путей), либо гематогенным [64]. При восходящей инфекции сначала поражается мозговой слой, воспаление в корковом слое вторично. При гематогенной инфекции сначала вовлекается корковый слой, часто бывают микроабсцессы. Очаговый бактериальный нефрит — это инфекционное поражение почки в пределах доли. Для эмфизематозного пиелонефрита характерно скопление газа в почечной и околопочечных тканях в результате выработки углекислого газа преимущественно грамотрицательными бактериями.

Этиология и патогенез. Бактерии и грибы, как правило, вызывают острый инфекционный интерстициальный нефрит. Исключение составляют возбудители лептоспироза, токсоплазмоза, болезни легионеров, а также некоторые другие микроорганизмы, вызывающие мононуклеарное воспаление (табл. 6). При вирусных инфекциях не бывает нейтрофильного инфильтрата. Микоплазмы вызывают гранулематозное воспаление. Наиболее частый путь инфицирования — восходящий из нижележащих отделов мочевыделительной системы [22, 47]. Самый частый возбудитель — Escherichia coli. Сначала происходит инфицирование уретры и мочевого пузыря, затем возбудитель перемещается вверх по мочеточнику или мочеточникам и околомочеточниковым лимфатическим путям, причем это может быть связано, а может и не быть связано с везикоуретральным рефлюксом или обструкцией. Прикреплению бактерий к эпителию мочевыделительной системы, видимо, способствуют фимбрии, найденные у некоторых штаммов E.coli, которые, как предполагается, играют важную роль при восходяшем пути распространения инфекции [41, 111]. Микроорганизмы попадают в почки через своды чашечек, добираются до эпителия собирательных трубочек и дистальных отделов канальцев и проникают в корковый слой по ходу мозговых лучей. В ответ на инфекцию в перитубулярных капиллярах появляются нейтрофилы, которые затем мигрируют в интерстиций и канальцы. При инфекционном интерстициальном нефрите часто наблюдается значительное повреждение паренхимы, что связано с активацией нейтрофилов и последующим освобождением литических ферментов и радикалов кислорода. При разрыве канальцев бактерии попадают в интерстиций, вызывая воспаление.

Таблица 6

Организмы, вызывающие острый инфекционный интерстициальный нефрит

Восходящая инфекция
Escherichia coli (наиболее часто)
Klebsiella
Proteus (разные виды)
Pseudomonas
Streptococcus faecalis
Serratia
Alcaligenes (разные виды)
Staphylococcus albus
Гематогенное распространение
Staphylococcus aureus
Actinomyces (разные виды)
Brucella (разные виды)
Грибы Filamentous
Mycobacterium tuberculosis

Гематогенное инфицирование происходит у больных с бактериемией или сепсисом. На экспериментальных моделях показано, что бактерии попадают в почки через перитубулярные капилляры, а оттуда — в интерстиций, инфицируя сначала корковый слой, а затем другие зоны почки. В корковом слое можно найти множественные очаги, часто встречаются абсцессы.

Морфологические изменения. Макроскопически пораженная почка увеличена, поверхность ее неровная, бывают видны мелкие абсцессы. На разрезе инфицированные сосочки нечеткие, переполнены кровью, может быть гнойный экссудат. Встречаются очаги некроза, зоны гиперемии, чередующиеся с белыми полосами, идущими между корковым и мозговым веществом. Абсцессы в мозговом слое бывают при восходящей инфекции, в корковом — при гематогенном обсеменении.

При микроскопическом исследовании определяется инфильтрация нейтрофилами интерстиция, канальцев и перитубулярных капилляров. При восходящей инфекции преобладает воспаление в мозговом слое и в сосочках, и нейтрофилы часто собираются в просветах канальцев, формируя микроабсцессы. При разры-

ве воспаленных канальцев белок Тамм—Хорсфалла и другое содержимое канальцев выливается в интерстиций. Гематогенная инфекция вызывает воспаление в корковом слое с мелкими абсцессами и щадит сосочки. Может быть некроз эпителия канальцев. Более ранимы клетки эпителия проксимальных канальцев, чем дистальных или собирательных трубочек, хотя в последних чаще бывают микроабсцессы. Определяется отек интерстиция, встречаются зоны кровоизлияний. Если инфекция началась более недели назад, то может быть сопутствующий мононуклеарный воспалительный инфильтрат. Клубочки и сосуды вне зоны некроза не изменены. Иммунофлюоресцентная и электронная микроскопия не дают дополнительной информации для диагноза.

Дифференциальный диагноз. Практически нет заболеваний почек, похожих на острый инфекционный интерстициальный нефрит. Этот диагноз не представляет трудности при исследовании материала аутопсии и нефрэктомии. В биоптате почки в зонах, прилежащих к инфаркту, можно увидеть отек и нейтрофилы, но из-за маленьких размеров биоптата кровоизлияние и некроз могут не встретиться. Для диагноза острого инфекционного интерстициального нефрита (острого пиелонефрита) обычно бывает достаточно клинико-лабораторных данных.

Клинические проявления. Характерны лихорадка, озноб и боль в боку. Может быть дизурия с учащенным мочеиспусканием. При тяжелом двустороннем вовлечении — ухудшение функции почек. Определяются бактериурия, пиурия, лейкоцитарные цилиндры и гематурия различной степени выраженности. Обязателен посев мочи и назначение как можно раньше соответствующих антибиотиков [62].

ХРОНИЧЕСКИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Хронический интерстициальный нефрит (ХИН) — поражение почек, при котором ведущим признаком является фиброз интерстиция с инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами и атрофией канальцев. Исходно нет поражения сосудов и клубочков, но изменения в этих отделах почек могут встречаться при хроническом интерстициальном нефрите.

Заболевание имеет несколько причин. Обструкция мочевыводящих путей и рефлюкс вызывают ХИН, как правило, с компонентом инфекции (табл. 7). Этиологическими факторами могут быть лекарства, радиация, мочевая кислота, кроме того, ХИН встречается при таких необычных заболеваниях как балканская нефропатия, синдром Шегрена и различных наследственных. Морфологическая картина ХИН при всех этих заболеваниях может быть сходной, и чтобы поставить диагноз, необходимы клинико-морфологические сопоставления. Отдельную группу составляют ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакия и мегалоцитарный интерстициальный нефрит.

Этиология и патогенез. Наиболее часто ХИН встречается при рефлюксе (рефлюкс-нефропатия) и обструкции (см. табл. 7). В результате аномалии уретеровезикального соединения или неадекватной длины внутрипузырной части мочеточника при опорожнении мочевого пузыря возникает рефлюкс — обратный ток мочи вверх по мочеточникам в почку [75, 110]. Наиболее часто это бывает у детей младше 5 лет, при удлинении мочеточника с возрастом эта аномалия, как правило, исчезает. На модели почки свиньи была показана роль сложных сосочков, которые расположены на полюсах почки, в возникновении рефлюкса. У этих сосочков проток Беллини открывается шире, чем у маленьких сосочков другой локализации, и через них при рефлюксе в почку попадает больше мочи [5, 66, 109]. При забрасывании мочи в почку происходят разрывы сводов чашечек и канальцев, и моча попадает в почечную паренхиму (внутрипочечный рефлюкс). Этим же путем попадает инфекция, которая способствует развитию воспаления и фиброза интерстиция [5].

ХИН бывает и при нарушении оттока мочи (обструкции), тоже, вероятно, с сопутствующей инфекцией. Камни, опухоли, увеличение простаты — наиболее частые причины обструкции. Моча остается в мочеточниках и в почке, лоханки расширяются (гидронефроз), что способствует развитию восходящей инфекции и хронического интерстициального нефрита [21, 58]. Мочевая кислота вызывает повреждение ткани почки, и в ответ на это развивается воспаление [133]. Радиация оказывает непосредственное повреждающее действие на почки [84]. Лекарства, такие как литий и нестероидные противовоспалительные препараты, тоже вызывают ХИН, механизмы которого не ясны. При длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов чаще бывает папиллярный некроз, чем ХИН [1, 132] (табл. 8).

Ксантогранулематозный пиелонефрит — особая форма сочетающегося с инфекцией ХИН, которая может быть связана с плохим оттоком мочи или же кровоизлияниями в паренхиму при инфекции, вызванной Escherichia coli или видами Proteus [93, 105]. Малакоплакия и мегалоцитарный интерстициальный нефрит имеют те же клинические проявления и встречаются в тех же ситуациях, что и ксантогранулематозный пиелонефрит, и обусловлены ненормальным ответом организма. При этих забо-

леваниях макрофаги не могут полностью переварить бактерии [50, 92].

Морфологические изменения. При рефлюкс-нефропатии макроскопически определяются сморщивание на полюсах почек и расширенные чашечки, покрытые истонченной паренхимой, а также широкие рубцы с втяжением. Оставшаяся часть почки может быть нормальной или имеет зернистую поверхность, что связано с ишемией. При ХИН, связанном с обструкцией, выявляется диффузное расширение чашечек с истончением коры, могут встречаться камни. Поверхность почек гладкая или мелкозернистая с поверхностными рубцами.

При микроскопическом исследовании в почках с ХИН любой этиологии выявляются значительные области фиброза интерстиция с атрофией канальцев, в более тяжелых случаях — очаги «выпадения» (исчезновения) канальцев. Может встречаться «тиреоидизация» — форма атрофии канальцев, при которой расширенные канальцы выстланы уплощенным эпителием и их просветы заполнены цилиндрами. Могут быть разрывы некоторых канальцев с выходом белка Тамм—Хорсфалла в интерстиций. В интерстиции — мононуклеарные лейкоциты, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и плазматические клетки, как правило, в больших количествах, иногда с лимфоидными фолликулами.

Если есть активная инфекция, могут быть нейтрофилы и немного эозинофилов. При рефлюксе или обструкции — мононуклеарное воспаление, фиброз и гипертрофия гладких мышц вовлеченных чашечек, гиперплазия, а также железистая или плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия. При рефлюкс-нефропатии видна четкая граница между сморщенной и сохранившейся почечной паренхимой, при обструкции — диффузный фиброз и атрофия. В артериях и артериолах часто встречаются изменения, характерные для нефросклероза: фиброз интимы, гипертрофия медии и гиалиноз стенок артериол. В клубочках — ишемические изменения: сморщивание и спадение петель капилляров, перигломерулярный фиброз, часто — белок Тамм—Хорсфалла в мочевом пространстве, особенно при обструкции. Сохранившиеся клубочки гипертрофированы, нередко можно найти фокально-сегментарный гломерулосклероз (имеется в виду не заболевание, а описательный термин, который означает наличие сегментарного склероза в некоторых клубочках). Данные иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии не дают дополнительной информации для диагноза.

При лекарственном ХИН лейкоцитов может быть меньше, особенно при ХИН, связанном с литием. При радиационном нефрите встречается также поражение клубочков с выраженным мезангиолизисом, напоминающее тромботическую микроангиопатию [9].

При ксантогранулематозном пиелонефрите макроскопически видны мягкие желтые узелки и полости в истонченной паренхиме, особенно вокруг чашечек, часто с образованием камней. При наличии обструкции чашечки расширены. При микроскопическом исследовании в интерстиции много макрофагов с пенистой цитоплазмой, расположенных диффузно и в виде скоплений, могут быть кристаллы холестерина и гранулемы, плазматические клетки и лимфоциты в разных количествах, если есть активная инфекция, иногда видны нейтрофилы. Может быть значительная деструкция ткани с некрозом всех структур почки и формированием грануляционной ткани, этот процесс может распространяться в окружающую почку ткани.

При малакоплакии и мегалоцитарном интерстициальном нефрите поражение чаще двустороннее. Почки увеличены, видны желтые узелки в корковом и мозговом веществе, реже в почечных лоханках, хотя процесс может быть ограничен только лоханкой. При малакоплакии почка инфильтрирована большими гистиоцитами с PAS-положительной цитоплазмой (клетки von Hansemann) и пластинчато-кальцифицированными тельцами, содержащими железо и кальций (тельца Michaelis—Gutmann). Может быть немного пенистых макрофагов. При мегалоцитарном интерстициальном нефрите наблю-

Таблица 7

Причины хронического интерстициального нефрита

Обструкция*
Рефлюкс*
Бактериальная инфекция
Синдром Шегрена
Лекарства (препараты лития, нестероидные противовоспалительные**)
Балканская нефропатия
Радиация
Ювенильный нефронофтиз
Наследственный

* Обычно в сочетании с инфекцией.
** Нестероидные противовоспалительные препараты чаще вызывают папиллярный некроз.

Таблица 8

Причины папиллярного некроза

Злоупотребление анальгетиками
Острый инфекционный интерстициальный нефрит
Серповидно-клеточная анемия
Нестероидные противовоспалительнве препараты
Сахарный диабет
Обструкция

дается сходная картина, но нет телец Michaelis—Gutmann в больших гистиоцитах и сохраняется больше клубочков.

Дифференциальный диагноз. Диагноз хронического интерстициального нефрита нетруден, гораздо сложнее установить причину заболевания. На макропрепаратах при аутопсии и нефрэктомии в диагностике ХИН, связанного с рефлюксом, помогают такие признаки, как деформация чашечек и лоханок за счет сморщивания, при гистологическом исследовании — воспаление, а также белок Тамм—Хорсфалла в мочевом пространстве клубочков. При лекарственном и радиационном интерстициальном нефрите воспаление может быть выражено меньше, чем при ХИН, связанном с инфекцией. Ксантогранулематозный пиелонефрит и другие варианты могут при макроскопическом исследовании выглядеть как карцинома, но микроскопически между ними есть четкие различия. Могут помочь также данные рентгенологического и радиологического исследования и, как при всех заболеваниях почек, клинико-морфологические сопоставления.

Клинические проявления. При двустороннем поражении может быть некоторая степень почечной недостаточности. Важно определить причину ХИН, потому что это влияет на лечение и прогноз. Если в основе лежат обструкция или рефлюкс, в анамнезе могут быть указания на наличие камней или инфекцию мочевых путей в детстве. Рефлюкс-нефропатия — заболевание детского возраста, и повреждение почек, вероятно, возникает в первые 5 лет жизни, выявлена наследственная предрасположенность, связанная с локусами A9, B12 и W15 основного комплекса гистосовместимости. При активной инфекции больных беспокоит: боль в боку, лихорадка, недомогание и, возможно, проявления почечной недостаточности. При развитии нефросклероза и фокально-сегментарного гломерулосклероза (используется здесь как описательный термин, а не как название заболевания) как осложнения интерстициального нефрита встречаются артериальная гипертензия и протеинурия нефротического уровня. Первым проявлением ХИН при малакоплакии, реже при мегалоцитарном интерстициальном нефрите бывает острая почечная недостаточность. Лечение включает антибиотики при активной инфекции, коррекцию рефлюкса или обструкции, если они все еще есть, и медикаментозное воздействие на причину заболевания. При ксантогранулематозном пиелонефрите и обструкции с хронической почечной недостаточностью необходима нефрэктомия.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

ОСТРЫЙ НЕКРОЗ КАНАЛЬЦЕВ

Острый некроз канальцев — обратимое повреждение эпителия канальцев, клинически проявляющееся острой почечной недостаточностью. Выделяют две формы острого некроза канальцев — ишемическую и токсическую. Ишемическая форма обычно возникает в результате нарушения периферической микроциркуляции, приводящего к снижению перфузии почек, а токсическая форма — в результате непосредственного воздействия различных химических веществ и соединений (лекарственных препаратов, факторов окружающей среды, промышленных) на эпителий канальцев [17].

Этиология и патогенез. Ишемическая форма острого некроза канальцев возникает при острой и выраженной гипоперфузии почек вследствие нарушения периферической микроциркуляции или гиповолемии. Это бывает обычно при сепсисе, выраженной дегидратации после тяжелой диареи, при травмах с большой кровопотерей или снижении внутрисосудистого объема жидкости, при повреждении мышц в результате физического воздействия (раздавливании) с рабдомиолизом и миоглобинурией, при выраженном гемолизе, связанном с переливанием несовместимой крови, при малярии, пароксизмальной миоглобинурии и послеоперационном шоке (табл. 9). При гипоперфузии почек сильнее поражаются канальцы мозгового слоя, в частности эпителий восходящей части петли Генле, который наиболее чувствителен к ишемии [17, 103, 123].

Многие вещества нефротоксичны: лекарства (антибактериальные — аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин B, сульфаниламиды), тяжелые металлы (ртуть, свинец, платина, литий), рентгеноконтрастные препараты, органические растворители (этиленгликоль, четыреххлористый углерод), некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, а также многие другие химические и биологические вещества (табл. 10). Эпителий канальцев особенно чувствителен к токсинам из-за наличия сложной ферментной и транспортной системы для органических кислот и ионов, электрически заряженных клеточных поверхностей для канальцевой реабсорбции и механизмов концентрирования растворенных веществ [8].

Конкретный механизм развития острой почечной недостаточности неизвестен, но выдвинуты четыре гипотезы. Остановимся на них лишь кратко: 1) констрикция артериол вследствие активации системы ренин—ангиотензин

или освобождения эндотелина, тромбоксанов, ренина и других агентов по механизму тубулогломерулярной обратной связи; 2) обструкция канальцев цилиндрами, слущенными клетками и клеточным детритом; 3) выход содержимого канальцев через поврежденные клетки в интерстиций; 4) возможное прямое влияние уремических токсинов на ультрафильтрацию в клубочковых капиллярах [8, 12, 16, 17, 103, 123].

Морфологические изменения. Микроскопические изменения при остром некрозе канальцев лучше выявляются на биопсийном материале, чем на аутопсии, где наслаиваются изменения эпителия канальцев, вызванные аутолизом, что затрудняет их оценку и делает диагностику на посмертном материале практически невозможной.

При макроскопическом исследовании — умеренное увеличение почек, бледный корковый слой и гиперемированный мозговой.

При ишемической форме острого некроза канальцев ведущими, но ни в коем случае не единственными, являются изменения эпителия канальцев. Основной признак — утрата (отсутствие окрашивания) щеточной каймы, что лучше всего выявляется при окраске PAS (ШИК-реакции). Эпителий канальцев уплощен, просветы относительно расширены. В результате проксимальные канальцы теряют свои отличительные признаки и становятся похожими на дистальные. В дистальных канальцах эпителий тоже уплощен, и просветы расширены. Некроз отдельных клеток канальцевого эпителия со слущиванием (десквамацией) их в просвет канальца. Место, где была некротизированная клетка, выглядит как локальный дефект эпителия, выстилающего каналец. Это было названо феноменом незамещения, хотя нет убедительных данных, что утраченные клетки не замещаются. Мозговой слой особенно чувствителен к ишемии из-за относительно маленького кровотока по сравнению с корковым слоем, и поэтому канальцы мозгового слоя могут быть повреждены сильнее. В корковом слое одни канальцы могут быть поражены больше, чем другие. Изменения часто выявляются и в эпителии толстой восходящей части петли Генле, и некоторые исследователи даже считают, что острое повреждение этих клеток могло бы объяснить все функциональные изменения почек при остром некрозе канальцев [16–18]. Слущенные клетки, клеточный детрит и преципитировавший белок Тамм—Хорсфалла образуют цилиндры в дистальных канальцах. Разрывы стенок канальцев и утечка их содержимого в окружающий интерстиций встречаются редко. Иногда с массами белка Тамм—Хорсфалла в интерстиции могут быть связаны очаговые скопления мононуклеарных лейкоцитов и плохо различимые гранулемы. При разрешении процесса, приведшего к острой почечной недостаточности, в клетках эпителия канальцев появляются базофильное окрашивание цитоплазмы и фигуры митоза, иногда встречается канальцевая метаплазия [124] (тубуляризация) клеток париетального эпителия, выстилающих базальную мембрану Боуменовой капсулы. Может быть слабовыраженный отек интерстиция и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и моноцитов. Одно из наиболее интересных изменений — аккумуляция большого числа ядросодержащих клеток в прямых сосудах (vasa recta) мозгового слоя. Это лимфоциты, моноциты, плазматические клетки и предшественники гранулоцитов, которые скапливаются здесь в гораздо больших количествах, чем в других со-

Таблица 9

Причины ишемического острого некроза канальцев

Шок
Травма
Краш-синдром (синдром длительного сдавления)
Ожоги
Нетравматический рабдомиолиз
Сепсис
Кровотечение Послеродовое Во время операции, после операции
Кардиогенный шок
Гепаторенальный синдром

Таблица 10

Причины токсического острого некроза канальцев

Тяжелые металлы
Ртуть
Висмут
Золото
Хром
Уран
Мышьяк
Органические растворители
Тетрахлорид углерода
Этиленгликоль
Инсектициды
Антибиотики
Аминогликозиды, сульфаниламиды
Нестероидные противовоспалительные препараты
Анестетики
Химиотерапия злокачественных опухолей
Рентгеноконтрастные препараты
Отравление грибами
Отравление рыбой, рыбным желчным пузырем

судах. Выявление их в аутопсийном материале, где многие описанные выше тонкие изменения эпителия канальцев «заслонены» аутолизом, может расцениваться в пользу острого некроза канальцев при наличии соответствующих клинических проявлений [11, 123].

При токсическом остром некрозе канальцев морфологические изменения могут быть различными в зависимости от агента. При отравлении ртутью ($HgCl_2$) наблюдается некроз почти всего эпителия проксимальных канальцев, который проходит при выздоровлении больного. При острой почечной недостаточности, вызванной литием, практически нет морфологических изменений эпителия канальцев. Между этими двумя крайностями лежит большинство токсинов, вызывающих повреждение эпителия различной степени выраженности, и может не быть корреляции с клиническими данными. При почечной недостаточности, вызванной аминогликозидами, клетки проксимальных канальцев часто содержат миелиновые тельца (лизосомы с концентрическими слоистыми включениями). Эти структуры являются показателями клеточного повреждения, но здесь нет корреляции с функцией почек. Миелиновые тельца могут служить маркерами лечения аминогликозидами. Интересную картину можно наблюдать у больных при отравлении этиленгликолем (антифризом) [35]. Кроме выраженного поражения канальцев по типу острого ишемического некроза, определяются многочисленные кристаллы оксалатов в просветах канальцев. Их гораздо больше, чем можно было бы ожидать просто при почечной недостаточности, и они представляют собой метаболит этиленгликоля [32].

Дифференциальный диагноз. Микроскопические проявления острого некроза канальцев могут встречаться либо самостоятельно, либо в сочетании с другой нефропатией, либо как ее осложнение. Как было описано выше, при остром некрозе канальцев обычно бывает отек интерстиция с небольшим воспалением, и при более выраженной лейкоцитарной инфильтрации острый некроз канальцев трудно отличить от острого интерстициального нефрита (особенно связанного с гиперчувствительностью к лекарствам). Поэтому иногда невозможно оценить, являются найденные изменения острым канальцевым некрозом или острым интерстициальным нефритом, в таких случаях используют термин «острый тубулоинтерстициальный нефрит».

Клинические проявления. Клиническое проявление острого некроза канальцев — острая почечная недостаточность. Первые симптомы связаны со снижением азотвыделительной функции почек (повышение в крови уровня азота мочевины и креатинина), может быть незначительное уменьшение количества мочи (неолигурическая острая почечная недостаточность). Неолигурическая форма встречается примерно в 30% всех случаев и обычно бывает при остром некрозе канальцев лекарственного происхождения. Во второй фазе острой почечной недостаточности может развиться выраженная олигурия или анурия, нарушение баланса жидкости и электролитов, а также уремия. В таких случаях необходим гемодиализ. В фазе выздоровления возрастает выделение мочи, часто в значительной степени, сохраняется нестабильность электролитного и кислотно-основного равновесия, нормализуется креатинин крови [17].

Окончательный прогноз при остром некрозе канальцев зависит преимущественно от вызвавшей его причины и от состояния других жизненно важных органов. Функция почек может вернуться к исходной или почти к исходной, значительное необратимое снижение функции возникает редко [17].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Под термином диабетическая нефропатия подразумевают поражение почек, связанное с сахарным диабетом, включая клубочковые, сосудистые и тубулоинтерстициальные изменения [51]. Основные признаки: в клубочках — диффузное или нодулярное (в виде узелков) увеличение мезангиального матрикса с утолщением базальных мембран капилляров, отложением белков плазмы в стенках афферентных и эфферентных артериол; тубулоинтерстициальные изменения — атрофия канальцев и фиброз интерстиция различной степени выраженности. Часто бывает нефросклероз как следствие артериосклероза. Отложение иммунных комплексов нехарактерно для диабетической нефропатии.

Диабетический гломерулосклероз — повреждение клубочков, характерное для диабетической нефропатии, может быть диффузным и нодулярным, но клинические проявления в зависимости от этого не различаются. Какой-либо другой классификации диабетического поражения почек нет.

Этиология и патогенез. Патогенез диабетического гломерулосклероза не совсем ясен, однако выявлено много факторов, приводящих к гипертрофии клубочков, ухудшению функции почек и к их сморщиванию. В «диабетическом окружении» происходит гликозилирование белков, включая и белки экстрацеллюлярного матрикса клубочков [115]. В клубочках накапливаются конечные продукты гликозилирования,

идет повышенный синтез измененного коллагена, снижена деградация экстрацеллюлярного матрикса [20, 100, 114]. Все это приводит к расширению матрикса, кроме того, гликозилированные белки взаимодействуют с лейкоцитами, вызывая освобождение цитокинов и способствуя росту и гипертрофии клубочков [76]. Гемодинамические изменения у больных диабетом — увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока на ранних стадиях заболевания с последующим повышением давления в клубочковых капиллярах приводят к повреждению клубочков [67, 136] и далее к гломерулосклерозу. Микроангиопатии способствуют развитию тубулоинтерстициальных изменений. При повышении артериального давления происходит инсудация белков плазмы в стенки артериол, утолщение стенок и сужение просветов артериол, и развивается ишемическое повреждение почек. Все описанные выше факторы в совокупности вызывают повреждение почек, но относительный вклад каждого из них неизвестен.

Морфологические изменения. На ранних стадиях заболевания почки макроскопически увеличены, поверхность гладкая, у больных с нефротическим синдромом почки часто большие и отечные. По мере прогрессирования заболевания и появления артериальной гипертензии размеры почек уменьшаются, почки сморщиваются, поверхность их становится зернистой, с разбросанными субкапсулярными рубцами. Если есть инфекция, можно увидеть абсцессы, как описано в разделе об остром инфекционном интерстициальном нефрите, может быть папиллярный некроз [57].

При световой микроскопии может быть разная картина в зависимости от степени поражения почек и наличия осложнений. В начале заболевания базальные мембраны капилляров клубочков могут быть утолщены, и может не быть заметного расширения мезангиального матрикса. По мере прогрессирования поражения почек появляется диффузное (во всех клубочках) увеличение мезангиального матрикса, часто со слабо выраженной гиперклеточностью мезангия, встречается мезангиолизис. Диффузное повреждение может сопровождаться увеличением мезангиального матрикса в виде узелков (узелки Kimmelstiel—Wilson) [74]. Когда есть узелки, все клубочки выглядят по-разному: одни клубочки с узелками, другие без, может быть разное число узелков в клубочке, разные размеры узелков. Со временем мезангиальный матрикс может заместиться коллагеном. Мезангиальные узелки часто сочетаются с микроаневризмами капилляров, которые, видимо, образуются в результате отделения мезангия от базальной мембраны. Еще один признак — «гиалиновые капли» — образования, расположенные на внутренней стороне Боуменовой капсулы и состоящие из материала белков плазмы. Этот признак неспецифичен для диабетического гломерулосклероза. Наряду с описанными изменениями встречается сегментарный склероз клубочков — спавшиеся петли капилляров, пенистые клетки, сращения с Боуменовой капсулой, инсудативные изменения («фибриновые шапочки»). В клубочках могут быть также ишемические изменения — утолщенные и частично спавшиеся петли капилляров, перигломерулярный фиброз.

Основное поражение сосудов — гиалиноз (отложение белков плазмы) стенок афферентных и эфферентных артериол. Если срез прошел через экватор клубочка, то видны обе артериолы. Также часто встречается гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол, фиброз интимы артерий — как при нефросклерозе. Выраженность атрофии канальцев и фиброза интерстиция пропорциональна тяжести клубочкового и сосудистого повреждения. У больных с нефротическим синдромом клетки канальцевого эпителия содержат капли реабсорбированного белка и липидные вакуоли. Уникальным для сахарного диабета является признак Armanni—Ebstein — клетки эпителия проксимальных канальцев увеличены и содержат капли гликогена, но сейчас в результате улучшения лечения диабета этот признак практически не встречается.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются «псевдолинейные» отложения IgG и альбумина вдоль базальных мембран капилляров клубочков и базальных мембран канальцев. В склерозированных сегментах клубочков могут быть отложения IgM и комплемента. Стенки артериол окрашиваются на IgM и комплемент, что соответствует отложениям белков плазмы.

При электронной микроскопии видны значительно утолщенные базальные мембраны клубочковых капилляров, имеющие однородную или фибриллярную структуру [78]. Ножковые отростки подоцитов слиты, в зонах сегментарного склероза могут быть отделены от базальной мембраны. Мезангиальный матрикс расширен, бывает мезангиолизис, приводящий к формированию микроаневризм. Встречаются субэндотелиально электронно-плотные массы, представляющие собой инсудативные изменения, но типичных электронно-плотных депозитов (иммунных комплексов) нет.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз при диабетическом поражении почек следует проводить с другими нодулярны-

Таблица 11

Нодулярные (узелковые) и лобулярные изменения клубочков

Заболевание	Чем образованы узелки	Окрашивание		Клеточность
		PAS	Трихром	
Диабетический гломерулосклероз	Мезангиальный матрикс	Положительное	Синее	Гипоклеточность
Болезнь отложения легких цепей	Измененные легкие цепи	Положительное	Синее	Нормо- и гипоклеточность
Амилоидоз	Амилоид	Отрицательное	Бледно-синее	Гипоклеточность
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	Мезангиальные клетки	Смешанное	Смешанное или синее	Гиперклеточность
	Иммунные отложения	Положительное и отрицательное	Ржавое или фуксинофильное	

ми или лобулярными изменениями: амилоидозом, болезнью легких цепей и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом I типа (табл. 11). При иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии можно выявить признаки, позволяющие различить эти заболевания. У больных диабетом может развиться вторичное повреждение клубочков, например, мембранозный гломерулонефрит, который часто находят при диабетической нефропатии [134]. При этом иммунные комплексы накладываются на изменения, типичные для диабетического гломерулосклероза.

Клинические проявления. От начала диабета до появления симптомов поражения почек обычно проходит более 10 лет. Сначала появляется небольшая альбуминурия, затем — протеинурия и нефротический синдром с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью различной степени: Выраженность диабетической ретинопатии в большинстве случаев отражает степень повреждения почек [29, 106]. Лечение включает контроль и коррекцию артериальной гипертензии и уровня сахара крови. Прием ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента может отсрочить появление диабетической нефропатии [80].

ПЛАЗМАКЛЕТОЧНЫЕ ДИСКРАЗИИ (ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК, ВЫЗВАННОЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ИММУНОГЛОБУНАМИ)

В этом разделе мы обсудим поражение почек в результате непосредственного воздействия моноклональных белков (парапротеинов) на паренхиму почек. Однако в связи с нарушением нормального функционирования плазматических клеток и противоопухолевой терапией может возникать также опосредованное поражение почек — инфекция и канальцевый некроз. Хотя парапротеин может быть представлен и полным иммуноглобулином (тяжелые и легкие цепи) и отдельно тяжелыми или легкими цепями, поражение почек возникает чаще при отложении измененных легких цепей (табл. 12). Моноклональные иммуноглобулины вызывают три заболевания почек: нефропатию Бенс—Джонса, болезнь легких цепей и амилоидоз [126, 128]. Рассмотрим каждое из них отдельно, хотя в почках одного больного иногда можно выявить признаки двух из них или всех трех одновременно. Тип поражения почек определяется свойствами измененных легких цепей [125].

НЕФРОПАТИЯ БЕНС—ДЖОНСА

Нефропатия Бенс—Джонса — это поражение канальцев, которое встречается у больных с множественной миеломой и характеризуется наличием в просветах канальцев особых цилиндров, состоящих преимущественно из измененных легких цепей, окруженных многоядерными гигантскими клетками инородного тела [13, 121]. Это одно из почечных проявлений множественной миеломы, обычно сопровождающееся острой или хронической почечной недостаточностью.

Этиология и патогенез. Образование цилиндров связано с появлением измененных легких цепей, которые свободно фильтруются в клубочках. Эти легкие цепи частично реабсорбируются клетками проксимальных канальцев и могут вызывать некроз клеток канальцев, так как они тубулотоксичны. Остальные проходят в дистальные отделы нефрона, либо потому что резорбтивная способность интактных проксимальных клеток превышена, либо из-за некроза клеток канальцев. В дистальных канальцах белок Бенс—Джонса и белок Тамм—Хорсфалла копреципитируют [13]. Возможно, что белок Бенс—Джонса может преципитировать и сам, так как характерные цилиндры можно найти и в проксимальных канальцах, и даже в полости Боуменовой капсулы. Вероятно, вследствие токсического действия легких цепей возникает нарушение целостности стенок канальцев. Через эти дефекты моноциты из интерстиция мигрируют в канальцы, окружают цилиндры и,

сливаясь, образуют многоядерные гигантские клетки. Цилиндры, которые бывают достаточно большими, и скопление клеток в просветах канальцев приводят к обструкции отдельных нефронов. Таким образом, острая почечная недостаточность здесь многофакторная, она может быть обусловлена сочетанием острого некроза канальцев, обструкции нефронов и острого интерстициального нефрита [34].

Морфологические изменения. Макроскопически почки при нефропатии Бенс—Джонса обычно лишь слегка увеличены, главным образом, из-за интерстициального отека и воспаления. При микроскопическом исследовании основной признак — наличие цилиндров в канальцах. При разных способах окраски цилиндры выглядят по-разному: ярко-эозинофильные и преломляющие при окраске гематоксилин-эозином, PAS-негативные, фуксинофильные при трехцветной окраске по Массону. Они неоднородны — в одних видны продолговатые кристаллы, другие многослойные, у некоторых края окрашиваются иначе, чем центр, что может быть связано с образованием амилоида в цилиндре. Кроме того, цилиндры бывают «с трещинами» или фрагментированными на множество кусочков, многие из которых имеют правильные геометрические очертания (прямоугольники, квадраты, параллелограммы). Как было сказано выше, диагностическим признаком служит наличие многоядерных гигантских клеток инородного тела, окружающих цилиндры или их фрагменты. Могут быть разрывы базальных мембран канальцев, вокруг таких канальцев — отек интерстиция с небольшой мононуклеарной инфильтрацией. Со временем может развиться атрофия канальцев. Цилиндры чаще образуются в дистальных канальцах и собирательных трубочках, но попадаются и в проксимальных канальцах, и даже в полостях Боуменовых капсул. При нефропатии Бенс—Джонса цилиндры самые длинные и встречаются в разных отделах нефрона [13, 34, 121].

Состав цилиндров был определен в основном при иммунофлюоресценции. Преобладают измененные легкие цепи, в состав цилиндров входят также неизмененные легкие цепи и белки плазмы (иммуноглобулины, альбумин и другие), окрашивающиеся менее интенсивно. В дистальных отделах нефрона в состав цилиндров входит также белок Тамм—Хорсфалла. При иммунофлюоресценции характерно менее интенсивное окрашивание цилиндров по краям, что не всегда связано с образованием амилоида по периферии, которое в действительности встречается не так часто [13, 121].

При электронной микроскопии цилиндры тоже могут выглядеть по-разному, хотя в своей основе все они представлены очень электронно-плотным материалом. Они бывают крупногранулярными, мелкогранулярными или гомогенными, могут включать в себя фрагменты цитоплазмы клеток. В состав некоторых цилиндров может входить много бледно окрашиваемых фибрилл, смешанных с плотным матриксом или расположенных по периферии, возможно, это белок Тамм—Хорсфалла, хотя так может выглядеть и амилоид. Для выявления амилоида необходима окраска конго красным на парафиновых срезах [13].

Таблица 12

Поражение почек, связанное с парапротеинами

Поражение почек	Парапротеин
Цилиндровая нефропатия Бенс—Джонса	Легкие цепи (λ)
Болезнь отложения легких цепей (системная)	Легкие цепи (κ)
	Легкие и тяжелые цепи
	Тяжелые цепи
Амилоидоз (системный)	Легкие цепи (λ VI)
	Тяжелые цепи

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии фрагментированные цилиндры с трещинами и кристаллами, окруженные гигантскими многоядерными клетками, практически патогномоничны для миеломных цилиндров. И действительно, иногда морфолог, исследующий биоптаты почек, видит эти изменения и диагностирует множественную миелому, когда нет явных клинических и лабораторных данных, указывающих на миелому. Встречаются единичные работы с описанием других заболеваний с подобными морфологическими изменениями почечных канальцев. У одного больного с аденокарциномой поджелудочной железы на аутопсии при световой микроскопии в канальцах были выявлены изменения как при миеломе, но не было проявлений плазмаклеточной дискразии. Описаны несколько больных с лимфопролиферативными заболеваниями с изменениями в почках как при миеломе [34].

Клинические проявления. Нефропатия Бенс—Джонса обычно проявляется почечной недостаточностью, как правило, острой, но бывает и хроническая почечная недостаточность. Обычно есть протеинурия, но поскольку легкие цепи не определяются при применении индикаторных полосок, их надо выявлять при помощи иммуноэлектрофореза мочи наряду с определением суточной потери белка. Хотя одно время считали это повреждение необратимым, все же уменьшение количества циркулирующих и фильтрующихся легких цепей посредством химиотерапии и в некоторых случаях плазмафе-

реза приводит к улучшению функции почек и очищению от цилиндров [33, 128].

БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ

Болезнь легких цепей — системное заболевание, при котором измененные легкие цепи откладываются во всех базальных мембранах и в экстрацеллюлярном матриксе. В почках они располагаются в основном в базальных мембранах клубочков и канальцев, а также в мезангиальном матриксе, чаще — каппа-цепи [128]. Описаны отложение молекул интактного моноклонального иммуноглобулина (легкой и тяжелой цепи) и отдельное отложение тяжелой цепи. Следовательно, болезнь названа неточно, правильнее было бы назвать ее болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов [24].

Это системное заболевание считается «метаболическим» и по сути аналогично AL-амилоидозу.

Этиология и патогенез. Болезнь легких цепей является результатом неиммунного отложения моноклональных легких цепей и возникает при нарушении функции плазматических клеток и продукции ими измененных легких цепей. Наличие множественной миеломы не обязательно. По-видимому, более чем у 60% больных есть скрытая миелома, у остальных — либо плазмацитоз, либо нормальное количество и нормальное строение плазматических клеток, но выявляются повышение синтеза иммуноглобулинов и избыточная продукция легких цепей [48]. Неизвестно, почему измененные легкие цепи связываются с тканью, хотя исследованы многие их свойства, включая размеры, гликозилирование, молекулярную массу и изоэлектрическую точку. Способность к связыванию присуща скорее легкой цепи, чем экстрацеллюлярному матриксу [31, 113, 122, 125, 128].

Морфологические изменения. Чтобы поставить диагноз, необходим иммуногистохимический анализ методом иммунофлюоресценции на нефиксированной ткани. При световой и электронной микроскопии может не быть признаков, указывающих на это заболевание. Набор реактивов, используемых при иммунофлюоресценции, должен включать антисыворотку к обеим легким цепям. Характерно линейное окрашивание всех базальных мембран на легкие цепи, причем базальные мембраны канальцев окрашиваются более интенсивно, чем базальные мембраны клубочков и мезангиальный матрикс. При световой микроскопии встречаются разные изменения. Базальные мембраны канальцев могут быть утолщенными и двухслойными, наружный слой представляет собой отложение легких цепей. Клубочки могут выглядеть нормальными или с нодулярным увеличением мезангиального матрикса без гиперклеточности, что практически неотличимо от диабетического нодулярного гломерулосклероза. Обычны также микроаневризмы капилляров, что тоже подчеркивает сходный морфогенез [122]. Изменения в клубочках могут быть похожи также на мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, встречаются полулуния [33, 63, 102, 108].

При электронной микроскопии видны электронно-плотные гранулярные «депозиты» в базальных мембранах клубочков, в мезангиальном матриксе и вдоль наружных сторон базальных мембран канальцев. В некоторых препаратах нет депозитов ни в канальцах, ни в клубочках. В клубочках часто встречается слияние ножковых отростков подоцитов. Поскольку может не быть изменений и при световой, и при электронной микроскопии, то единственным способом диагностики является иммунофлюоресцентная микроскопия. Практически все диагностические лаборатории применяют готовую антисыворотку для иммунофлюоресценции, в связи с чем следует учитывать, что иногда связанная с тканью легкая цепь может быть достаточно измененной, но не связывается антисывороткой.

Дифференциальный диагноз. Если бы всегда сохранялись антигенные свойства измененной легкой цепи и если бы все лаборатории, исследующие биоптаты почек, рутинно использовали анти-каппа и анти-лямбда-антисыворотку, то нечего было бы и обсуждать, потому что нет болезней, кроме плазмаклеточной дискразии, характеризующихся монотипным экстрацеллюлярным отложением легких цепей. Если же начинать со световой микроскопии, то следует дифференцировать с несколькими заболеваниями, прежде всего — с диабетическим гломерулосклерозом. Надо исключать и другие гломерулопатии, например, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (см. табл. 12). Ключевой является иммунофлюоресцентная микроскопия.

Клинические проявления. Проявления со стороны почек — высокая протеинурия (включая легкие цепи, но не ограниченная ими) и почечная недостаточность [121, 128]. Хотя это системное заболевание, но поражение почек обычно наиболее значимо. Клинические проявления могут быть связаны с вовлечением сердца и печени [108]. Как было отмечено выше, не у всех больных при появлении поражения почек выявляется множественная миелома, но у большинства определяются свободные легкие цепи в моче или сыворотке. Снижение функции почек развивается в течение нескольких

лет. Лечение (химиотерапия, иногда плазмаферез) направлено на уменьшение продукции легких цепей и отложения их в тканях. Если продукция измененных легких цепей продолжается, болезнь рецидивирует в пересаженной почке [128].

AL-АМИЛОИДОЗ

Здесь мы не будем подробно рассматривать AL-амилоидоз, так как его морфологические проявления практически неотличимы от поражения почек при других формах амилоидоза, особенно AA-амилоидоза.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Криоглобулины — это белки плазмы, которые обратимо преципитируют (осаждаются) при низких температурах. Криоглобулинемический гломерулонефрит — повреждение почек, которое возникает в ответ на отложение криоглобулинов в сосудах почек, в частности в клубочковых капиллярах, проявляется воспалением, гиперклеточностью мезангия и интерпозицией мезангиальных клеток и моноцитов в стенки капилляров.

Выделяют три типа криоглобулинов — I, II и III [19] (табл. 13). I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами, встречается нечасто, с ним связаны плазмаклеточные дискразии, в том числе множественная миелома. Ко II типу относят эссенциальные смешанные криоглобулины, и они наиболее часто связаны с заболеванием почек. Они состоят из поликлонального IgG и вторичного моноклонального IgM, обычно с каппа легкой цепью, со свойствами ревматоидного фактора [94]. Эти иммуноглобулины выявляются при инфекциях, заболеваниях соединительной ткани и лимфомах, хотя в $^1/_3$ случаев связанное с ними заболевание классифицируется как эссенциальная смешанная криоглобулинемия без явной причины [135]. III тип представлен поликлональным IgG и антиIgG-антителом. Это самый редкий тип, выявляется при коллагеново-сосудистых заболеваниях и хронических инфекциях.

Этиология и патогенез. Почти все криоглобулины, вызывающие поражение почек, относятся ко II (смешанному) типу. В 30% случаев не удается выявить причину заболевания, тогда это называют эссенциальной смешанной криоглобулинемией. В остальных случаях установлена связь с В-клеточными пролиферативными заболеваниями или инфекциями, в частности с гепатитом В и С. Вероятно, гепатит С вызывает наибольшее число криоглобулинемий этого типа [3]. IgG может быть связан с антигеном

Таблица 13

Заболевания, связанные с разными типами криоглобулинов

Тип I	Моноклональный иммуноглобулин Плазмаклеточные дискразии
Тип II	Поликлональный IgG, моноклональный IgM Инфекции Аутоиммунные заболевания Лимфомы Идиопатические
Тип III	Поликлональный IgG, поликлональный анти-IgG Аутоиммунные заболевания Хронические инфекции

или являться анти-идиотипическим антителом против IgM [52] или же IgM может реагировать с Fc- или Fab-фрагментами IgG. Повреждение почек при криоглобулинемии вторично по отношению к отложению криоглобулинов сыворотки в клубочках. Не до конца ясно, какие физико-химические свойства вызывают криопреципитацию, возможно, что повышенная концентрация криоглобулинов при клубочковой фильтрации способствует их преципитации в почке. Криопреципитаты активируют комплемент и действуют как иммунные комплексы, приводя к инфильтрации клубочков лейкоцитами [28]. Эти клетки, в частности моноциты, активированы и часто содержат криоглобулины во вторичных лизосомах. Дальнейшее повреждение клубочков возникает при освобождении содержимого лизосом и радикалов кислорода активированными лейкоцитами.

Морфологические изменения. Клубочки — наиболее пораженный отдел почки и при световой микроскопии выглядят как при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите с четко выраженной лобулярностью и гиперклеточностью мезангия. Просветы капилляров часто закрыты из-за выраженной инфильтрации мононуклеарными лейкоцитами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях [43]. В просветах клубочковых капилляров встречаются тромбы, состоящие из «белков плазмы», они фуксинофильны и PAS-положительны и представляют собой отложения криоглобулинов. Стенки многих капилляров имеют двойной контур. Может быть немного полулуний, в подоцитах видны капли реабсорбированного белка. Приблизительно в $^1/_3$ случаев криоглобулины откладываются в артериях и артериолах, вызывая васкулит. При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. Бывает некроз канальцев разной степени выраженности, отек

интерстиция с мононуклеарным воспалительным инфильтратом.

При иммунофлюоресцентной микроскопии — окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов из белков плазмы в их просветах на иммуноглобулины, состоящие из криоглобулинов, обычно IgG и IgM [130], которое часто сопровождается отложением C3 и легких цепей. Отложения в петлях капилляров гранулярные, больше на периферии, тромбы в просветах капилляров выглядят как глыбчатые отложения. Выявляется аналогичное окрашивание стенок артерий и артериол при отложении в них криоглобулинов.

При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической или кольцевой субструктурой размером от 2,5 до 3 нм в диаметре [95], расположенный в субэндотелиальных областях, в тромбах и в пораженных сосудах. Подобный материал реже встречается в мезангиальных областях, прилежащих к просветам капилляров, его также можно увидеть во вторичных лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулин. Видна миграция мезангиальных клеток и интерпозиция их в стенки капилляров, а также интерпозиция цитоплазмы и ядер моноцитов в стенки капилляров с субэндотелиальным отложением материала базальной мембраны и образованием двойного контура петель капилляров. Видны слияние ножковых отростков подоцитов и капли реабсорбированного белка в цитоплазме этих клеток.

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии клубочки похожи на мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа, болезнь легких цепей и диффузный волчаночный гломерулонефрит. Среди этих трех заболеваний тромбы в просветах капилляров наблюдаются только при волчанке, но они не PAS-положительные. Постинфекционный гломерулонефрит имеет сравнимую степень гиперклеточности в просветах клубочков, но лейкоциты наиболее часто представлены нейтрофилами. При иммунофлюоресцентной микроскопии при криоглобулинемии нет отложений C1q, характерных для волчанки и отложений C3, преобладающих при постинфекционном гломерулонефрите. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических субструктур, главным образом, в субэндотелиальных депозитах, практически патогномонично для криоглобулинов.

Клинические проявления. У больных со смешанной криоглобулинемией обычно бывает пурпура, связанная с отложением криоглобулинов в мелких сосудах, часто артралгии и артериальная гипертензия. Вовлечение почек встречается у 20—60 % больных, у $^1/_4$ больных проявляется нефротическим синдромом, у другой четверти — острым нефритом или почечной недостаточностью, у остальных — протеинурией и гематурией различной степени [37]. Уровень комплемента низкий, особенно C4, повышен ревматоидный фактор. Лечение — плазмаферез с целью удаления криоглобулинов, а также лечение вызвавшего криоглобулинемию заболевания, например гепатита C. При эссенциальной смешанной криоглобулинемии прибегают к лечению кортикостероидами, цитостатиками, коррекции артериальной гипертензии.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПРИОБРЕТЕННАЯ КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Приобретенная кистозная болезнь почек является осложнением многих форм умеренно выраженных или далеко зашедших структурных повреждений почки с различной степенью сморщивания. Типично появление кист, гиперплазии эпителия канальцев и часто опухолей, иногда злокачественных. Описанные изменения наиболее выражены у больных на длительном гемодиализе. В отличие от других форм кистозных болезней почек, наследственных или врожденных, приобретенная кистозная болезнь почек возникает после многих (или большинства) хронических заболеваний почек [40].

Этиология и патогенез. Причина неизвестна, хотя появление кист и опухолей связано с длительностью заболевания почек и азотемии, наиболее явно приобретенная кистозная болезнь почек проявляется у больных на гемодиализе. Следует отметить, что в первых сообщениях об этом заболевании в «современную эру» подчеркивалась его связь с диализом, который расценивался как причина заболевания, но как было сказано выше, кистозные изменения возникают в связи со сморщиванием почек. Согласно одной из теорий, какой-то фактор или несколько факторов, продуцируемых в ответ на продолжающуюся потерю функционирующей массы почек, вызывают увеличение канальцев с гиперплазией клеток, образование кист и рост почек, эти факторы не удаляются гемодиализом, чем можно объяснить «расцвет» заболевания у больных на диализе. Природа этих факторов не ясна [54].

Замечено, что кисты возникают во всех сегментах нефрона, гиперплазия и опухоли тоже могут иметь различное происхождение [38]. Большинство опухолей возникают внутри кист, хотя опухоли могут возникать и в толще паренхимы [30].

Морфологические изменения. По определению, приобретенной кистозной болезни почек

предшествует какое-либо первичное хроническое заболевание почек. Аутосомно-доминантный (взрослый) поликистоз почек сюда не входит, хотя у этих больных, вероятно, может наложиться и приобретенная кистозная болезнь.

Макроскопически на ранних стадиях заболевания изменения в почках представлены начальным сморщиванием и несколькими или множественными кистами, разбросанными в паренхиме под капсулой, в корковом и в мозговом слое [68, 69]. Было предложено считать диагностически значимым наличие минимум пяти кист [55]. Размеры кист — от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. На более поздних стадиях кисты более многочисленны, и размеры почек могут быть увеличены. Часто кисты содержат прозрачную жидкость, иногда — свежую или старую кровь [94]. Приблизительно в 20% почек «скрыты» опухоли, которые представлены маленькими желтыми или бело-желтыми образованиями в корковом слое или более крупными опухолями, возникающими либо внутри кист в виде полипоидных масс или в толще паренхимы. Предложено считать опухоли более 1 см в диаметре фактически и потенциально злокачественными [68—70].

При микроскопическом исследовании видно, что кисты выложены низким кубическим эпителием. Некоторые кисты выложены гиперплазированными клетками, и в них часто встречается папиллярная гиперплазия. В более крупных кистах могут скрываться папиллярные опухоли, имеющие те же микроскопические характеристики, что и подобные опухоли, возникающие вне связи с приобретенной кистозной болезнью почек. Точно так же опухоли, возникающие в толще паренхимы, морфологически сходны с аналогичными опухолями в некистозных почках [30].

При полностью развившейся приобретенной кистозной болезни паренхима почек выглядит как при терминальной почке — глобальный, иногда сегментарный склероз клубочков, выраженная атрофия канальцев и фиброз интерстиция с инфильтрацией лимфоцитами различной степени выраженности, значительное утолщение стенок артерий с сужением просветов. Может быть кальцификация канальцев и клубочков, в канальцах и интерстиции встречаются оксалаты.

Дифференциальный диагноз. Основное заболевание, с которым следует дифференцировать приобретенную кистозную болезнь почек, это аутосомный доминантный (взрослый) поликистоз почек. Надо ориентироваться на историю заболевания — найти доказательства того, что до появления кист было некистозное заболевание почек, а также выяснить, были ли случаи поликистоза у родственников. В целом, при генетически обусловленном поликистозе почки крупнее и в них, видимо, гораздо реже скрываются опухоли. При микроскопическом исследовании при приобретенной кистозной болезни чаще встречается гиперплазия и атипия эпителия кист, а также могут быть остаточные проявления предшествовавшего заболевания почек, например, различных гломерулопатий, которые редко сочетаются с аутосомным доминантным поликистозом почек.

Клинические проявления. Приобретенная кистозная болезнь может протекать бессимптомно до возникновения одного из двух ее «осложнений» — метастазов почечно-клеточного рака и массивного ретроперитонеального кровотечения или кровотечения из мочевыделительных путей при разрушении растущей кистой стенки артерии. Оба осложнения чаще возникают на поздних стадиях у больных на гемодиализе. Важно установить, есть ли у больного приобретенная кистозная болезнь, особенно перед началом лечения гемодиализом, и периодически проверять при помощи визуализирующих методов исследования, нет ли роста опухолей [14, 70, 71, 83, 91].

ПАТОЛОГИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПОЧЕК

Исследование трансплантата почки проводят с целью определить причину острой или хронической недостаточности функции трансплантата и для диагностики гломерулопатий. Рассмотрим наиболее частые повреждения, вызывающие острую и хроническую недостаточность функции трансплантата (табл. 14).

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТА

Острая недостаточность трансплантата — это повышение креатинина сыворотки за короткое время, обычно за несколько дней или недель, наиболее часто возникает в первые 3 — 6 мес после пересадки, но может случиться в любое время, если, например, больной не принимает препараты, подавляющие отторжение трансплантата.

Причиной острой недостаточности функции трансплантата может быть его острое отторжение, острый некроз канальцев и острое нефротоксическое действие циклоспорина А, реже — вирусная инфекция, инфаркт трансплантата, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [44], обструкция и хирургические осложнения, например, лимфоцеле. Острая недостаточность трансплантата может быть обусловлена всеми теми же причинами, которые вызывают развитие острой почечной недо-

Таблица 14

Причины ухудшения функции трансплантата

Острое снижение функции	Хроническое снижение функции
Отторжение	Отторжение
Нефротоксическое действие циклоспорина А	Нефротоксическое действие циклоспорина А
Острый некроз канальцев	Нефросклероз
Почечная инфекция	Рецидив заболевания в трансплантате
Обструкция	De novo гломерулонефрит
Инфаркт	
Острый интерстициальный нефрит (лекарственный)	

статочности в нативных почках. Например, в трансплантате может развиться лекарственный интерстициальный нефрит и острый инфекционный интерстициальный нефрит.

Этиология и патогенез. Острое отторжение трансплантата возникает в результате ответа реципиента на чужой донорский орган. При более частом клеточно-опосредованном отторжении цитотоксические Т-лимфоциты реципиента, и в меньших количествах, В-клетки, NK-клетки и макрофаги инфильтрируют трансплантат и повреждают паренхиму, что приводит к недостаточности трансплантата [60, 131]. Этот процесс инициируется несколькими цитокинами, выделяемыми Т-лимфоцитами и макрофагами, включая гамма-интерферон и интерлейкин-2 [98]. Эти цитокины активируют Т-клетки, которые попадают в паренхиму из перитубулярных капилляров и вызывают инфильтрацию интерстиция, стенок канальцев и иногда артерий. Вовлечение сосудов — признак более тяжелого эпизода отторжения. У части больных есть компонент гуморального отторжения, вызванный образовавшимися ранее или новыми антителами к антигенам донора [27]. При этом типе отторжения поражаются артерии, и он протекает достаточно тяжело.

Острый некроз канальцев — это повреждение эпителия канальцев как в нативной почке. Он может быть вызван ишемией почки в предоперационном или раннем послеоперационном периоде или какими-то факторами донорской почки [45]. Как и в нативной почке, лекарства и гипоксия могут усугублять некроз канальцев.

Острое нефротоксическое действие циклоспорина А — это эффект лекарства, приводящий к почечной недостаточности. Существует спор относительно патогенеза этой формы повреждения почек. Циклоспорин А вызывает ишемию почек, вероятно, за счет изменения синтеза эйкозаноидов, эндотелина и других паракринных факторов [77]. Снижение кровотока, возможно в сочетании с другими эффектами этих цитокинов, и прямое воздействие циклоспорина А на почечные клетки вызывает ухудшение функции почек, которое проходит после отмены препарата [14].

Морфологические изменения. Макроскопически трансплантат при тяжелом необратимом остром отторжении отечный, могут быть зоны кровоизлияния и инфаркта. При микроскопическом исследовании острое отторжение похоже на острый интерстициальный нефрит с преимущественным поражением коркового слоя: отек интерстиция, инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, главным образом, лимфоцитами, а также единичными моноцитами/макрофагами и эозинофилами. Характерный признак острого отторжения — лимфоциты в стенках канальцев между клетками эпителия (тубулит). Некроз эпителия канальцев обычно пропорционален степени воспаления канальцев, в перитубулярных капиллярах много лейкоцитов. При клеточно-опосредованном сосудистом отторжении эндотелий артерий и артериол отечный и отделен от эластической мембраны, в стенках сосудов под эндотелием видны мононуклеарные лейкоциты. Встречаются кровоизлияния в интерстиции в результате разрывов стенок перитубулярных капилляров. В просветах клубочковых капилляров может быть много лимфоцитов и моноцитов (острая гломерулопатия трансплантата). Гуморальное отторжение характеризуется нейтрофильной инфильтрацией стенок артерий, может быть фокальный некроз артерий и образование тромбов [120].

При тяжелом клеточно-опосредованном или гуморальном отторжении бывает тромбоз сосудов и очаги инфаркта в паренхиме.

Признаки острого некроза канальцев — некроз отдельных клеток канальцев, клеточный детрит в просветах. В проксимальных канальцах — участки с утратой щеточной каймы, уплощение эпителия канальцев с относительным расширением просветов. Отек интерстиция с умеренно выраженным мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Признаков воспаления канальцев практически нет. Клубочки и сосуды без особенностей.

При остром тубулотоксическом действии циклоспорина А может не быть характерных морфологических изменений, тогда это диагноз исключения [10, 60]. Характерный признак — мелкие вакуоли в цитоплазме эпителия проксимальных канальцев (расширенный эндоплазматический ретикулум). Эти изменения можно найти лишь в небольшом проценте случаев, и встречаются они не во всех срезах канальцев, зато в поврежденных канальцах изменения наблюдаются в большинстве клеток. В остальных канальцах может быть уплощение эпителия, расширение просветов, много некротизированных клеток, что иногда может напоминать

острый некроз канальцев. Наблюдается отек интерстиция, могут быть очаговые лимфоцитарные инфильтраты без тубулита, гиалиноз стенок артериол, гипертрофия мышечного слоя, расширение юкстагломерулярного аппарата. Артерии могут быть не изменены, в клубочках — ишемические изменения (утолщенные извитые петли капилляров). Иногда проявления острого нефротоксического действия циклоспорина А в трансплантате могут напоминать тромботическую микроангиопатию в нативной почке [119]. Данные иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии не дают существенной дополнительной информации для диагноза, но необходимы для исключения других возможных изменений.

Дифференциальный диагноз. Острое отторжение надо дифференцировать с другими формами острого интерстициального нефрита, включая вирусную инфекцию (вирус Эпштейн-Барра и цитомегаловирус) и лекарственные повреждения. Патогномоничный признак цитомегаловирусной инфекции — характерные внутриклеточные включения, но они могут быть не видны, и тогда целесообразно использовать иммуногистохимическое окрашивание или метод гибридизации in situ. Чтобы оценить, насколько вероятно лекарственное повреждение почек, необходим тщательный сбор анамнеза. Гуморальное отторжение может напоминать артериит, но тщательное изучение истории заболевания и соответствующие серологические исследования позволяют поставить правильный диагноз. Острая почечная недостаточность, связанная с нефротоксическим действием циклоспорина А, может быть функциональной аномалией без морфологических изменений. Тромботическую микроангиопатию, связанную с циклоспорином А, следует дифференцировать с рецидивирующим гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо тщательное сопоставление морфологических изменений с клиническими проявлениями.

Клинические проявления. Все описанные выше морфологические изменения проявляются почечной недостаточностью в первые 3—6 мес после трансплантации. До применения циклоспорина А при остром отторжении часто наблюдалась лихорадка [96]. В пользу острого нефротоксического действия циклоспорина А может говорить повышенный уровень этого препарата, но это не относится к тромботической микроангиопатии, связанной с циклоспорином А, которая представляет собой проявление идиосинкразии к препарату. Во многих случаях для установления причины острой недостаточности функции трансплантата необходима его биопсия. Лечение разное: при остром отторжении — кортикостероиды, антитромбоцитарный глобулин, антитела к OKT3 и FK506 [56], при нефротоксическом действии циклоспорина А — снижение дозы препарата, при некрозе канальцев — поддерживающая терапия.

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Хроническая недостаточность функции трансплантата характеризуется медленным, в течение нескольких месяцев, ухудшением функции трансплантата, пересаженного не менее 6 мес назад. Наиболее частые причины — хроническое отторжение, хроническое нефротоксическое действие циклоспорина А, нефросклероз. Эти повреждения бывает трудно различить, и они часто встречаются вместе.

Этиология и патогенез. Патогенез хронического отторжения ясен не до конца [61]. Хронические изменения в почках не являются только иммуноопосредованными, хроническое отторжение обычно следует за эпизодами острого отторжения. Клеточно-опосредованное или гуморально-опосредованное повреждение сосудов почек, канальцев и интерстиция приводит к ишемическим изменениям и сморщиванию почек. При хроническом нефротоксическом действии циклоспорина А тоже возникают ишемические изменения, кроме того, под влиянием циклосорина А увеличивается выработка экстрацеллюлярного матрикса клетками почек [112]. Развитие нефросклероза в трансплантате происходит по тем же причинам, что и в нативной почке, возможно, с дополнительным участием иммуноопосредованных механизмов.

Морфологические изменения. При хроническом отторжении трансплантата изменения выявляются, главным образом, в корковом слое, хотя первыми поврежденными сосудами могут быть крупные дуговые артерии. Характерные изменения — фиброз интимы артерий, мононуклеарные лейкоциты и пенистые клетки в утолщенных стенках артерий, разрывы внутренней эластической мембраны, сужение просветов [73]. Встречается фокальная атрофия канальцев с фиброзом интерстиция и инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток. Часто выявляются изменения в клубочках — двуконтурные петли капилляров, увеличение мезангиального матрикса, слабо выраженная гиперклеточность мезангия, сегментарный склероз, редко — мезангиолизис. В совокупности эти признаки характеризуют хроническую гломерулопатию трансплантата [90]. При иммунофлюоресценции можно выявить отложения IgM, C1q и C3 в петлях капилляров и в мезангии. При электронной микроскопии — расположенный субэндотелиально хлопьевидный ма-

териал как при тромботической микроангиопатии, миграция на периферию и интерпозиция мезангия, иногда — мезангиальные или субэндотелиальные электронно-плотные депозиты или инсудативные изменения.

Проявления хронического нефротоксического действия циклоспорина А похожи на проявления хронической ишемии почки — полосы атрофии канальцев и фиброза интерстиция, может быть слабо выраженный воспалительный инфильтрат [10]. Гиалиноз стенок артериол, иногда — расширение юкстагломерулярного аппарата. Артерии могут быть не изменены. В клубочках — ишемические изменения.

Признаки нефросклероза те же, что и в нативной почке. В артериях — фиброз интимы с сужением просветов, но нет лейкоцитов в стенках; гиалиноз артериол, очаги атрофии канальцев с фиброзом интерстиция и воспалением разной степени выраженности. В клубочках — утолщенные извитые петли капилляров, что характерно для ишемии.

Дифференциальный диагноз. Иногда бывает трудно различить описанные выше состояния, кроме того, они часто встречаются вместе (табл. 15). Для хронического отторжения характерны воспаление и фиброз стенок артерий, а также хроническая гломерулопатия трансплантата, которую все же следует дифференцировать с рецидивом заболевания клубочков в трансплантате или с de novo возникшим повреждением клубочков. Для этого необходимы иммунофлюоресцентная и электронная микроскопия. Для хронического нефротоксического действия циклоспорина А нехарактерен фиброз артерий.

Клинические проявления. Как следует из определения хронической недостаточности функции трансплантата, она проявляется медленным прогрессированием почечной недостаточности у больных, которым трансплантация проведена не менее 6 мес назад. Как правило, у этих больных есть артериальная гипертензия, при хронической гломерулопатии трансплантата может быть значительная протеинурия [59]. Лечение — коррекция артериальной гипертензии и поддерживающая терапия.

Развитие заболевания клубочков в трансплантате не является редкостью. Возможен рецидив заболевания, которое было в нативных почках [26], с теми же морфологическими и клиническими проявлениями. Наиболее часто и рано рецидивируют фокально-сегментарный гломерулосклероз и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит II типа (болезнь плотных депозитов). Рецидив заболевания может привести к потере трансплантата. Напротив, IgA-нефропатия часто «возвращается морфологически» с отложениями IgA в мезангии, но редко проявляется клинически. Системные заболевания, такие как диабетическая нефропатия, множественная миелома и амилоидоз [81], тоже могут рецидивировать в трансплантате. Могут возникать и новые (de novo) гломеруло-

Таблица 15

Морфологические изменения при недостаточности функции трансплантата почки

Причина	Канальцы	Интерстиций	Сосуды	Клубочки
Острое клеточно-опосредованное отторжение	Лимфоциты в стенках канальцев, с некрозом или без некроза	Лимфоциты Отек	Лимфоциты в стенках артерий, разбухший эндотелий	Лимфоциты, моноциты в просветах капилляров
Острый некроз канальцев	Некроз, фигуры митоза	Отек	Не изменены	Не изменены
Острое нефротоксическое действие циклоспорина А	Дегенеративные изменения и уплощение эпителия канальцев, вакуоли	Отек	Инсудативные изменения артериол	Нет изменений или связанные с ишемией изменения
Хроническое отторжение	Атрофия, «выпадение» канальцев	Фиброз, могут быть мононуклеарные лейкоциты	Фиброз артериол, лимфоциты	Хроническая гломерулопатия трансплантата
Хроническое нефротоксическое действие циклоспорина А, токсичность	Атрофия	«Полосы» фиброза	Инсудативные изменения артериол	Связанные с ишемией изменения

патии, наиболее часто мембранозный гломерулонефрит и фокально-сегментарный гломерулосклероз [101]. Во всех этих случаях клинические и морфологические проявления те же, что и при заболевании нативных почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D.H., Howie A.A., Mihatch M.J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure // Lancet.—1986.—Vol. 2.—P. 57.

2. Adler S.G., Johnson K.,Louie J.S. et al. Lupus membranous glomerulonephritis: different prognosis subgroups obscured by imprecise histologic classification // Mod. Pathol.—1990.—Vol. 3.—P. 186.

3. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia // New Engl. J. Med.—1992.—Vol. 327.—P. 1490.

4. Appel G.B., Silva F.G., Pirani C.L. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classifications // Medicine.—1978.—Vol. 57.—P. 371.

5. Bailey R.R. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy // Clin. Nephrol.—1973.—Vol. 1.—P. 132.

6. Baldwin D.S., Levin B.B., McCluskey R.T. et al. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin // New Engl. J. Med.—1968.—Vol. 279.—P. 1245.

7. Balow J.E., Austin H.A. Renal disease in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. North. Amer.—1988.—Vol. 14.—P. 117.

8. Bennett W.M., Elzinga L.W., Porter G.A. Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy // Brenner B.M., Rector F.C. Jr., The Kidney.—Ed. 4.— 1991.—Philadelphia.—Saunders.

9. Bergstein J., Andreoli S.P., Provisor A.K. et al. Radiation nephritis following total body irradiation and cyclophosphamide in preparation for bone marrow // Transplantation.—1986.—Vol. 41.—P. 63.

10. Bergstrand A., Bohman O., Farnsworth A. et al. Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop // Clin. Nephrol.—1985.—Vol. 24.—P. 107.

11. Bohle A., Jahnecke J., Meyer D. et al. Morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy // Kidney Int.—1976.—Suppl.—P. 89.

12. Bonventre J. Mechanisms of ischemic renal failure // Kidney Int.—1993.—Vol. 43.—P. 1160.

13. Border W.A., Cohen A.H. Renal biopsy diagnosis of clinically silent multiple myeloma // Ann. Intern. Med.—1980.—Vol. 93.—P. 43.

14. Bretan P.N.Jr., Busch M.P., Hricak H. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma // Cancer.—1986.—Vol. 57.—P. 1871.

15. Brezin J.H., Katz S.M., Schwartz A.B. et al. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // New Engl. J. Med.—1979.—Vol. 301.—P. 1271.

16. Brezis M., Epstein F.H. Cellular mechanisms of acute ischemic injury to the kidney // Ann. Rev. Med.—1993.—Vol. 44.—P. 27.

17. Brezis M., Rosen S., Epstein F.H. Acute renal failure // In Brenner B.M., Rector F.C. Jr., editors: The Kidney.—Ed. 4.—1991.—Philadelphia.—Saunders.

18. Brezis M., Rosen S., Silva P. et al. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney // J. Clin. Invest.—1984.—Vol. 73.—P. 330.

19. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases // Amer. J. Med.—1974.—Vol. 57.—P. 775.

20. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 318.—P. 1315.

21. Brumfitt W., Heptinstall R.H. Experimental pyelonephritis. I. Effect of ureteral ligation on the course of bacterial infection of the kidney of the rat // J. Exp. Med.—1956.—Vol. 104.—P.803.

22. Brumfitt W., Pereival A. Pathogenesis and laboratory diagnosis of nontuberculous urinary tract infection: a review // J. Clin. Pathol.—1964.—Vol. 17.—P. 482.

23. Buysen J.G.M., Houthoff H.J., Krediet R.t. et al. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphology study in 27 patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1990.—Vol. 5.—P. 94.

24. Buxbaum J.N., Chuba J.V., Hellman G.C. et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relationship to light chain amyloidosis: clinical features, immunopathology, and molecular analysis // Ann. Intern. Med.—1990.—Vol. 112.—P. 455.

25. Cameron J.S. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis // Quart. J. Med.—1988.—Vol. 66.—P. 97.

26. Cameron J.S. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation // Pediatr. Nephrol.—1991.—Vol. 5.—P. 412.

27. Cerilli J., Clarke J., Doolin T. et al. The significance of a donor-specific vessel cross match in renal transplantation // Transplantation.—1988.—Vol. 46.—P. 359.

28. Castiglione A., Bucci A., Frangione G. et al. The relationship of infiltrating renal leukocytes to disease activity in lupus and cryoglobulinemic glomerulonephritis // Nephron.—1988.—Vol. 50.—P. 14.

29. Chahas P.S., Kohner E.M. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy // Diabetic Nephrop.—1983.—Vol. 2.—P. 4.

30. Chung W.Y., Nast C.C., Ettenger R.B. et al. Acquired cystic disease in chronically rejected renal transplants // J. Amer. Soc. Nephrol.—1992.—Vol. 2.—P. 1298.

31. Cogne M., Preud'homme J.L., Bauwens M. et al. Structure of a monoclonal kappa chain of the V kappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease // J. Clin. Invest.—1991.—Vol. 87.—P. 2186.

32. Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology // In Massry S.G., Glassock R.J.,: Textbook of nephrology.—Ed. 3.—Baltimore.—1995.— Williams & Wilkins.

33. Cohen A.H. Pathology of lighy chain nephropathies // In Robinson R.R., editor: Nephrology.—New York.—1984.—Springer-Verlag.

34. Cohen A.H. The pathogenesis of cast nephropathy in the kidney in plasma cell dyscrasias // In Minetti L., D'Amico G., Ponticelli C., editors: The kidney in plasma cell dyscrasias.—1988.—Dordrecht.—Kluwer Academic.

35. Cohen A.H. Two cases of acute renal failure of unknown etiology // Amer. J. Nephrol.—1987.—Vol. 7.—P. 330.

36. Cohen A.H., Zamboni L. Ultrastructural appearance and morphogenesis of renal glomerular hematoxylin bodies // Amer. J. Pathol.—1977.—Vol. 89.—P. 105.

37. D'Amico G., Ferrario F., Colasanti G. et al. Glomerulonephritis in essential mixed cryoglobulinemia // In

Davison A.M., Guillon P.J., editors: Proceedings of the XXI Congress of the European Dialysis and Transplant Association.—1985.—London.—Pitman.

38. Deck M.A., Verani R., Silva F.G. et al. Histogenesis of renal cysts in end-stage renal disease (acquired cystic kidney disease): an immunohistochemical and lectin study // Surg. Pathol.—1988.—Vol. 1.—P. 391.

39. Dobrin R.S., Vernier R.L., Fish A.J. Acute eosinophilic interstitial nephritis and acute renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis // Amer. J. Med.—1975.—Vol. 59.—P. 325.

40. Dunnill M.S., Millard P.R., Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis // J. Clin. Pathol.—1979.—Vol. 30.—P. 868.

41. Eden C.S., Hansson H.A. Escherichia coli pili as possible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells // Infect. Immun.—1978.—Vol. 21.—P. 229.

42. Epstein F.H. The emerging concept of vascular remodeling // New Engl. J. Med.—1994.—Vol. 330.—P. 1431.

43. Ferrario F., Castiglione A., Colasanti G. et al. The detection of monocytes in human glomerulonephritis // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 513.

44. Ferry J., Jacobson J., Conti D. et al. Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation // Mod. Pathol.—1990.—Vol. 2.—P. 583.

45. Finn F.W. Prevention of ischemic injury in renal transplantation // Kidney Int.—1990.—Vol. 37.—P. 171.

46. Foster M.H., Cizman B., Madaio M.P. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins // Lab. Invest.—1993.—Vol. 69.—P. 494.

47. Freedman L.R. Natural history of urinary infection in adults // Kidney Int.—1975.—Vol. 4 (Suppl.).—P. S96.

48. Gallo G.R., Feiner H.D., Katz L.A. et al. Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis // Amer. J. Pathol.—1980.—Vol. 99.—P. 621.

49. Gallo G. Renal complications of B-cell dyscrasia // New Engl. J. Med.—1991.—Vol. 324.—P. 1889.

50. Garrett I.R., McClure J. Renal malakoplakia: experimental production and evidence of a link with interstitial megalocytic nephritis // J. Pathol.—1982.—Vol. 136.—P. 111.

51. Gellman D.d., Pirani C.L., Soothill J.F. et al. Diabetic nephropathy: a clinical and pathological study based on renal biopsies // Medicine.—1959.—Vol. 38.—P. 321.

52. Gelther d., Franklin E.C., Frangione B. Anti-idiotype activity in the IgM fractions of mixed cryoglobulins // J. Immunol.—1980.—Vol. 125.—P. 1530.

53. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Secondary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C. Jr. The Kidney.—Ed. 4.—1991.—Philadelphia.—Saunders.

54. Grantham J.J. Acquired cystic kidney disease // Kidney Int.—1991.—Vol. 40.—P. 143.

55. Grantham J.J., Levine E. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 99.

56. Gruber S.A., Chan G.L.C., Canafax D.M. Immunosuppression in renal transplantation II: corticosteroids, antilymphocyte globulin and OKT3 // Clin. Transplant.—1989.—Vol. 5.—P. 1725.

57. Gupta K.L., Sakhuba V., Khandelwal N. et al. Renal papillary necrosis in diabetes mellitus // J. Assoc. Phys. India. 1990.—Vol. 38.—P. 908.

58. Guze L.B., Beeson P.B. Experimental pyelonephritis. I. Effect of ureteral ligation on the course of bacterial infection in the kidney of the rat // J. Exp. Med.—1956.—Vol. 104.—P. 803.

59. Habib R., Zurowska A., Hinglais N. et al. A specific glomerular lesion of the graft: allograft glomerulopathy // Kidney Int. —1993.—Vol. 42 (Suppl.).—P. S104.

60. Hall B.M. Cells mediating allograft rejection // Transplantation.—1991.—Vol. 51.—P. 1141.

61. Hayry P., Mennander A., Ransanen-Sokolowski A. et al. Pathophysiology of vascular wall changes in chronic allograft rejection // Transplant. Rev.—1993.—Vol. 7.—P. 1.

62. Heptinstall R.H. Urinary tract infection. And clinical features of pyelonephritis // In Heptinstall R.H., editor. Pathology of the kidney.—1992.—Boston.—Little, Brown.

63. Hill G.S., Morel-Maroger L., Mery J.P. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities // Amer.J.Kidney Dis.—1983.—Vol. 2.—P. 243.

64. Hill G.S. Renal infection // In Hill G.S., editor. Uropathology.—1989.—New York.—Churchill Livingtone.

65. Hill G.S. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease // In Heptinstall R.H., editor. Pathology of the kidney.—1992.—Boston.—Little, Brown.

66. Hodson C.J., Maling T.M., McManamon P.J. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis) // Brit. J. Radiol.—1975.—Vol. 1.—P. 26.

67. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Amer. J. Med.—1982.—Vol. 72.—P. 375.

68. Hughson M.D., Buchwald D., Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic disease in patients receiving long-term dialysis // Arch. Pathol. Lab. Med.—1986.—Vol. 110.—P. 592.

69. Hughson M.D., Fox M., Garvin A.J. Pathology of the end-stage kidney after dialysis // In Damjanov I., Cohen A.H., Mills S.E., Young R.H., editors. Progress in reproductive and urinary tract pathology.—1990.—New York.—Fieid & Wood.

70. Ishikawa I. Uremic acquired cystic disease of the kidney // Urology.—1983.—Vol. 26.—P. 101.

71. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease: natural history and complications // Nephron.—1991.—Vol. 58.—P. 257.

72. Ivanyi B., Marcussen N., Kemp E. et al. The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis // Virch. Arch. [A].—1992.—Vol. 420.—P. 37.

73. Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Lee H.S. et al. Histopathologic findings associated with a chronic progressive decline in renal allograft function // Kidney Int.—1991.—Vol. 40.—P. 514.

74. Kimmelstiel P., Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of the kidney // Amer. J. Pathol.—1936.—Vol. 12.—P. 83.

75. King L.R. Vesicoureteral reflux: history, etiology and conservative management // In Kelalis P., King L.R., editors. Clinical pediatric urology. Vol. I.—1976.—Philadelphia.—Saunders.

76. Kirstein M., Brett J., Rodoff S. et al. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: a role in vascular disease of diabetes and aging // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990.—Vol. 87.—P. 9010.

77. Kopp J.B., Klotman P. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporine nephrotoxicity // Amer. J. Soc. Nephrol.—1990.—Vol. 1.—P. 162.

78. Lannigar R., Blainey J.D., Brewer D.B. Electron microscopy of the diffuse glomerular lesion in diabetes mellitus with special reference to early changes // J. Pathol. Bacteriol.—1964.—Vol. 88.—P. 255.

79. Levy M., Gwesry P., Loirat C. et al. Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis in children // Contrib. Nephrol.—1978.—Vol. 16.—P. 132.

80. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // New Engl. J. Med.—1993.—Vol. 329.—P. 1456.

81. Lim E.C., Terasaki P.I. Outcome of renal transplantation in different primary diseases // Clin. Transpl.—1991.—Vol. 293.

82. Linton A.L., Clark W.F., Driedger A.A. et al. Acute interstitial nephritis due to drugs: review of the literature with a report of nine cases // Ann. Intern. Med.—1980.—Vol. 93.—P. 735.

83. MacDougall M.L., Weiling L.W., Weigmann T.B. Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight // Amer. J. Soc. Nephrol.—1990.—Vol. 1.—P. 828.

84. Madrazo A., Schwartz G., Churg J. Radiation nephritis: a review // J. Urol.—1975.—Vol. 114.—P. 822.

85. Magil A.B. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas // Hum. Pathol.—1983.—Vol. 13.—P. 36.

86. Magil A.G., Putterman M.L., Ballon H.S. et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis // Kidney Int.—1988.—Vol. 34.—P. 511.

87. Mahajan S.K., Ordonez N.G., Feitelson P.J. et al. Lupus nephropathy without clinical renal involvement // Medicine.—1976.—Vol. 56.—P. 493.

88. Mallory G.K., Keefer C.S. Tissue reactions in fatal cases of Streptococcus hemolytic infection // Arch. Pathol.—1941.—Vol. 32.—P. 334.

89. Mampaso F., Sanchez-Madrid F., Molina A. et al. Expression of adhesion receptor and counterreceptors from leukocyte-endothelial adhesion pathways LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 on drug-induced tubulointerstitial nephritis // Amer. J. Nephrol.—1993.—Vol. 12.—P. 391.

90. Maryniak R.K., First M.R., Weiss M.A. Transplant glomerulopathy: evolution of morphologically distinct changes // Kidney Int.—1985.—Vol. 27.—P. 799.

91. Matson M.A., Cohen E.P. Acquired cystic kidney disease: occurence, prevalence, and renal cancers // Medicine.—1990.—Vol. 69.—P. 217.

92. McClure J. Malakoplakia // J. Pathol.—1983.—Vol. 140.—P. 275.

93. McDonald G.S. Xantogranulomatous pyelonephritis // J. Pathol.—1981.—Vol. 133.—P. 203.

94. Meltzer M. Franklin E.C., Elias K. et al. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity // Amer. J. Med.—1966.—Vol. 40.—P. 837.

95. Monga G., Mazzuko G., Coppo R et al. Glomerular findings in mixed IgA-IgM cryoglobulinemia: light, electron microscopy, immunofluorescence and histochemical correlations // Virch. Arch. [B].—1986.—Vol. 20.—P. 185.

96. Morris P.J. The clinical and laboratory diagnosis of graft rejection // In Brent I., Sell R.A., editors. Organ transplantation: current clinical and immunohistologic concepts.—1989.—Londod.—Bailliere Tindall.

97. Myers B.D. Cyclosporine nephrotoxicity // Kidney Int.—1986.—Vol. 30.—P. 964.

98. Nast C.C., Zuo X.J., Prehn J. et al. Gamma-interferon gene expression in human renal allograft fine needle aspirates // Transplantation.—1994.—Vol. 57.—P. 498.

99. Neilson E.G. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis // Kidney Int.—1989.—Vol. 35.—P. 1257.

100. Nerlich A. Schleicher E. Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human diabetic glomerular lesions // Amer.J.Pathol.—1991.—Vol. 139.—P. 889.

101. Neumayer H.H., Kienbaum M., Graft S. et al. Prevalence and long-term outcome of glomerulonephritis in renal allografts // Amer. J. Kidney Dis.—1993.—Vol. 22.—P. 320.

102. Noel L.H., Droz D., Ganeval D. et al. Renal granular monoclonal light chain deposits: morphological aspects in 11 cases // Clin. Nephrol.—1984.—Vol. 21.—P. 263.

103. Olsen S., Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renal injury // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. Renal pathology with clinical and functional correlations.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.

104. Ooi B.S. Drug-induced interstitial nephritis // In Bertoni T., Remuzzi G., Garattini S., editors. Drug and the kidney.—Vol. 33.—1986.—New York.—Raven Press.

105. Parsons M.A., Harris S.C., Longstaff A.J. et al. Xantogranulomatous pyelonephritis: a pathological, clinical and etiological analysis of 87 cases // Diagnost. Histopathol.—1983.—Vol. 6.—P. 203.

106. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 758.

107. Platt J.L., Sibley R.K., Michael A.F. Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 550.

108. Peng S.K., French W.J. Cohen A.H. et al. Light chain cardiomyopathy associated with small vessel disease // Arch. Pathol. Lab. Med.—1988.—Vol. 112.—P. 844.

109. Ransley P.G. Intrarenal reflux: anatomical, dynamic, and radiological studies.—Part I // Urol. Res.—1977.—Vol. 5.—P. 61.

110. Ransley P.G., Ridson R.A., Godley M.L. Effects of vesicoureteral reflux on renal growth and function as measured by GFR, plasma creatinine and urinary concentrating ability: an experimental study in the minipig // Brit. J. Urol.—1987.—Vol. 60.—P. 193.

11. Roberts J.A. Etiology and pathophysilolgy of pyelonephritis // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 17.—P. 1.

112. Rosen S., Greenfeld Z., Brezis M. Chronic cyclosporine-induced nephropathy in the rat // Transplantation.—1990.—Vol. 49.—P. 445.

113. Sanders P.W., Herrera G.A. Monoclonal immunoglobulin light chain related renal diseases // Semin. Nephrol.—1993.—Vol. 13.—P. 324.

114. Schleicher E.D., Olgemoller B. Glomerular changes in diabetes mellitus // Eur. Clin. Chem. Clin. Biochem.—1992.—Vol. 30.—P. 635.

115. Schober E., Pollak A., Coradelo H. et al. Glycosylation of glomerular basement membrane in type I (insulin-dependent) diabetic children // Diabetologia.—1982.—Vol. 23.—P. 485.

116. Schwartz M.M., Bernstein J., Hall G.S. et al. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: lupus nephritis collaborative study group // Kidney Int.—1989.—Vol. 36.—P. 891.

117. Schwartz M.M., Kawala K., Robert J.L. et al. Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus // Amer. J. Nephrol.—1984.—Vol. 4.—P. 301.

118. Schwartz M.M., Lan S.P., Bonsib S.M. et al. Clinical outcome of three discrete histological patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 13.—P. 273.

119. Shulman H., Striker G., Deeg H.J. et al. Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogenic marrow transplantation // New Engl. J. Med.—1981.—Vol. 305.—P. 1392.

120. Sibley R.K., Payne W. Morphologic findings in the renal allograft biopsy // Semin. Nephrol.—1985.- Vol. 5.—P. 294.

121. Silva F.G., Pirani C.L., Mesa-Tejeda R. et al. The kidney in plasma cell dyscrasias: a review and a clinicopathologic study of 50 patients // In Fenoglio C., Wolff M., editors. Progress in surgical pathology.—1984.—New York.—Masson.

122. Sinniah R., Cohen A.H. Glomerular capillary aneurisms in light chain nephropathy: an ultrastructural proposal of pathogenesis // Amer. J. Pathol.—1985.—Vol. 118.—P. 298.

123. Solez K. Acute renal failure (acute tubular necrosis, infarction, and cortical necrosis) // In Heptinstall R.H., editor. Pathology of the kidneys.—Ed.4.—1992.—Boston.—Little, Brown.

124. Solez K., Morel-Maroger L., Sraer J.D. The morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy // Kidney Int.—1976.—Vol. 10(suppl).—P. 89.

125. Solomon A., Weiss D.T., Kattine A.A. Nephrotoxic potentials of Bence Jones proteins // New Engl. J. Med.—1991.—Vol. 324.—P. 1845.

126. Solomon A., Weiss D.T. Ominous consequences of immunoglobulin deposition // New Engl. J. Med.—1993.—Vol. 329.—P. 1422.

127. Steblay R.W., Rudofsky U. Renal tubular disease and autoantibodies against tubular basement membrane induced in guinea pigs // J. Immunol.—1971.—Vol. 107.—P. 589.

128. Striker L.J.M.M., Preud'homme J.S., D'Amico G. et al. Monoclonal gammopathies, mixed cryoglobulinemias, and lymphomas // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. Renal pathology with clinical and functional correlations.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.

129. Sugisaki T., Yoshida T., McCluskey R.T. et al. Autoimmune cell-mediated tubulointerstitial nephritis induced in Lewis rats by renal antigens // Clin. Immunol. Immunopathol.—1980.—Vol. 15.—P. 33.

130. Tarantino A., Devecchi A., Montagino G. et al. The detection of monocytes in human glomerulonephritis // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 513.

131. Totterman T.H., Hanas E., Bergstrom R. et al. Immunologic diagnosis of kidney rejection using T and NK cell subsets // Transplantation.—1989.—Vol. 47.—P. 817.

132. Walker R.G., Dowling J.P., Alcorn D. et al. Renal pathology associated with lithium therapy // Pathology.—1983.—Vol. 15.—P. 403.

133. Weismann G. The molecular basis of acute gout // Hosp. Pract.—1971.—Vol. 6.—P. 43.

134. Yoshikawa Y., Truong L.D., Mattioli C.A. et al. Membranous glomerulonephritis in diabetic patients: a study of 15 cases and review of the literature // Mod. Pathol.—1990.—Vol. 3.—P. 36.

135. Zanussi C., Invernizzi F., Meroni P.L. Classification of cryoglobulins // In Ponticelli C., Minetti L., D'Amico G., editors. Antiglobulins, cryoglobulins and glomerulonephritis.—1986.—Boston.—Martinus Nijhoff.

136. Zatz R., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1985.—Vol. 82.—P. 5963.

Поступила в редакцию 26.05.98 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, Cyntia C.Nast.