



© А.Козн, С.Наст, 1998
УДК 616.611-018-072.4-092-02:612.017.1

А. Козн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ¹

A. H. Cohen, C.C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES¹

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: гломерулонефрит, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия, нефротический синдром.

Key words: glomerulonephritis, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence microscopy, nephrotic syndrome.

IGA-НЕФРОПАТИЯ (IgA NEPHROPATHY)

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — иммунокомплексный гломерулонефрит, при котором в иммунных комплексах, локализующихся преимущественно в мезангии, преобладает или представлен только иммуноглобулин А (IgA). Хотя сходная иммунопатологическая картина может наблюдаться и при гломерулонефритах, связанных с гепатитом, с системными заболеваниями, с пурпурой Шенлейна—Геноха, IgA-нефропатия считается идиопатическим заболеванием.

IgA-нефропатия — первичный гломерулонефрит, для которого характерна бессимптомная гематурия и протеинурия, но в ходе заболевания могут возникать и другие проявления. Сейчас это наиболее часто встречающаяся в мире первичная гломерулопатия, особенно в Азии и Средиземноморье [23, 32, 45].

Этиология и патогенез. В развитии IgA-нефропатии играют роль многие факторы, наиболее важные из них — отложение циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, аномалия IgA, нарушение регуляции иммунного ответа (по-видимому, генетически предопределенное), а также иммунная реакция на осевший или собственный антиген мезангия, причем все эти механизмы не исключают друг друга. У многих, но не всех больных с IgA-нефропатией, в сыворотке крови определяется повышенный уровень IgA и комплексов IgA-фибриногена [23, 24, 32, 45, 67].

Морфологические изменения. Диагноз основан на данных иммунофлуоресцентной микроскопии — наличии отложений IgA в мезангии,

часто в сочетании с C3, иногда с IgG или IgM, дающими менее интенсивное свечение. В некоторых клубочках могут быть незначительные гранулярные отложения IgA вдоль отдельных капиллярных петель. При световой микроскопии мезангиальные области обычно расширены за счет отложений, которые четко выявляются при трехцветной окраске по Массону. Характерна также гиперклеточность мезангия различной степени — от слабой до выраженной, причем она может быть различной в разных клубочках и в разных долях одного клубочка, что дает картину очагового сегментарного пролиферативного гломерулонефрита. В дополнение к этому, могут быть полулуния, сращения с Боуменовской капсулой, а также сегментарный склероз клубочков, который свидетельствует о далеко зашедшем заболевании и сочетается с выраженной протеинурией. Полулуния чаще встречаются во время эпизодов макрогематурии [5]. Стенки капилляров, как правило, тонкие и одноконтурные, хотя отдельные петли в небольшом проценте клубочков могут иметь двойной контур.

Канальцы, как правило, без особенностей, но у некоторых больных с макрогематурией бывает острая почечная недостаточность и некроз канальцев. Считается, что гемоглобин, который освобождается в больших количествах в результате лизиса эритроцитов в просветах канальцев, тубулотоксичен. При далеко зашедшей IgA-нефропатии выражены атрофия канальцев и фиброз интерстиция. При развитии артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности стенки артериол утолщены, с инсудатами белков плазмы (гиалинозом) [27, 40].

¹ Продолжение. См. «Нефрология». — 1998. — № 1. — С. 106–115.

При электронно-микроскопическом исследовании видны крупные круглые электронно-плотные депозиты в парамезангиальных областях, ограниченных парамезангиальной базальной мембраной. В некоторых клубочках встречаются субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты, что обычно сочетается с изменениями базальной мембраны — участками истончения, меньшей плотности, слоистости, разрывами. Возможно, что именно эти изменения приводят к клубочковой гематурии [44]. При высокой протеинурии наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов [23, 32].

Дифференциальный диагноз. Морфологические изменения, если рассматривать их в совокупности, указывают на иммунокомплексный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA. Кроме IgA-нефропатии, подобную картину в почках можно встретить при пурпуре Шенлейна—Геноха, при некоторых заболеваниях печени, кишечника и кожи. Наиболее надежный способ отличить их друг от друга — тщательный сбор анамнеза, изучение истории заболевания, клинических и лабораторных данных. Что касается биопсии почек, то здесь тоже можно выделить некоторые отличительные признаки. Если депозиты в мезангии, выявляемые при световой и электронной микроскопии, крупные и круглые, это свидетельствует в пользу IgA-нефропатии (болезни Берже). Если при электронной микроскопии мезангиальные депозиты более мелкие и менее многочисленные и их больше вдоль петель капилляров, а при иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется фибрин в мезангиальных отложениях, это говорит в пользу пурпury Шенлейна—Геноха. Единичные мелкие депозиты при электронной микроскопии, очень незначительные изменения клубочков при световой микроскопии и накопление липидов в мезангии указывают на заболевание печени. Отложения, содержащие IgA, встречаются и при волчаночном нефрите, но при этом IgA не преобладают, и, кроме того, выявляется C1q, которого нет ни при IgA-нефропатии, ни при пурпуре Шенлейна—Геноха.

Клинические проявления. Как было сказано выше, принято считать, что для IgA-нефропатии характерна бессимптомная гематурия и протеинурия. Однако, в сущности, при IgA-нефропатии описаны все нефрологические синдромы, и клинические проявления также разнообразны, как и вид клубочков при световой микроскопии [13]. Первым проявлением наиболее часто является макрогематурия, обычно совпадающая с началом простуды (фарингита) или возникающая через несколько дней. Как правило, эпизоды макрогематурии повторяются и чередуются с периодами микрогемату-

рии и небольшой протеинурии или отсутствия протеинурии. Однако первым проявлением может быть и микрогематурия, и бессимптомная высокая протеинурия или нефротический синдром, а также быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Эффективной терапии IgA-нефропатии нет. Можно достаточно успешно лечить такие проявления, как артериальная гипертензия, но иммунный процесс и вызываемое им повреждение клубочков не уступают терапии. Течение IgA-нефропатии хроническое и плохо поддается лечению. До 33% больных, прослеженных в течение 20 лет, входят в терминальную хроническую почечную недостаточность [23, 32]. Мезангиальные отложения IgA «возвращаются» в трансплантате, но они клинически незначимы и редко приводят к развитию почечной недостаточности [6].

ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА—ГЕНОХА (HENOCH—SCHONLEIN PURPURA)

Пурпура Шенлейна—Геноха — клинический синдром, включающий симптомы со стороны почек, кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта [31]. Первичным является васкулит мелких сосудов с отложением в них IgA. Поражение почек — пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA в мезангии [66]. Этот синдром также известен как анафилактоидная пурпура (anaphylactoid purpura) и ревматоидная пурпура (rheumatoid purpura).

Для пурпury Шенлейна—Геноха характерны отложения IgA в мезангии, и сейчас принято считать, что она находится на одном из концов в ряду заболеваний почек, обусловленных IgA, но с системным вовлечением. Существует морфологическая классификация, основанная на степени гиперклеточности мезангия и количестве клубочков с полулуниями, в которую входят мезангиальный, очаговый сегментарный, диффузный пролиферативный (эндокапиллярный) гломерулонефрит и эндокапиллярный гломерулонефрит с экстракапиллярными проявлениями [46]. Более детально все они описаны ниже.

Этиология и патогенез. Значительная часть информации о патогенезе заболеваний почек, обусловленных IgA, получена при исследовании IgA-нефропатии. При пурпуре Шенлейна—Геноха возникает иммунокомплексное поражение почек, и у многих больных выявляются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие IgA. Антитела к IgA могут исходить из слизистых оболочек желудочно-кишечного и респираторного тракта или из костного мозга. Информации о возможных этиологических факто-

рах, вызывающих образование иммунных комплексов при пурпуре Шенлейна—Геноха, скудная [22, 26, 43, 51]. У больных с высокой активностью заболевания нарушено очищение от комплексов IgA, выявлен более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов и крупные агрегаты макромолекул IgA. Степень повреждения почек в результате отложения IgA различна; к поражению клубочков может приводить активация комплемента и факторов, продуцируемых мезангиальными клетками в ответ на отложения.

Морфологические изменения. О макроскопической картине почек при пурпуре Шенлейна—Геноха информации мало, но в большинстве случаев они выглядят нормальными. При высокой активности заболевания, показателем чего является множество клубочков с полулуниями, почки могут быть слегка увеличены.

При световой микроскопии выявляется разная степень вовлечения клубочков — от незначительной до тяжелой. Характерны расширение и гиперклеточность мезангия, фуксинофильные отложения в мезангии, незначительное увеличение количества материала матрикса. В более тяжелых случаях могут быть вовлечены стенки капилляров — встречаются единичные депозиты и двойные контуры. Число клубочков с полулуниями может быть различным. При более высокой активности заболевания могут быть разрывы Боуеновой капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. При далеко зашедшем заболевании описаны фиброзные полулуния, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, а также полностью склерозированные клубочки. При высокой активности бывает некроз клеток канальцев с сопутствующим отеком и мононуклеарными инфильтратами в интерстиции; при далеко зашедшем заболевании — атрофия канальцев и фиброз интерстиция.

В морфологической классификации, отражающей разнообразие изменений, наиболее важными признаками являются степень гиперклеточности мезангия и число клубочков с полулуниями [46, 51]. Для *мезангиального гломерулонефрита* характерна слабо выраженная гиперклеточность мезангия и немного фуксинофильных отложений. При *очаговом сегментарном гломерулонефрите* гиперклеточность мезангия есть не во всех клубочках, и в одних сегментах клубочка она выражена больше, чем в других, вовлечение петель капилляров незначительное, может быть различное число клубочков с полулуниями и сращениями. Для *диффузного пролиферативного (эндокапиллярного) гломерулонефрита* характерна выраженная диффузная гиперклеточность мезангия, больше отложений вдоль

петель капилляров и двойные контуры, лейкоциты в просветах капилляров; иногда клубочки могут иметь дольчатый вид. К *эндокапиллярному гломерулонефриту с экстракапиллярными проявлениями* относят диффузные пролиферативные изменения с клеточными полулуниями, далее эта категория подразделяется по проценту клубочков с полулуниями — больше или меньше 50%. При пурпуре Шенлейна—Геноха васкулит, в сущности, никогда не встречается в почечной ткани, хотя его можно выявить в коже и желудочно-кишечном тракте.

Решающим для диагноза, при соответствующей клинической картине, является обнаружение отложений IgA в мезангии при иммунофлюоресцентной микроскопии. Это гранулярные отложения легких цепей IgA, обычно вместе с C3, часто с IgG и IgM в меньших количествах. Окрашивание более интенсивное при более выраженной пролиферации, возможно сегментарное вовлечение петель капилляров. Если есть клеточные полулуния, то в мочевом пространстве выявляется фибрин.

При электронной микроскопии видны электронно-плотные депозиты в мезангиальных областях, часто — под парамезангиальной базальной мембраной, но расположенные более диффузно, чем при типичной IgA-нефропатии. Депозиты могут быть мелкими, но при большей активности заболевания они более крупные. Встречаются единичные субэпителиальные депозиты, иногда в форме горбов, а также мелкие субэндотелиальные депозиты, миграция на периферию и интерпозиция мезангия. Часто выявляются участки истончения, утолщения и слоистости базальных мембран клубочковых капилляров, как и при IgA-нефропатии. Ножковые отростки подоцитов могут быть в различной степени слиты.

Дифференциальный диагноз. Светомикроскопическая картина при пурпуре Шенлейна—Геноха, в одних случаях, может напоминать IgA-нефропатию или системную красную волчанку; в других случаях, когда много полулуний — так называемый «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями. Встречаются и субэпителиальные депозиты в форме горбов, как и при постинфекционном гломерулонефрите. Все эти состояния, за исключением IgA-нефропатии, можно отличить от пурпury Шенлейна—Геноха с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии. Что касается двух последних, то клиническая картина — единственный надежный способ для проведения дифференциального диагноза, хотя, по данным электронной микроскопии, при пурпуре Шенлейна—Геноха депозиты немного более мелкие и более разбросанные, чем при IgA-нефропатии.

Клинические проявления. Пурпура Шенлейна—Геноха — заболевание преимущественно детей и подростков, у взрослых встречается редко. Характерно наличие внепочечных симптомов, таких как папулезно-геморрагическая сыпь на нижних конечностях, артралгии, боль в животе [11, 26, 31]. Клиника заболевания почек возникает у 10—25% больных, проявляясь макро- или микрогематурией, протеинурией различной степени, вплоть до нефротического уровня, и, в более тяжелых случаях, почечной недостаточностью. Выявлена корреляция морфологических признаков с клиническими симптомами и прогнозом, который хуже при наличии диффузной пролиферации и полулуний. Эффективной терапии, которая была бы подтверждена данными клинических исследований, при пурпуре Шенлейна—Геноха нет, хотя у больных с тяжелыми проявлениями иногда применяют стероиды и иммунодепрессанты [3]. В трансплантатах поражение почек, связанное с пурпурой Шенлейна—Геноха, «возвращается» редко.

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (POSTINFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIDES)

Постинфекционный гломерулонефрит — иммунокомплексный гломерулонефрит, возникающий в связи с определенными инфекциями. Предполагается, что антиген прямо или опосредованно связан с вызвавшим инфекцию микроорганизмом. Хотя многие инфекции могут осложниться этой формой гломерулонефрита, наиболее часто встречаются определенные штаммы стрептококка А, и постстрептококковый гломерулонефрит считается стандартом.

Постинфекционный гломерулонефрит обычно проявляется клинической картиной острого нефрита. Может возникать в связи с глубокими висцеральными абсцессами, инфицированными вентрикулоатриальными и другими шунтами, инфекционным эндокардитом и т.п. [29, 30].

Этиология и патогенез. Постинфекционный гломерулонефрит — прототип иммунокомплексного заболевания. Он возникает после или сочетается с инфекционным процессом, при этом в сыворотке крови определяются растворимые иммунные комплексы. Иммунные комплексы можно найти и в клубочках. Раньше считалось, что циркулирующие иммунные комплексы просто откладываются в клубочке. Сейчас принята точка зрения, что антиген микроорганизма сначала оседает в клубочке, а затем соединяется *in situ* с циркулирующими антителами. В клубочках находят также комплемент, а в сыворотке уровень комплемента снижен. Накопление нейтрофилов и моноцитов в клубочке приводит к его повреждению и появлению ге-

матурии, протеинурии, снижению уровня клубочковой фильтрации. У одних больных можно выявить антиген микроорганизма в клубочковых отложениях; у других больных или при других инфекциях антиген не удается идентифицировать, но предполагается, что он существует [29, 30, 56].

Морфологические изменения. Морфологические и иммуноморфологические признаки могут быть разными в зависимости от срока выполнения биопсии от начала гломерулонефрита.

В острой стадии макроскопически почки увеличены, поверхность капсулы и кора бледные.

Микроскопическая картина может быть разной. При постстрептококковом гломерулонефрите все клубочки изменены однотипно и резко гиперклеточны. К этому приводит накопление многочисленных моноцитов, а также нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в просветах капилляров. Мезангиальные области расширены, гиперклеточны за счет инфильтрации моноцитами и, вероятно, деления собственных мезангиальных клеток. Петли капилляров, как правило, одноконтурные, но могут быть нерегулярно утолщенными из-за субэпителиальных депозитов в форме горбов, количество которых на разных петлях может быть различным. Иногда встречаются полулуния. При гломерулонефрите, связанном с эндокардитом, абсцессами и т.д., картина изменений клубочков может быть такой же, но может и отличаться, что, по-видимому, связано с продолжительностью заболевания. Бывает более выражена гиперклеточность отдельных сегментов, полулуния могут быть меньшего размера, фиброзно-клеточные или фиброзные. При длительно текущих инфекциях морфологическая картина может напоминать мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа с выраженной дольчатостью клубочков, гиперклеточностью мезангия и двуконтурностью петель капилляров за счет миграции на периферию и интерпозиции мезангия. При эффективном лечении инфекции в большинстве случаев изменения в клубочках либо проходят, либо картина существенно улучшается.

Интерстиций обычно отечен и слабо инфильтрирован мононуклеарными лейкоцитами. В просветах канальцев часто содержатся лейкоциты и эритроциты клубочкового происхождения. Артерии и артериолы обычно не изменены, если нет артериальной гипертензии или сопутствующего некротизирующего артериита. Последний встречается чрезвычайно редко.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются гранулярные отложения С3 и IgG вдоль петель капилляров и в мезангиальных областях, распределенные в клубочке неравномерно. В некоторых случаях острого постстреп-

тококкевого гломерулонефрита можно найти СЗ без явных отложений IgG. Встречается также IgM, но значительно меньшей интенсивности.

При электронной микроскопии видны электронно-плотные депозиты на петлях капилляров и в мезангиальных областях. Отличительный признак — крупные субэпителиальные депозиты в форме горбов; их может быть много или мало, в зависимости от продолжительности заболевания. Иногда встречаются субэндотелиальные электронно-плотные депозиты. В просветах капилляров — лейкоциты. Описано сливание ножковых отростков подоцитов [1, 28].

Дифференциальный диагноз. Постинфекционный гломерулонефрит имеет характерные клинические, лабораторные и иммунофлюоресцентные признаки, но они не всегда позволяют поставить диагноз. Кроме того, по морфологической картине не может быть идентифицирован источник и тип возбудителя инфекции. Морфологические изменения, в сущности, говорят о том, что это иммунокомплексный гломерулонефрит с гиперклеточностью. Депозиты в форме горбов могут изредка встречаться и при нефрите, связанном с пурпурой Шенлейна—Геноха, и при болезни плотных депозитов (мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите II типа), но эти заболевания можно различить при помощи иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии. При постинфекционном гломерулонефрите, как и при системной красной волчанке, при электронно-микроскопическом исследовании могут быть выявлены депозиты трех локализаций (мезангиальные, субэпителиальные и субэндотелиальные), но вид и размеры депозитов, наличие тубулоретикулярных структур при волчанке, а также определяемый при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии состав депозитов позволяют провести дифференциальный диагноз. В заключение следует отметить, что, несмотря на наши знания морфологии и опыт, мы иногда сталкиваемся с тем, что выявленные при исследовании препарата изменения не могут быть ничем иным, как постинфекционным гломерулонефритом, но у больного нет явного инфекционного процесса.

Клинические проявления. Для острого течения инфекции характерна клиническая картина острого нефрита: внезапное появление гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии, снижение клубочковой фильтрации, задержка натрия и воды. Комплемент сыворотки (СЗ) снижен. При постстрептококковом гломерулонефрите повышен титр антистрептолизина О. При более хроническом течении инфекции отмечается выраженная протеинурия, гематурия различной степени, почечная недостаточность,

часто гипокомплементемия. Как сказано выше, при выявлении и лечении инфекции (если это возможно), морфологическая и клиническая картина улучшается [1, 29, 30].

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, СВЯЗАННЫЙ С ГЕПАТИТОМ, И ДРУГИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕПАТИТЕ (HEPATITIS-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS AND OTHER RENAL LESIONS)

При вирусном гепатите В и С описаны разные формы вторичного поражения почек. Считается, что нефропатия связана с вирусной инфекцией, если у больного выявлен антиген или геном вируса, гепатит и одновременно возникло поражение почек. При поражении почек, связанном с гепатитом В, антигены вируса можно обнаружить в составе иммунных комплексов в почках.

При инфекции, вызванной вирусом гепатита В, может возникать системный васкулит, похожий на узелковый полиартериит (polyarteritis nodosa), с вовлечением почек [52]. Другие поражения почек при гепатите В — иммунокомплексный гломерулонефрит, наиболее часто мембранозный, реже — мембранозно-пролиферативный I и III типа, а также криоглобулинемия [64] (таблица). Гломерулонефрит с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз и IgA-нефропатию при гепатите описывают значительно реже, и их связь с гепатитом не очевидна. Отложения IgA в клубочке можно выявить при хроническом заболевании печени любой этиологии [41]. Вирус гепатита С может вызывать мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа и криоглобулинемию [39, 54]. Встречаются единичные сообщения о мембранозном гломерулонефрите и узелковом полиартериите, связанном с гепатитом С [10, 18].

Этиология и патогенез. Гепатит В вызывает иммунокомплексное поражение почек и сосу-

Поражение почек при гепатите

Связь четко установлена

Мембранозный гломерулонефрит
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип I
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип III
Криоглобулинемия
Гломерулосклероз
Узелковый полиартериит

Связь сомнительна

IgA-нефропатия
Фокально-сегментарный гломерулосклероз

дов, которое возникает в результате отложения или образования *in situ* «гепатитных» комплексов антиген—антитело у больных с активной инфекцией [52, 65]. Антиген е (HBeAg) образует иммунные комплексы такого размера и с таким зарядом, что они откладываются преимущественно субэпителиально, вызывая мембранозный гломерулонефрит. Поверхностный антиген (HBsAg) находят в более крупных катионных комплексах, которые откладываются в мезангии и в стенках периферических капилляров, как при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите [16]. Внутренний антиген гепатита В (HBcAg) редко выявляется в отложениях в почках.

У больных гепатитом С вирусемия сохраняется всю жизнь, и у них выявлена высокая частота возникновения поражения почек. Это тоже иммунокомплексное заболевание; у многих больных гепатитом С и криоглобулинемией найдены РНК вируса и антитела к внутреннему антигену гепатита С (anti-hepatitis C core antibody) в криопреципитате [39]. У этих больных часто находят IgM, который обладает свойствами ревматоидного фактора и связывается с IgG — антителом к вирусу гепатита С. РНК вируса гепатита С в ткани почек выявлена и у больных с мембранозным гломерулонефритом [18].

Морфологические изменения. При поражении почек, связанном с гепатитом, морфологическая картина та же, что и при не связанном с гепатитом. При вторичном мембранозном гломерулонефрите при гепатите, в дополнение к субэпителиальным депозитам, может быть слабо выраженная пролиферация мезангиальных клеток и иммунные комплексы в мезангиальных областях. Вторичные мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа, криоглобулинемия и васкулит при гепатите морфологически неотличимы от идиопатических или связанных с другими этиологическими факторами. Васкулит при гепатите обычно не дает гломерулонефрита с полулуниями в отличие от васкулитов, вызванных антителами к цитоплазме нейтрофилов (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA).

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз для каждой морфологической формы вторичного гломерулонефрита при гепатите детально рассмотрен в разделах о соответствующих идиопатических формах.

Клинические проявления. Клинические проявления те же, что и при идиопатическом поражении почек. Кроме того, могут быть симптомы со стороны печени. Важно установить, что гепатит является причиной поражения почек, так как это имеет значение для лечения. Раньше применялись стероиды, сейчас для лечения

вирусного гепатита используется интерферон-альфа, что приводит к улучшению и со стороны почек [19, 47].

АНТИ-ГБМ-НЕФРИТ (ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE)

Анти-ГБМ-нефрит — обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) — иммунное повреждение клубочков, возникающее при связывании циркулирующих антител с определенными эпитопами базальных мембран клубочковых капилляров. Типичная морфологическая картина — гломерулонефрит с полулуниями, часто с поражением почечных канальцев и легочных альвеол; характерное клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Симптомы со стороны почек (анти-ГБМ-нефрит) могут сочетаться с легочными кровотечениями (болезнь Гудпасчера) [14, 29, 30].

Этиология и патогенез. Как следует из названия заболевания, анти-ГБМ-нефрит развивается в результате продукции антител к антигену базальной мембраны, связыванию антител и активации воспаления, что приводит к тяжелому повреждению клубочков. Антиген, известный как антиген Гудпасчера, представляет собой пептид на альфа-3 цепи молекулы коллагена IV типа. Антитела, как правило, относятся к изотипу IgG, изредка — к IgA. Причина заболевания точно не известна, хотя клинические данные, такие как частое возникновение гриппоподобных симптомов в продромальном периоде, дают основание думать о вирусной этиологии. У некоторых больных в анамнезе есть указания на вдыхание летучего углеводорода. Оба эти обстоятельства дают основание предполагать, что исходным является повреждение базальной мембраны легочных альвеол и обнажение антигена базальной мембраны, что приводит к образованию антител [14, 29, 30, 34, 42, 59]. Хорошо известно, что у больных с синдромом Альпорта в гломерулярных базальных мембранах нет антигена Гудпасчера [30, 62]. В результате, у этих больных анти-ГБМ-нефрит может возникнуть только при трансплантации здоровой почки в связи с терминальной почечной недостаточностью [62].

Морфологические изменения. В острой фазе заболевания почки макроскопически увеличены за счет интерстициального отека и воспаления. На капсулярной поверхности и в коре часто видны петехии вследствие кровоизлияний в отдельных нефронах.

При световой микроскопии ведущими являются изменения клубочков. Типичный при-

знак — полулуния или фибрин в мочевом пространстве. Эти изменения видны в различном проценте клубочков в препарате, даже если связывание анти-ГБМ-антител и фиксация комплемента происходят во всех клубочках. Клубочки без полулуний выглядят по-разному. В одних клубочках могут быть сегментарные изменения — скопление лейкоцитов и фибрина в просветах капилляров, разрывы стенок капилляров, фибрин (и клетки) в мочевом пространстве; другие клубочки могут выглядеть нормальными. Часто встречаются разрывы базальной мембраны Боуменовской капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. Интерстиций отекает и инфильтрирован мононуклеарными лейкоцитами. Изменения со стороны интерстиция обычно сопровождаются дегенеративными изменениями и некрозом эпителия канальцев. Артерии и артериолы не изменены, но если есть сосуществующие ANCA, что не является редкостью, могут быть некротические изменения этих сосудов [8, 55].

Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет линейное окрашивание всех гломерулярных базальных мембран на IgG; есть единичные описания линейного отложения IgA или IgM. Отложения комплемента (C3) могут быть линейными, прерывисто линейными или глобулярными. В клубочках с полулуниями в мочевом пространстве выявляется фибрин. Примерно у $2/3$ больных встречается линейное отложение IgG в базальных мембранах канальцев (либо очаговое, либо диффузное).

Нет характерных диагностических признаков при электронной микроскопии и ультраструктурного аналога линейных иммунных отложений, выявляемых при иммунофлюоресцентной микроскопии. Как и при световой микроскопии, видны лейкоциты и фибрин в просветах клубочковых капилляров, разрывы стенок капилляров, скопления клеток и фибрин в мочевом пространстве (полулуния) [14, 15, 29].

Дифференциальный диагноз. Если исходить из того, что при заболеваниях клубочков морфологический диагноз основан на данных световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии с учетом клинических и лабораторных данных, то список заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз, невелик. Если нет данных иммунофлюоресцентной микроскопии, то морфолог видит картину гломерулонефрита с полулуниями; если при этом в тех клубочках, где нет полулуний, выражена пролиферация (гиперклеточность), то это говорит против анти-ГБМ-нефрита. Если клубочки без полулуний нормальные (или почти нормальные), то надо ис-

ключать «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями (который может быть либо проявлением системного васкулита, либо изолированным поражением почек). Электронная микроскопия не внесет ясность, так как и при анти-ГБМ-нефрите, и при «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями нет электронно-плотных депозитов, а остальные изменения встречаются и в том, и в другом случае. Отличить одно заболевание от другого можно при помощи серологических тестов (определение антител к гломерулярной базальной мембране или антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови) [14].

Клинические проявления. Наиболее частое клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит с неуклонным снижением функции почек за недели — месяцы, а также гематурия и различной степени протеинурия [69]. Если есть антитела к базальным мембранам капилляров легочных альвеол, что встречается примерно у 75% больных, то в этом случае прогноз для жизни ухудшает наличие инфильтратов в легких и кровохарканье [14, 30]. Хотя традиционно анти-ГБМ-нефрит принято считать заболеванием молодых мужчин, он может возникать в любом возрасте. Частота появления новых случаев имеет два пика — в третьей и в шестой–седьмой декаде жизни. По всеобщему согласию, о *болезни Гудпасчера* говорят, если есть циркулирующие анти-ГБМ-антитела и связанные антитела в клубочках и в легочной ткани, и, соответственно, признаки поражения почек и легких (гломерулонефрит с полулуниями, легочные кровотечения). Если при сочетании гломерулонефрита с легочными кровотечениями нет анти-ГБМ-антител, то говорят о *синдроме Гудпасчера* [14].

Как упоминалось выше, необходимо выявление циркулирующих анти-ГБМ-антител. Определяя их титр, можно следить за активностью заболевания, а также прогнозировать время трансплантации почки. Терапия направлена на подавление продукции или удаление циркулирующих антител при помощи иммунодепрессантов и плазмафереза соответственно. Агрессивный подход применяют тогда, когда нет выраженной почечной недостаточности [14, 30].

ВАСКУЛИТ И «МАЛОИММУННЫЙ»
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С ПОЛУЛУНИЯМИ
(VASCULITIS AND PAUCI-IMMUNE CRESCENTIC
GLOMERULONEPHRITIS)

Термином *васкулит* обозначают связанные с воспалением изменения в стенках сосудов различного калибра, с разнообразными клиническими проявлениями. В почках васкулит редко прояв-

ляется как воспаление сосудов, чаще — как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями. Характерно наличие полулуний в клубочках и отсутствие значимых иммунных отложений, гиперклеточности клубочков, анти-ГБМ-антител [63]. Диагноз связанного с васкулитом поражения почек основан на совокупности клинических, серологических и морфологических данных.

В классификациях васкулитов много неясного [12]. За последние 130 лет были разработаны множество классификаций, где за основу которых брали калибр и локализацию пораженных сосудов, давность повреждений, возможные патогенетические механизмы, клинические проявления [58]. В последнее время, когда появилась возможность определять антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), было дано новое разумное объяснение патогенеза васкулитов и наличия общих для многих васкулитов симптомов [38]. Нейтрофилы, фиксированные в спирте и нагруженные меченой сывороткой больного, содержащей ANCA, дают два типа окрашивания: цитоплазматическое (с-ANCA), соответствующее антителу к протеиназе-3, и перинуклеарное (р-ANCA), обычно соответствующее антителам к миелопероксидазе [37, 38]. Недавно была предложена новая международная классификация первичных васкулитов, основанная на калибре сосудов и ANCA-позитивности [36]. Васкулиты, при которых есть поражение почек, относятся в основном к первичным васкулитам мелких сосудов.

Васкулит может возникать и как вторичный при системных заболеваниях — ревматоидном артрите, системной красной волчанке и криоглобулинемии [9, 50]. Воспаление сосудов бывает также при некоторых инфекциях, реакциях на лекарства, в связи с опухолями и облучением [21, 49, 60].

По классификации ВОЗ, гломерулонефрит с полулуниями делится на три типа: I — анти-ГБМ-нефрит, II — иммунокомплексный (например, волчаночный или постинфекционный гломерулонефрит), III — «малоиммунный» (без иммунных отложений и анти-ГБМ-антител), который связан с васкулитом и подразделяется на ANCA-позитивный и ANCA-негативный.

Этиология и патогенез. Патогенез неинфекционных васкулитов недостаточно ясен, о чем свидетельствуют многочисленные классификации, разработанные в течение ряда лет. Неинфекционные васкулиты можно разделить на ANCA-позитивные и ANCA-негативные. Видимо, ANCA-позитивные васкулиты патогенетически родственны, так как у них много одинаковых клинических симптомов и сходный ответ на терапию. Первичные и вторичные васкулиты могут запускаться гуморальными и клеточными

механизмами в зависимости от окружения, в котором возникает васкулит [9, 39, 57].

Как показано на модели сывороточной болезни, гуморальный (антительный) иммунитет с образованием иммунных комплексов — один из механизмов начала и обострения васкулитов, особенно при вторичных формах, связанных с системными заболеваниями [9, 20, 57]. Антитела могут реагировать с антигенами эндотелия или гладкомышечных клеток сосудов, включая активацию комплемента и привлечение лейкоцитов, развитие воспаления и некроза стенок сосудов. Предварительное удаление комплемента или нейтрофилов в эксперименте предотвращает образование антительного васкулита [48]. При первичном васкулите, не связанном с иммунокомплексным системным заболеванием, иногда наблюдается отложение иммунных комплексов, но при этом происходит быстрое очищение от них и, возможно, что исходные отложения уже не идентифицируются в то время, когда выполняется нефробиопсия.

Открытие ANCA привело к новому представлению о гуморальных факторах в развитии первичного васкулита. Корреляция между уровнем ANCA и активностью заболевания, высокая специфичность ANCA для васкулитов свидетельствуют в пользу патогенетической роли ANCA [35, 68]. Реакция этих антител с нейтрофилами *in vitro* приводит к разрыву гранул в цитоплазме нейтрофилов и образованию радикалов кислорода, что, в свою очередь, вероятно, вызывает или усугубляет повреждение сосудов [25]. Но ни в одном исследовании это до сих пор не доказано неопровержимо, и роль ANCA остается умозрительной.

Предположение о роли клеточного иммунитета основано на том, что при васкулитах часто встречается мононуклеарное и гранулематозное воспаление. Цитотоксические Т-клетки могут реагировать на чужеродный антиген в стенках сосудов, что приводит к некрозу и появлению нейтрофильного инфильтрата. В этом могут активно участвовать эндотелиальные клетки, способные к экспрессии антигенов класса II комплекса гистосовместимости и к адгезии молекул. Поскольку при гранулематозе Вегенера гранулемы связаны с сосудами, можно предположить, что это — Т-клеточная реакция гиперчувствительности.

«Малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями — почечное проявление первичных васкулитов, таких как микроскопический полиангиит (*microscopic polyangiitis*) и гранулематоз Вегенера [61]. Тот же механизм, который вызывает некроз и воспаление стенки сосуда, может вызывать и «васкулит» клубочковых капилляров, приводящий к повреждению и разрыву

стенки капилляра, выходу клеток и фибрина в мочевое пространство и образованию полулуния [17]. Разрывы в Боуеновой капсуле с проникновением клеток и фибрина в интерстиций могут приводить к острому тубулоинтерстициальному повреждению.

Морфологические изменения. Единственный васкулит крупных сосудов с вовлечением почек — макроскопический (классический) узелковый полиартериит (*polyarteritis nodosa*) [58]. Почки — обычных размеров или уменьшены, с крупнозернистой поверхностью и очагами инфаркта. На срезе — мелкие аневризмы или тромбы в дуговых и междольковых артериях. При васкулитах мелких сосудов при активном «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями почки увеличены, часто с участками кровоизлияний, на поздних стадиях — маленькие сморщенные почки.

При световой микроскопии для узелкового полиартериита характерно очаговое воспаление сегментов артерий среднего калибра — междольковых и дуговых, причем в препарате одновременно видны повреждения различной давности. При свежем повреждении — циркумферентный или эксцентрично расположенный инфильтрат из нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и, иногда, эозинофилов в интимае. Может быть вовлечение меди и адвентиции, плазматические клетки в адвентиции. На некоторых участках — отложение фибрина с некрозом и обломками ядер (фибриноидный некроз), которое может быть трансмуральным с разрывом внутренней эластической мембраны, набухшие и отделившиеся эндотелиальные клетки. Возможен тромбоз артерий с очагами инфаркта в корковом веществе. Часто встречаются дегенеративные изменения и регенерация клеток канальцев, отек интерстиция и интерстициальное воспаление. Бывают кровоизлияния в интерстиции мозгового слоя и в областях, прилежащих к зонам инфаркта. Может быть ишемическое повреждение клубочков с утолщением и частичным спадением стенок капилляров. Для старого заживающего повреждения характерно отложение коллагена, отсутствие пролиферации миоинтимальных клеток, слабо выраженная атрофия канальцев и фиброз интерстиция. При зажившем артериите видны рубцы в местах бывшего некроза, сужение просветов артерий, при избирательной окраске эластических волокон — расщепление и разрывы эластической мембраны [2]. Чем больше выражены признаки ишемии клубочков, тем больше необратимых изменений канальцев и интерстиция.

Иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследование ничего не добавляют к диагнозу. Характерные для классическо-

го узелкового полиартериита изменения встречаются в биопсийном материале очень редко, так как редко попадают крупные артерии.

К первичным васкулитам мелких сосудов относятся гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит, которые имеют сходную морфологическую картину. В почках и то, и другое проявляется как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями — с очагами некроза и, в зависимости от давности заболевания, с полулуниями от клеточных до фиброзных. При высокой активности видны разрывы стенок клубочковых капилляров, в мочевом пространстве — мононуклеары, изредка — нейтрофилы и фибрин в мочевом пространстве в виде полулуний или циркумферентно [53]. В сегментах клубочка, прилежащих к полулунию, может быть спадение и/или сморщивание сосудистых петель. В остальных клубочках нет гиперклеточности и фуксинофильных отложений, стенки капилляров одноконтурные, в просветах встречаются циркулирующие лейкоциты. Часто бывают разрывы Боуеновой капсулы с выходом клеток и фибрина в интерстиций, отек интерстиция, мононуклеарное воспаление (иногда с единичными эозинофилами) и некроз канальцев. При давнем заболевании полулуния — фиброзно-клеточные и фиброзные, в мочевом пространстве — коллаген и фибробласты, спавшиеся или склерозированные сосудистые клубочки, атрофия канальцев и фиброз интерстиция. Сосудистое воспаление в биоптатах встречается редко, но если оно есть, то все пораженные сосуды — мелкие междольковые артерии, артериолы, капилляры и венулы находятся на одной стадии. Типичен фибриноидный некроз с преобладанием нейтрофилов в интимае, в части случаев с повреждением меди и адвентиции. Воспаление стенок сосудов чаще циркумферентное; аневризмы артерий, тромбы и инфаркты встречаются редко. Иногда можно найти гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, но даже при гранулематозе Вегенера они встречаются нечасто. Единственным проявлением васкулита может быть перитубулярный перикапиллярит с маленькими фибриновыми тромбами. В поздних стадиях васкулита стенки сосудов утолщены за счет фиброза.

При гранулематозе Вегенера гигантские многоядерные клетки в полулуниях встречаются чаще, но эта находка не является специфической. Примерно у 20% больных бывает папиллярный некроз. При синдроме Черджа-Страс картина похожа на микроскопический полиангиит, но повреждение почек обычно незначительное.

Определение иммуноглобулинов и компонентов комплемента при иммунофлюоресцен-

ции дает отрицательный результат или выявляет слабopоложительное свечение их в мезангии клубочков или стенках капилляров в виде гранул, отсюда термин «малоиммунный». Характерна сильноположительная реакция на фибрин в клеточных полулуниях и в поврежденных стенках сосудов. При электронной микроскопии, как правило, нет электронно-плотных депозитов, а если есть, то маленькие и немногочисленные. Базальные мембраны капилляров клубочков могут быть нормальными, утолщенными или сморщенными с небольшими, расположенными субэндотелиально прозрачными зонами. Если есть полулуния, значит есть разрывы базальных мембран клубочковых капилляров, и виден фибрин в мочевом пространстве [53]. Ножковые отростки подоцитов слиты, могут быть некротизированы, цитоплазма эндотелия разбухшая.

Дифференциальный диагноз. Если клубочки не изменены и поражены сосуды крупного калибра, можно думать о макроскопическом полиартериите (polyarteritis nodosa), либо височном артериите (temporal arteriitis). Если поражены средние и мелкие сосуды — о гиперчувствительном или связанным с ANCA васкулите. Если много клубочков с полулуниями, следует проводить дифференциальный диагноз с широким спектром гломерулонефритов, при которых встречаются полулуния. Тщательное исследование сохранившихся клубочков при световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии позволяет поставить диагноз иммунокомплексного или анти-ГБМ-нефрита. Если повреждение идентифицировано как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями, то следующим шагом в дифференциальной диагностике будут серологические тесты: при гранулематозе Вегенера у большинства больных выявляются антитела к протеиназе-3 (c-ANCA), а при микроскопическом полиангиите — антитела к миелопероксидазе (p-ANCA) [28]. В тех случаях, когда эти признаки перекрываются, специфический диагноз поставить невозможно.

Клинические проявления. Поражение почек у больных с первичными васкулитами имеет некоторые общие признаки [4, 61]. Чаще болеют мужчины на 5–6-й декаде жизни, вовлечение почек при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите наблюдается у 65–75% больных. Однако описаны случаи гранулематоза Вегенера и в первые две декады жизни. При классическом полиартериите часто бывает артериальная гипертензия, и если нет значительных инфарктов почек, нет и острой почечной недостаточности. В моче — зернистые и гиалиновые цилиндры, небольшая протеинурия. Для гранулематоза Вегенера и микроскопического поли-

ангиита характерны быстро прогрессирующий гломерулонефрит, гематурия, эритроцитарные цилиндры и небольшая протеинурия. Бывает анемия, артралгии, лихорадка и другие проявления системного васкулита. И при гранулематозе Вегенера, и при микроскопическом полиангиите могут быть легочные кровотечения, хотя при первом чаще. Для правильного диагноза необходимы результаты серологических тестов на ANCA и анти-ГБМ-антитела; если есть ANCA, полезно определять титры, потому что они коррелируют с клиническим течением. Лечение включает стероиды и иммунодепрессанты, такие как цитоксан (cytoxan) [7, 33]. Нет ясности относительно роли плазмозамещения при васкулитах и «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями. Прогноз определяется уровнем почечной недостаточности во время постановки диагноза и выраженностью легочных кровотечений.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler S.G., Cohen A.H. Glomerulonephritis with bacterial endocarditis, ventriculovascular shunts, ventriculovascular shunts, visceral infections // In Schrier R.W., Gottschalk C.W., editors: Diseases of the kidney, ed. 5, Boston, 1994, Little, Brown.
2. Arkin A. A clinical and pathological study of periarteritis nodosa: a report of five cases, one histologically healed // Amer. J. Pathol.—1930.—Vol. 6.—P. 401.
3. Austin H.A., Balow J.E. Henoch-Schonlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy // Amer. J. Kidney Disease.—1983.—Vol. 2.—P. 515.
4. Balow J.E. Renal vasculitis // Kidney Int.—1985.—Vol. 27.—P. 954.
5. Bennett W.M., Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction // Kidney Int.—1983.—Vol. 23.—P. 393.
6. Berger J. Recurrence of IgA nephropathy in renal allograft // Amer. J. Kidney Dis.—1988.—Vol. 12.—P. 371.
7. Bolton W.K., Wilkowsky. Treatment and prognosis of renal and systemic vasculitis // Contrib. Nephrol.—1991.—Vol. 94.—P. 72.
8. Bonsib S.M., Goeken J., Kemp J. et al. Coexistent anti-neutrophil cytoplasmic antibody and antglomerular basement membrane antibody associated disease: report of six cases // Mod. Pathol.—1993.—Vol. 6.—P. 526.
9. Breedveld F.C., Heurkens A.H., Lafeber G.F. et al. Immune complexes in sera from patients with rheumatoid vasculitis induce polymorphonuclear cell-mediated injury to endothelial cells // Clin. Immunol. Immunopathol.—1988.—Vol. 48.—P. 202.
10. Cacoub P., Lunel-Fabiani F., Huong Du L.T. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection // Ann. Intern. Med.—1992.—Vol. 116.—P. 605.
11. Case records of Massachusetts General Hospital: Case 12-1994 // Engl. J. Med.—1994.—Vol. 330.—P. 847.
12. Churg J. Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 18.—P. 148.

13. Clarkson A.R., Seumour A.E., Thompson A.J. et al. IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology diverse clinical features and uncertain prognosis // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 8.—P. 459.
14. Cohen A.H., Glassock R.J.: Anti-GBM glomerulonephritis, including Goodpasture's syndrome in renal pathology with clinical and functional correlations // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed.2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
15. Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology // In Massry S.G., Glassock R.J., editors: *Textbook of nephrology*, ed.3, Baltimore, 1995, Williams & Wilkins.
16. Collins A.B., Bhan A.K., Dienstag J.L. et al. Hepatitis B immune complex glomerulonephritis: simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and antigens // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1983.—Vol. 26.—P. 137.
17. Couser W.G. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11.—P. 449.
18. Davda R., Peterson J., Weiner R. et al. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 452.
19. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial // *New Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 321.—P. 1501.
20. Dixon F.J., Vazquez J.J., Weigle W.O. et al. Pathogenesis of serum sickness // *Arch. Pathol.*—1958.—Vol. 65.—P. 18.
21. Dubost J.J., Souteyrand P., Sauvezic B. Drug-induced vasculitides // *Baillieres Clin. Rheumatol.*—1991.—Vol. 5.—P. 119.
22. Egido J., Sancho J., Mampaso F. et al. A possible common pathogenesis of the mesangial IgA GN in patients with Berger's disease and Schonlein-Henoch syndrome // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* // 1980.—Vol. 17.—P. 660.
23. Emancepator S.N. Primary and secondary forms of IgA nephritis // In Hepstinstall R.H., editor: *Pathology of the kidney*, ed. 4, Boston, 1992, Little Brown.
24. Endo Y., Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome // *Pathol. Int.*—1994.—Vol. 44.—P. 1.
25. Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1990.—Vol. 87.—P. 4115.
26. Feldt R., Stickler G.B. The gastrointestinal manifestations of anaphylactoid purpura in children // *Mayo Clin. Proc.*—1962.—Vol. 37.—P. 465.
27. Gallo G.R., Katafuchi R., Neelakantappa K. et al. Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12.—P. 362.
28. Geffriaud-Ricouard C., Noel L.H., Chauveau D. et al. Clinical significance of ANCA in 98 patients // *Adv. Exp. Med. Biol.*—1993.—Vol. 336.—P. 273.
29. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Primary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C.Jr., editors: *The kidney*, ed. 4, Philadelphia, 1991, Saunders.
30. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Secondary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C.Jr., editors: *The kidney*, ed. 4, Philadelphia, 1991, Saunders.
31. Habib R., Murcia I., Beaufils H. et al. Nephropathies in children // *Biomed. Pharmacother.*—1992.—Vol. 44.—P. 159.
32. Habib R., Niaudet P., Levy M. Schonlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
33. Hoffman G.S., Kerr G.S., Levitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 116.—P. 488.
34. Hudson B.G., Weislander J., Wisdom B.J.Jr., Noelken M.E. Goodpasture syndrome: molecular architecture and function of basement membrane antigen // *Lab. Invest.*—1989.—Vol. 61.—P. 256.
35. Jennette J.C., Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and associated disease: a review // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 517.
36. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides // *Arthritis Rheum.*—1994.—Vol. 37.—P. 187.
37. Jennette J.C., Hoidal J.R., Falk R.J. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies for proteinase 3 // *Blood.*—1990.—Vol. 75.—P. 2263.
38. Jennette J.C., Wilkman A.S., Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis // *Amer. J. Pathol.*—1989.—Vol. 135.—P. 921.
39. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with Hepatitis C virus infection // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 328.—P. 465.
40. Katafuchi R., Vamvakas E., Neelakantappa K. et al. Microvascular disease and the progression of IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 72.
41. Kawaguchi K., Koike M. Glomerular lesions associated with liver cirrhosis: an immunohistochemical and clinicopathological analysis // *Hum. Pathol.*—1988.—Vol. 17.—P. 1137.
42. Kelly P.T., Haponik E.P. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances // *Medicine.*—1994.—Vol. 73.—P. 171.
43. Lanzkowsky S., Lanzkowsky L., Lanzkowsky P. Henoch-Schonlein purpura // *Pediatr. Rev.*—1992.—Vol. 13.—P. 130.
44. Lee H.S., Choi Y., Lee J.S. et al. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 35.—P. 880.
45. Levy M., Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12.—P. 340.
46. Levy M., Broyer M., Arsan A. et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology // *Adv. Nephrol.*—1976.—Vol. 6.—P. 183.
47. Lisker Melman M., Webb D., Di Bisceglie A.M. et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon // *Ann. intern. Med.*—1989.—Vol. 111.—P. 479.
48. Matnison P.W., Peters D.K. Deficiency and depletion of complement in the pathogenesis of nephritis and vasculitis // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 42(suppl).—P. 513.
49. Marcellin P., Calmus Y., Takahashi H. Latent hepatitis B virus infection in systemic necrotizing vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.*—1991.—Vol. 9.—P. 23.
50. McClusky R.T., Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses and connective tissue diseases // *Hum. Pathol.*—1983.—Vol. 14.—P. 305.
51. Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H.R. et al. Schonlein-Henoch nephritis // *Quart. J. Med.*—1972.—Vol. 41.—P. 241.
52. Michalak T. Immune complex of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa // *Amer. J. Pathol.*—1978.—Vol. 90.—P. 619.
53. Min K.W., Gyorkey F., Gyorkey P. et al. The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1974.—Vol. 5.—P. 47.

54. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia // *Ann. Int. Med.*—1992.—Vol. 117.—P. 573.
55. O'Donoghue D.J., Short C.D., Brenchley P.E.C. et al. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 32.—P. 251.
56. Paukewycz O.G., Sturgill B.C., Bolton W.K. Proliferative glomerulonephritis: post-infectious, non-infectious, and crescentic forms // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
57. Ronco P., Verroust P., Mignon F. et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies // *Quart. J. Med.*—1983.—Vol. 53.—P. 212.
58. Rosen S., Falk R.J., Jennette J.C. Polyarteritis nodosa including microscopic form and renal vasculitis // In Churg A., Churg J., editors: *Systemic vasculitis*, New York, 1991, Igaku-Shoin.
59. Salant D. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32.—P. 408.
60. Sergent J.S. Vasculitides associated with viral infections // *Clin. Rheum. Dis.*—1980.—Vol. 6.—P. 339.
61. Serra A., Cameron J.S., Turner D.R. et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome // *Quart. J. Med.*—1984.—Vol. 210.—P. 181.
62. Shah B., First M.R., Mendoza N.C. et al. Alport's syndrome: risk of glomerulonephritis induced by anti-glomerular basement-membrane antibody after renal transplantation // *Nephron.*—1988.—Vol. 50.—P. 34.
63. Stilmant M.M., Bolton W.K., Sturgill B.C. et al. Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 15.—P. 184.
64. Takeda S., Kida H., Katagiri M. et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11.—P. 57.
65. Takekoshi Y., Tochimaru N., Nagata Y. et al. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 35 (suppl).—P. 534.
66. Tanizawa T., Okada T., Uenoyama F. et al. Henoch-Schonlein's syndrome in childhood: renal histopathology. III. Immunofluorescent microscopic study // *Acta Med. Biol.*—1984.—Vol. 31.—P. 153.
67. Van den Wall Bake A.W.L. Mechanisms of IgA deposition in the mesangium // *Contrib. Nephrol.*—1993.—Vol. 104.—P. 138.
68. Van der woude R.J., Rasmussen N., Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis // *Lancet.*—1985.—Vol. 1.—P. 425.
69. Walker R.G., Scheinkestel C., Becker G.J. et al. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis (Goodpasture syndrome) // *Quart. J. Med.*—1985.—Vol. 54.—P. 75.