

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

А. Коэн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

A. H. Cohen, C. C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES

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.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (MINIMAL CHANGE DISEASE)

Гломерулонефрит с минимальными изменениями — это поражение клубочка с незначительными морфологическими изменениями, которые можно выявить только при электронной микроскопии, клинически проявляющееся нефротическим синдромом. Другие названия этого заболевания: липоидный нефроз, в англоязычной литературе — *minimal change nephrotic syndrome* (нефротический синдром с минимальными изменениями), *nil disease* («нулевое» заболевание), *foot process disease* (заболевание ножковых отростков), *visceral epithelial cell disease* (заболевание клеток висцерального эпителия), что отражает разные структурные изменения при этом заболевании.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями — одна из «первичных» гломерулопатий, вызывающих нефротический синдром [27, 43] (табл. 1). Из перечисленного в таблице, мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит являются самостоятельными заболеваниями. Однако нет единого мнения о взаимосвязи гломерулонефрита с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза и IgM-нефропатии: некоторые исследователи, в том числе и мы, считают, что это — разные заболевания [13], в то время как другие рассматривают их как звенья одного

процесса [21]. При этом гломерулонефрит с минимальными изменениями, со свойственным ему благоприятным прогнозом и чувствительностью к кортикостероидам, располагают на одном полюсе, а фокально-сегментарный гломерулосклероз с неблагоприятным прогнозом, резистентностью к кортикостероидам, часто приводящий к терминальной почечной недостаточности, на другом [30, 43].

Этиология и патогенез. Причина гломерулонефрита с минимальными изменениями неизвестна, хотя есть много данных за то, что это — иммуноопосредованное заболевание. Большинство исследователей считают, что заболевание возникает в результате выработки каких-то факторов измененными Т-клетками. Для этой концепции есть достаточно оснований [50], хотя предполагаемые факторы не выделены из лимфоцитов или из крови больных. Частое сочетание этой формы гломерулонефрита с атонией и довольно частое — с болезнью Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом, а также исчезновение нефротического синдрома при ремиссии этих заболеваний дают основание предполагать существование взаимосвязи между Т-лимфоцитами и этой формой гломерулонефрита. Гломерулонефрит с минимальными изменениями описан также в сочетании с мезотелиомой, гипернефромой и при применении некоторых лекарств, включая препараты золота, нестероидные противовоспалительные и карбонат лития [27, 43].

Морфологические изменения. Описания макропрепаратов почек относятся в основном к тому времени, когда еще не применяли кортикостероиды и антибиотики. Сейчас очень редко можно увидеть макропрепарат почки больного с неосложненным гломерулонефритом с минимальными изменениями. Макроскопическая

Таблица 1

«Первичные» гломерулопатии, вызывающие нефротический синдром

Гломерулонефрит с минимальными изменениями
IgM-нефропатия
Фокально-сегментарный гломерулосклероз
Мембранозный гломерулонефрит
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

картина характерна для нефротического синдрома — слегка увеличенные почки с бледным или желтым корковым слоем, гладкая поверхность под капсулой.

При световой микроскопии клубочки выглядят нормальными: не увеличены, нет гиперклеточности, стенки капилляров и базальные мембраны — тонкие одноконтурные. В эпителии проксимальных, а иногда и дистальных канальцев — жировые вакуоли. В эпителии проксимальных канальцев — «капли, связанные с реабсорбцией белка» (protein reabsorption droplets) — множественные ярко окрашенные шарики с тинкториальными свойствами белков плазмы или гиалиново-капельная дистрофия. И те, и другие изменения канальцев встречаются не только при гломерулонефрите с минимальными изменениями; они характерны для любой гломерулопатии с нефротическим синдромом. Метаболические нарушения, свойственные нефротическому синдрому, приводят к гиперлипидемии и липидурии, и внутриклеточные жировые включения представлены профильтрованными, а затем реабсорбированными холестерином и триглицеридами. Поскольку в первом описании этого заболевания, сделанном Munk в начале нашего века, «жировое перерождение канальцев» было единственным патологическим морфологическим признаком, то неудивительно, что он назвал заболевание *липидным нефрозом* [27, 43].

С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии обычно не выявляется отложений иммуноглобулинов или комплемента в клубочках при этой форме гломерулонефрита. Однако в ряде работ описано отложение IgM в сочетании с C3 или без него в мезангиальных областях, и остается спорным вопрос, является ли это разновидностью гломерулонефрита с минимальными изменениями или отдельным заболеванием. Прогностическое значение этих депозитов тоже в стадии обсуждения (см. ниже описание IgM-нефропатии). «Капли, связанные с реабсорбцией белка» в эпителии канальцев при иммунофлюоресцентной микроскопии окрашиваются как альбумин.

Основное изменение в клубочках при электронной микроскопии — полное или почти полное слияние (или утрата) ножковых отростков подоцитов. Часто встречается микровиллезная трансформация свободной поверхности подоцитов (видимо, это дает возможность реабсорбировать больше профильтрованного белка). Описанные изменения подоцитов — следствие клубочковой протеинурии, они не являются специфическими для гломерулонефрита с минимальными изменениями. Однако это единственные «первичные» структурные изме-

нения при этой форме гломерулонефрита, и они легли в основу нескольких вариантов названия этого заболевания [27].

Дифференциальный диагноз. При наличии у больного нефротического синдрома сочетание неизмененных клубочков при световой микроскопии с отсутствием отложений при иммунофлюоресцентной микроскопии и полным слиянием ножковых отростков подоцитов при электронной микроскопии патогномично для гломерулонефрита с минимальными изменениями. Однако также могут выглядеть и «невовлеченные» клубочки при ФСГС (те клубочки, в которых нет сегментарного склероза). Но, как будет описано ниже, при ФСГС «невовлеченные» клубочки увеличены в размерах [24], что может помочь различить эти заболевания. Если же недоступен хотя бы один из трех методов микроскопического исследования, то дифференциальный диагноз становится несколько шире: кроме «невовлеченных» клубочков при ФСГС надо исключать IgM-нефропатию и раннюю стадию мембранозного гломерулонефрита (МГН), причем два последние состояния легко различить при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии [27, 43]. Однако следует помнить, что для надежного диагноза обязательно применение всех трех методов.

Клинические проявления. Как обсуждалось выше, гломерулонефрит с минимальными изменениями проявляется нефротическим синдромом, значительно реже — массивной протеинурией (нефротического уровня) без признаков развернутого НС. Микрогематурия встречается нечасто. Если заболевание протекает без осложнений, то нет ни почечной недостаточности, ни артериальной гипертензии. У большинства больных лечение преднизолоном приводит к полному исчезновению протеинурии в течение нескольких недель от начала лечения. При рецидивах, которые бывают довольно часто, ответ на лечение обычно хороший. Нелеченный гломерулонефрит с минимальными изменениями часто дает спонтанные ремиссии, но обычно через более продолжительное время, чем при лечении преднизолоном.

МЕЗАНГИАЛЬНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
С ОТЛОЖЕНИЕМ IgM (MESANGIAL INJURY
GLOMERULONEPHRITIS WITH IgM DEPOSITS)

Другие названия: *IgM-нефропатия, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (IgM nephropathy, mesangial proliferative glomerulonephritis).*

Это гломерулопатия, характеризующаяся отложением IgM в мезангии и клинически проявляющаяся нефротическим синдромом [3, 13].

Таблица 2

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

«Первичный»	Одна из стадий гломерулонефрита с минимальными изменениями Отдельное заболевание
Вторичный	Героиновая нефропатия ВИЧ-нефропатия
Как «осложнение» при других заболеваниях почек	Рефлюкс-нефропатия или другие состояния со склерозом интерстиция Различные формы гломерулонефрита Нефросклероз Наследственные заболевания с нарушением обмена веществ Хроническое отторжение трансплантата
Разновидности	Со спадением клубочковых капилляров С сегментарным склерозом на верхушке клубочка

Куда отнести IgM-нефропатию, вопрос спорный: некоторые исследователи считают его отдельным заболеванием, некоторые — одним из вариантов гломерулонефрита с минимальными изменениями, а некоторые вообще его не признают [12, 30].

Этиология и патогенез. Патогенез неизвестен. IgM могут появиться в мезангии не только в составе иммунных комплексов, но и в результате неспецифического «улавливания» поврежденным мезангием.

Патология. Клубочки выглядят нормальными или немного измененными — с диффузным расширением и слабо выраженной гиперклеточностью мезангии. При иммунофлюоресценции выявляют диффузное гранулярное свечение IgM во всех мезангиальных областях; иногда в сочетании с C3. При электронной микроскопии почти в 60% биоптатов определяются мелкие электронно-плотные депозиты в мезангии, в остальных — либо едва различимые, малоплотные образования в мезангии, либо отсутствие депозитов. Ножковые отростки подоцитов полностью слиты [13, 43].

Дифференциальный диагноз. При применении всех трех методов микроскопии практически нет заболеваний, с которыми надо проводить дифференциальный диагноз (если Вы уверены, что морфолог, исследующий биоптат, признает существование IgM-нефропатии). Но все же следует помнить о ФСГС, при котором в некоторых «невовлеченных» клубочках тоже могут быть отложения IgM в мезангии [5, 12].

Клинические проявления. Характерна массивная протеинурия, часто нефротического уровня, иногда с микрогематурией. Ответ на терапию кортикостероидами получают не всегда; большинство больных стероидозависимые. По данным наблюдений в динамике, у одних больных нефротический синдром в конце концов разрешается, у других — сохраняется, и прогрессирует почечная недостаточность. У некоторых больных заболевание вновь развивается в трансплантате [5, 12, 13, 43].

ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ
ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ (FOCAL
AND SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS)

Термин «фокально-сегментарный гломерулосклероз» применяют и как название заболевания (гломерулопатия, часто протекающая с нефротическим синдромом), и как описательный термин для неспецифических морфологических изменений в клубочке, которые могут возникать при различных заболеваниях почек (табл. 2). И в том, и в другом случае при световой микроскопии в части клубочков из общего числа (фокаль-

но) в некоторых сегментах клубочка видны следующие изменения — облитерация просветов капилляров, увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса, пенистые клетки, «инсудативные» изменения (преципитация белков плазмы). В результате описанных изменений развивается склероз. Это «извилистое» определение прояснится в изложенном ниже [27, 43].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз как заболевание (ФСГС) — одна из гломерулопатий, вызывающих нефротический синдром. Единого мнения относительно того, является ли это одной из стадий гломерулонефрита с минимальными изменениями, нет. Мы считаем, что это отдельное заболевание, и будем обсуждать и описывать его именно так и объясним нашу позицию.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез неизвестны, хотя хочется предположить, что, возможно, увеличение размеров клубочков и повышение внутриклубочкового давления могут быть иницилирующими факторами. Есть данные, что в экспериментах на животных при сегментарном склерозе как осложнении других форм поражения почек гипертензия в клубочковых капиллярах приводит к повреждению подоцитов, эндотелия и мезангиальных клеток. У человека недавно был описан и определен сывороточный фактор [51]. Хотя патогенез в обоих случаях неясен, морфогенез структурных изменений достаточно хорошо описан.

Морфологические изменения. В своем классическом виде ФСГС (заболевание) имеет достаточно четкие отличительные признаки. Микроскопически большинство клубочков выглядят нормальными, со свободными просветами капилляров, с тонкими одноконтурными стенками, без гиперклеточности; однако, по сравнению с таким же по возрасту контролем, клубочки увеличены в размерах. В некоторых клубочках, обычно в глубоких отделах коркового слоя

(юкстамедуллярных), — сегментарный склероз. Свободных просветов капилляров в этой части клубочка нет: они либо сдавлены за счет расширения экстрацеллюлярного матрикса (вещество мезангиального матрикса и базальной мембраны), либо заполнены неиммунными преципитатами белков плазмы (IgM, C3). Последнее принято называть «инсудативными» изменениями или «гиалинозом» [14, 27, 43]. Эти преципитаты ярко окрашиваются и часто содержат вакуоли разного размера, которые образуются при растворении липидов в процессе фиксации препарата. Склерозированный сегмент обычно прирапан к капсуле клубочка.

Мы описали полностью развившиеся изменения. Однако, как считают многие исследователи, исходным является повреждение подоцитов [27, 52]. В поврежденном сегменте эти клетки увеличиваются в размерах и в числе, в их цитоплазме образуются крупные вакуоли или пузырьки (blebs). В просветах капилляров в поврежденных сегментах накапливаются моноциты с большим количеством липидов в цитоплазме (пенистые клетки) [41]. По мере прогрессирования повреждения эндотелиальные клетки и моноциты подвергаются дегенерации, в то же время в просветах капилляров образуются преципитаты белков плазмы. При дегенерации пенистых клеток освобождаются липиды, которые включаются в инсудативные изменения. Стенки капилляров, покрытых измененными подоцитами, сморщиваются и спадаются, цитоплазма подоцитов отделяется от базальной мембраны светлым «нимбом». В разных клубочках, и даже в одном, могут быть представлены разные стадии одновременно [27, 43].

Изменения канальцев и интерстиция возникают вследствие повреждения клубочков. На ранних стадиях могут быть дегенеративные изменения или некроз клеток канальцев, иногда отек интерстиция, на более поздних стадиях — фокальный (очаговый) фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Если в клинической картине есть артериальная гипертензия, что при ФСГС бывает часто, то можно найти изменения, соответствующие артерио- и артериоло-склеротическому нефросклерозу [27, 43].

Рассмотрим разновидности ФСГС: со спадением клубочковых капилляров (collapsing glomerulopathy) и с сегментарным склерозом на верхушке клубочка (glomerular tip lesion). Это морфологические подгруппы, которые имеют особенности клинического течения и разный ответ на лечение.

При collapsing glomerulopathy описывают значительные изменения подоцитов (увеличение размеров и числа подоцитов, крупные вакуоли и многочисленные капли реабсорбирован-

ного белка в цитоплазме, причем поражены практически все подоциты в клубочке и большинство клубочков), а также сморщивание, спадение и облитерация капиллярных петель [15, 55]. Поскольку эти изменения, по крайней мере качественно, такие же, как ранние изменения при ФСГС, то некоторые исследователи считают эту разновидность «вирулентной» формой ФСГС. Характерны распространенные тубулоинтерстициальные изменения: дегенеративные изменения и некроз эпителия канальцев, диффузный отек интерстиция. Поражение почек такого типа описано у больных, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и известно как ВИЧ-нефропатия (HIV-associated nephropathy). Помимо спадения капилляров и сегментарного склероза клубочков, характерны значительные изменения канальцев: микрокистозное расширение с преципитацией белков плазмы в просветах многих канальцев. В цитоплазме эндотелия и других клеток — многочисленные тубулоретикулярные структуры, что не встречается при других формах ФСГС и указывает на ВИЧ-инфекцию. Как и другие разновидности ФСГС, встречается чаще у больных негроидной расы [11, 15, 28].

При glomerular tip lesion склерозированные сегменты во всех пораженных клубочках находятся на канальцевом полюсе, т.е. на верхушке клубочка. На ранней стадии в пораженном сегменте определяется некоторое увеличение размеров и другие изменения подоцитов, пенистые клетки, могут быть небольшие инсудативные изменения [36]. Остается спорным вопрос, является ли это клинико-морфологической единицей или только ранней стадией сегментарного склероза с локализацией на канальцевом полюсе.

Дифференциальный диагноз. Полновесное морфологическое исследование клубочков, включающее световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, позволяет с уверенностью исключить другие состояния, где сегментарный склероз является симптомом. Эту задачу легко решить, если помнить о том, что для диагноза необходимо тщательно исследовать клубочки без сегментарного склероза. Например, признаки иммуноопосредованного заболевания, допустим IgA-нефропатии, можно найти или исключить при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии клубочков без сегментарного склероза. Изменения базальной мембраны, характерные, например, для синдрома Альпорта, надо искать при электронной микроскопии также в клубочках без сегментарного склероза. Если же сегментарный склероз клубочков встретился на фоне рефлюкс-нефропатии и при морфологическом исследовании выявлены изменения по типу хронического ин-

терстициального нефрита, то в данном случае сегментарный склероз клубочков расценивается как следствие или одно из проявлений далеко зашедшего тубулоинтерстициального процесса [18]. В этом случае фокально-сегментарный склероз не заболевание, а термин, описывающий морфологический симптом.

Клинические проявления. Заболевание ФСГС наиболее часто проявляется массивной протеинурией с другими признаками нефротического синдрома или без них, возможны почечная недостаточность и артериальная гипертензия. Типично отсутствие ответа на лечение кортикостероидами, протеинурия и другие симптомы могут прогрессировать, не ослабевая, до терминальной почечной недостаточности на протяжении многих лет; в отдельных случаях терминальная почечная недостаточность развивается быстро — за 2 или 3 года от начала заболевания. У больных с быстрым течением отмечен высокий риск возобновления ФСГС в трансплантате [27].

МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) включает три типа поражения почек, исторически сгруппированных под одним названием [7, 32]. МПГН I типа — это иммунокомплексно опосредованное заболевание с характерной морфологической картиной: подчеркнутой лобулярностью (дольчатостью) клубочка, гиперклеточностью мезангия и удвоением контуров базальных мембран. Для МПГН II типа (болезни плотных депозитов), кроме подчеркнутой дольчатости клубочков, характерно значительное утолщение стенок капилляров с расположенным внутримембранозно электронно-плотным материалом. МПГН III типа имеет признаки I типа, а также субэпителиальные депозиты, как при мембранозном гломерулонефрите, и иногда слоистость lamina densa, выявляемую при электронной микроскопии или серебрении. Термин мезангиокапил-

лярный используется на равных правах с термином мембранозно-пролиферативный, но имеет скорее описательный характер, однако последнее название в США используется чаще и употребляется в данной главе.

Каждый из этих трех типов рассматривается как отдельное заболевание, так как у них разные этиологические, морфологические и клинические характеристики. МПГН I типа можно разделить на первичный (идиопатический) и вторичный [56] (табл. 3).

Этиология и патогенез. Патогенез всех трех типов неизвестен. Первичный МПГН I типа, возможно, является хроническим иммунокомплексно-опосредованным заболеванием, при котором исходный антиген неизвестен, но у многих больных повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов [20]. Происходит активация комплемента по классическому пути, вероятно, вторично по отношению к образованию иммунных комплексов, и снижение уровня C3 более чем у половины больных; вероятно, может быть некоторая активация и по альтернативному пути [44]. Сейчас выявлена сильнейшая связь с вирусным гепатитом C, дающим морфологическую картину МПГН, и гломерулонефритом при криоглобулинемии [9]. Было высказано предположение, что многие случаи так называемого первичного МПГН I типа, на самом деле, могут быть вызваны гепатитом C, и все больные с такой морфологической картиной должны быть проверены на вирус гепатита C.

При МПГН II типа (болезни плотных депозитов) происходит активация комплемента по альтернативному пути, у большинства больных выявляется значительное снижение уровня C3 и у части из них определяются циркулирующие иммунные комплексы [31, 56]. Часто находят C3-нефритический фактор и антитела к IgG, которые усиливают связывание C3. Он присутствует, хотя и в меньшей степени, при первичном и вторичном МПГН I типа, и его роль при этих заболеваниях неясна, но при МПГН II типа он, видимо, играет патогенетическую роль [53]. При исследовании измененных базальных мембран капилляров при МПГН II типа выявлены изменения гликопротеинов, что говорит о том, что отклонения в биохимическом составе базальной мембраны могут быть существенной частью заболевания [25].

МПГН III типа встречается редко, о нем известно немного. Иногда выявляют активацию комплемента, гипокомplementемию, а C3-нефритический фактор находят нечасто [54].

Морфологические изменения. Хороших описаний макроскопической картины нет, так как эту группу заболеваний диагностируют преимущественно при биопсии почки.

Таблица 3

Состояния, при которых встречается вторичный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Инфекции	Вирусный гепатит В и С
	Малярия
	Инфицированный артериовенозный шунт
	Эндокардит
Опухоли	Шистозоматоз
	Карциномы
	Лимфомы, лейкоз
Прочее	Серповидно-клеточная анемия
	Злоупотребление героином
	Частичная липодистрофия (тип II)

МПГН I типа при световой микроскопии характеризуется лобулярным видом клубочков с расширением мезангия и гиперклеточностью. Петли капилляров в большинстве клубочков имеют двойной контур [4]. По мере прогрессирования возможно значительное увеличение мезангиального матрикса. В просветах капилляров встречаются лейкоциты в небольших количествах, но это не является существенным признаком. Фуксинофильные отложения расположены субэндотелиально, значительно реже — в мезангии, единичные — субэпителиально на стенках капилляров. Эндотелиальные клетки набухшие, просветы капилляров сужены за счет расширения мезангия, петли капилляров двухконтурные. Могут быть полулуния, но обычно небольшие. При более далеко зашедшем заболевании — много клубочков с сегментарным склерозом. Изменения канальцев и интерстиция соответствуют степени вовлечения клубочков. При остроте клубочкового повреждения описаны также повреждение клеток канальцев, отек и моноклеарная инфильтрация интерстиция. Если уже много клубочков склерозировано, то выражены атрофия канальцев, фиброз интерстиция и нефросклероз. Клетки канальцев обычно содержат капли реабсорбированного белка и жировые вакуоли, при нефротическом синдроме встречаются «пенистые» клетки в интерстиции.

С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется сильное от мелко- до крупногранулярного свечение С3 вдоль периферических петель капилляров и в мезангии [40]. Свечение IgM, IgG, а также обеих легких цепей менее интенсивное, у некоторых больных полностью отсутствует. Часто выявляют свечение C1q от слабого до умеренного, IgA находят у небольшого числа больных. При ультраструктурном исследовании видна значительная миграция мезангия на периферию с интерпозицией его вдоль стенок капилляров с образованием новой субэндотелиальной базальной мембраны, что выглядит как двойной контур при световой микроскопии. Электронно-плотные депозиты — от мелких до крупных — расположены субэндотелиально по отношению к исходной базальной мембране, встречаются и внутримембранные депозиты. Могут быть мезангиальные, редко — единичные субэпителиальные депозиты. Ножковидные отростки подоцитов тотально слиты, в просветах капилляров — единичные лейкоциты. При далеко зашедшем заболевании — увеличение материала мезангиального матрикса.

МПГН II типа имеет характерную картину при световой микроскопии — ярко эозинофильные, PAS-положительные утолщенные стенки капилляров, при серебрении — грязно-

коричневые; двойные контуры не являются существенной чертой этого заболевания [42]. Изменение стенок клубочковых капилляров может иметь фокально-сегментарный или диффузный характер. Мезангиальные области расширены в различной степени, с увеличением матрикса и клеточности. Крупные фуксинофильные отложения могут наблюдаться в мезангиальных областях или в виде отдельно лежащих субэпителиальных депозитов — горбов. Иногда могут быть полулуния. Капсула клубочка, базальные мембраны канальцев и, значительно реже, перитубулярные капилляры имеют сегментарные утолщения, такие же как стенки клубочковых капилляров. Как и при МПГН I типа, тубулоинтерстициальные изменения соответствуют степени поражения клубочков.

Иммунофлюоресценция дает сильноположительное свечение С3 — от отдельно расположенных до сливающихся гранул вдоль стенок периферических капилляров [39]. Это окрашивание может быть непрерывным, может иметь двойной контур или быть прерывистым, что соответствует пораженным сегментам, описанным выше при световой микроскопии. В мезангиальных областях также определяется свечение С3 в виде гранул и узелков. Может быть слабое очаговое свечение IgM и легких цепей, незначительное свечение IgG и еще реже IgA, причем эти признаки могут быть не у всех больных. Свечения C1q обычно нет. При электронной микроскопии — замещение lamina densa гломерулярной базальной мембраны мелкогранулярным сильно электронно-плотным материалом. Капиллярная стенка может иметь вид «связки сосисок», причем утолщения чередуются с участками нормальной или тонкой базальной мембраны. Подобный материал выявляется также в мезангии, сегментах капсулы клубочка и базальных мембранах канальцев. Кроме того, могут быть и обычные электронно-плотные депозиты (иммунные комплексы) в мезангии, единичные — субэпителиально. При далеко зашедшем заболевании выявляется спадение стенок капилляров, но все же можно идентифицировать очень электронно-плотный характер инфильтрирующего материала. Иногда определяется миграция на периферию и интерпозиция мезангия.

МПГН III типа сочетает в себе признаки других типов МПГН. Burkholder и соавт. [7] описали повреждение, имеющее основные черты МПГН I типа, но дополнительно с субэпителиальными депозитами и часто с «шипами», как при мембранозном гломерулонефрите. Иммунофлюоресцентная картина характерна для МПГН — преимущественное свечение С3. Другие авторы независимо описали клубочковые изменения как при МПГН I типа, но со сло-

стостью базальных мембран при ультраструктурном исследовании и единичными субэпителиальными депозитами [1, 54]. Взаимосвязь этих необычных повреждений с I и II типами МПГН неизвестна.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз МПГН I типа при световой микроскопии проводят с другими лобулярными изменениями клубочков: диабетической нефропатией, болезнью легких цепей и амилоидозом. Волчаночный гломерулонефрит, криоглобулинемия, фибриллярный гломерулонефрит и пурпура Шенлейна—Геноха тоже могут быть похожи на МПГН. Иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследования позволяют легко дифференцировать эти заболевания. Более сложно различить первичный и вторичный МПГН I типа, здесь абсолютно необходимы клинические данные и тестирование на вирус гепатита С. Обычно нетрудно узнать МПГН II типа, особенно при электронно-микроскопическом исследовании. МПГН III типа встречается нечасто и должен быть дифференцирован от перечисленных выше заболеваний и от вторичного мембранозного гломерулонефрита, чему может помочь преобладание СЗ при иммунофлюоресценции.

Клинические проявления. Все типы первичного МПГН возникают, как правило, у детей и молодых взрослых. Первым проявлением МПГН I типа наиболее часто является нефротический синдром и гематурия различной степени, часто после вирусной инфекции с гипокплементемией [4, 32, 59]. МПГН II типа встречается реже и составляет 15—30% от всех больных с МПГН и практически никогда не встречается после 30 лет. Наиболее часто начинается с гематурии, острого нефритического синдрома. Часто — выраженная гипокплементемия и СЗ-нефритический фактор, а также частичная липодистрофия [49]. У таких больных течение заболевания более быстрое, наблюдается гематурия или массивная протеинурия. Темп прогрессирования — как при типе I. Плохими прогностическими показателями являются нефротический синдром, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, наличие полулуний в биоптате. Эффективного лечения нет, спонтанные ремиссии возникают редко. Все типы МПГН могут вновь развиваться в трансплантате, причем при МПГН II типа почти у 100% больных [10].

МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) — иммунокомплексное повреждение клубочков, проявляющееся массивной протеинурией и

нефротическим синдромом. Характерны субэпителиальные иммунные депозиты в стенках клубочковых капилляров, часто с «шипами» на базальной мембране рядом с депозитами.

Мембранозный гломерулонефрит можно классифицировать как первичное заболевание почек или как вторичный процесс при ряде состояний. Первичная форма возникает без связи с каким-либо заболеванием, приемом лекарств или инфекцией. Вторичные формы наблюдаются при системной красной волчанке, карциноме, при лечении препаратами золота и пеницилламином, при таких инфекциях как гепатит [26] (табл. 4). Важно определить, когда

Таблица 4

Состояния, при которых встречается вторичный мембранозный гломерулонефрит

Инфекции	Гепатит В Сифилис
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Синдром Шегрена Тиреоидит
Лекарства	Препараты золота Пеницилламин Ртуть Каптоприл
Злокачественные новообразования	
Сахарный диабет	
Трансплантация почки	

МГН является первичным, а когда вторичным, так как это влияет на лечение и прогноз заболевания.

Этиология и патогенез. При МГН иммунные комплексы локализуются на субэпителиальной стороне гломерулярных базальных мембран [2]. Возможны два механизма распространения комплексов антиген—антитело. Более вероятно, что иммунные комплексы с циркулирующими антителами формируются *in situ*, при этом циркулирующие антитела связываются с внутренним клубочковым или наружным «севшим» антигеном на стенках капилляров [19]. Менее вероятно, что циркулирующие иммунные комплексы откладываются в стенках капилляров.

Образование иммунных комплексов *in situ* описано на экспериментальной модели МГН — нефрите Неуманн, при котором антитела направлены против внутреннего клубочкового антигена (gp 330) [34, 37]. Этот антиген аналогичен антигену проксимальных канальцев (Fx1A). У нескольких больных с МГН были выделены антитела к канальцевым антигенам [17, 37]. Возможно, что в процессе образования иммун-

ных комплексов участвуют и другие, неизвестные внутренние антигены капиллярной стенки. Циркулирующие антигены могут локализоваться на петлях капилляров субэпителиально («севшие антигены») [38]. Важными факторами в процессе прямого связывания антигена с капиллярной стенкой являются заряд и размер антигена. Не исключено, что играют роль и аутоиммунные механизмы, и биохимические факторы [6, 23]. Экспериментальный МГН может быть вызван катионом альбумина бычьей сыворотки и ферритином, которые «салятся» на капиллярную стенку, при этом выявляются субэпителиальные иммунные депозиты и появляется протеинурия [6].

Антигены, вызывающие первичный МГН, неизвестны. При некоторых вторичных формах антиген идентифицирован. Поверхностные антигены Е, реже В, а также антитела выявлены в составе иммунных депозитов у больных гепатитом, тиреоидные антигены — в иммунных комплексах некоторых больных с тиреоидитом [16, 33, 45]. Аутоантитела найдены в составе иммунных комплексов при системной красной волчанке. МГН, связанный с опухолями, может быть вызван неидентифицированными опухолевыми антигенами.

Морфологическая картина. При МГН, протекающим без осложнений, практически нет возможности макроскопического исследования почек. При аутопсии описывают большие белые почки с расширенным корковым слоем и гладкой поверхностью.

При световой микроскопии картина зависит от стадии заболевания [2]. На ранней стадии клубочки могут выглядеть нормальными. С прогрессированием заболевания капиллярные стенки становятся утолщенными. Фуксинофильные отложения — на субэпителиальной стороне стенок капилляров при окраске трихромом по Массону. При окраске метенамином серебра выявляются «шипы» на наружной стороне базальной мембраны — выросты вещества базальной мембраны между депозитами. На тангенциальных срезах петель капилляров при окраске серебрением «шипы» и отложения могут выглядеть как маленькие дырки. При далеко зашедшем заболевании депозиты полностью окружены веществом базальной мембраны — «погружены», замурованы в стенки капилляров; стенки капилляров могут иметь двойной контур с перемычками. Полулуния встречаются редко, на поздних стадиях возможно сочетание с формированием антител к базальной мембране и образованием полулуний [46]. При первичном МГН нет гиперклеточности и расширения мезангии, а также отложений в мезангии. При вторичных формах встречаются гиперклеточность и расшире-

ние мезангии различной степени, отложения в мезангии, иногда полулуния [35].

Иммунофлюоресцентная микроскопия при первичном МГН выявляет гранулярное окрашивание капиллярной стенки IgG, обычно с С3 и легкими цепями. При вторичных формах может быть сильное окрашивание другими иммуноглобулинами в дополнение к IgG, при мембранозном волчаночном нефрите находят С1q.

На основании электронно-микроскопических признаков, выделяют четыре стадии МГН [2, 22]. При световой микроскопии на стадии I нормальная картина. I стадия — мелкие и средние субэпителиальные электронно-плотные депозиты на петлях капилляров, единичные или множественные. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов наблюдается на всех стадиях. При световой микроскопии на этой стадии практически нет изменений в клубочках. II стадия — более крупные множественные депозиты и «шипы» — выросты базальной мембраны между депозитами. III стадия — депозиты окружены выростами базальной мембраны и «погружены» в вещество базальной мембраны (внутримембранные депозиты). В IV стадии в утолщенных капиллярных стенках видны прозрачные области в результате резорбции депозитов. Стенки капилляров утолщены, может быть несколько слоев депозитов. При первичном МГН депозиты в мезангии не выявляются, но часто встречаются при вторичных формах. При мембранозном волчаночном нефрите в цитоплазме эндотелиальных клеток видны тубуло-ретикулярные структуры. При активности заболевания — депозиты гомогенные и электронно-плотные. При рассасывании депозитов наблюдается их просветление [58]. Встречаются и другие изменения, связанные с протеинурией, — микровиллезная трансформация цитоплазмы подоцитов и эндотелиальных клеток.

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии МГН на ранней стадии клубочки могут выглядеть неизмененными, поэтому, если у больного нефротический синдром, следует проводить дифференциальный диагноз с гломерулонефритом с минимальными изменениями, IgM-нефропатией и помнить о «невовлеченных» клубочках при ФСГС. Применяя и иммунофлюоресцентную, и электронную микроскопию, можно легко отличить эти заболевания от МГН.

Клинические проявления. Первым проявлением, как правило, бывает нефротический синдром. Доля МГН среди нефротического синдрома у взрослых — 20%. С бессимптомной протеинурии МГН начинается редко, микрогематурию находят у небольшого числа больных. Мужчины заболевают чаще, большинство больных — старше 30 лет [29]. При вторичном МГН

возраст, пол и системные симптомы связаны с основным заболеванием; СКВ болеют чаще молодые женщины, а злокачественные опухоли чаще встречаются у людей старшего возраста [8]. Если МГН связан с инфекцией, то могут быть симптомы инфекционного заболевания. Течение нелеченного первичного МГН может быть разным. У 50% больных наблюдается некоторая степень спонтанной ремиссии, у четверти — персистирующий нефротический синдром, у остальных — прогрессирование до почечной недостаточности. Удовлетворительного лечения нет, хотя применяются различные режимы терапии стероидами и иммуносупрессорами [47, 48]. Вторичные формы могут давать ремиссию при лечении основного заболевания; поэтому существенно различать первичные и вторичные формы.

ЛИТЕРАТУРА

- Anders D., Agricola B., Sippel M., Thoenes W. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections // *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*.—1977.—Vol. 376.—P. 1.
- Austin H.A., Antonovych T.T., MacKay K. et al. Membranous nephropathy. // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 116.—P. 672.
- Bhasin H.K., Abuelo J.G., Nayak R. et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis // *Lab. Invest.*—1978.—Vol. 39.—P.21.
- Bohle A., Gartner H.V., Fischbach H. et al. The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults // *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*.—1974.—Vol. 363.—P. 213.
- Border W.A. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 34.—P. 415.
- Border W.A., Ward H.J., Kamil E.S. et al. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: demonstration of a pathogenetic role for electrical charge // *J. Clin. Invest.*—1982.—Vol. 69.—P. 451.
- Burkholder P.M., Marchand A., Krueger R.P. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis: a correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study // *Lab. Invest.*—1970.—Vol. 23.—P. 459.
- Burstein D.M., Korbet S.M., Schwaetz M.M. // Membranous glomerulonephritis and malignancy // *Am. J. Kidney. Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 5.
- Burstein D.M., Rodby R.A. // Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *J. Am. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4.—P. 1288.
- Cameron J.S. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5.—P. 412.
- Cohen A.H. Consideration of pathogenesis of HIV-associated nephropathy // *Nephrology* / Ed. M.Hatamoto.—Springer-Verlag: Tokyo, 1991.
- Cohen A.H., Border W.A. Mesangial proliferative glomerulonephritis // *Semin. Nephrol.*—1982.—Vol. 2.—P. 22.
- Cohen A.H., Border W.A., Glasscock R.J. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits // *Lab. Invest.*—1978.—Vol. 38.—P. 610.
- Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology. In Masary S.G., Glasscock R.J., editors. Textbook of nephrology, ed. 3, Baltimore, 1995, Williams & Wilkins.
- Cohen A.H., Nast C.C. HIV-associated nephropathy: a unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion // *Mod. Pathol.*—1988.—Vol. 1.—P. 87.
- Collins A.B., Bhan A.K., Dienstag J.L. et al. Hepatitis B immune complex glomerulonephritis: simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and E antigens // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1983.—Vol. 26.—P. 137.
- Collins A.D., Andres G.A., McCluskey R.T. Lack of evidence for a role of renal tubular antigen in human membranous glomerulonephritis // *Nephron.*—1981.—Vol. 27.—P. 297.
- Cotran R.S. Glomerulonephritis in reflux nephropathy // *Kidney Int.*—1982.—Vol. 21.—P. 528.
- Couser W.G., Salant D.J. In situ immune complex formation and glomerular injury // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 17.—P. 1.
- Davis C.A., Marder H., West C.D. Circulating immune complexes in membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1981.—Vol. 20.—P.728.
- Eddy A.A., Michael A.F. Immunopathogenic mechanisms of glomerular injury. // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: Renal pathology with clinical and functional correlations, ed. 2, Philadelphia, 1994.
- Ehrenreich T., Churg J. Membranous nephropathy // *Perspect. Nephrol. Hypertens.*—1973.—Vol. 1.—P. 443.
- Feintzeig I.D., Dittmer J.E., Cybulsky A.V., Salant D.J. Antibody, antigen and glomerular capillary wall charge interactions: influence of antigen location on in situ immune complex formation // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 29.—P. 649.
- Fogo A., Hawkins E.P., Berry P. et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 38.—P.115.
- Galle P., Mahieu P. Electron dense alteration of kidney basement membranes: a renal lesion specific of a systemic disease // *Am. J. Med.*—1975.—Vol. 58.—P. 749.
- Glasscock R.J. Secondary membranous glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7 (suppl.).—P. 64.
- Glasscock 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, Saunders, 1991.
- Glasscock R.J., Cohen A.H., Danovitch G. et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney // *Ann. Intern. Med.*—1990.—Vol. 112.—P. 35.
- Gluck M.C., Gallo G., Lowenstein et al. Membranous glomerulonephritis // *Ann. Intern. Med.*—1973.—Vol. 78.—P. 1.
- Habib R., Churg J., Bernstein J. et al. Minimal change disease, mesangial proliferative glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum of disease? // In Robinson R.R., editor: Nephrology, New York, Springer-Verlag, 1984.
- Habib R., Gubler M.C., Loirat C. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1975.—Vol. 7.—P. 204.
- Habib R., Kleinknecht C., Gubler M.C. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children: report of 105 cases // *Clin. Nephrol.*—1973.—Vol. 1.—P. 194.
- Hattori S., Furfuse A., Matsuda I. Presence of Hbe antibody in glomerular deposits in membranous glomerulonephritis is associated with hepatitis B virus infection // *Am. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 384.
- Heymann W., Hackel D.B., Harwood S. et al. Production of the nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspension // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*—1959.—Vol. 100.—P. 600.

35. Honig C., Mouradian J.A., Montoliu J. et al. Mesangial electron-dense deposits in membranous nephropathy // *Lab. Invest.*—1980.—Vol. 42.—P. 427.
36. Howie A.J., Brewer D.B. The glomerular tip lesion: a distinct entity or not? // *J. Pathol.*—1988.—Vol. 154.—P. 191.
37. Kerjaschki D. The pathogenesis of membranous glomerulonephritis: from morphology to molecules // *Virchows Arch. [B].*—1990.—Vol. 58.—P. 253.
38. Kerjaschki D., Miettinen A., Farquhar M.G. Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis // *J. Exp. Med.*—1987.—Vol. 166.—P. 109.
39. Kim Y., Vernier R.L., Fish A.J. et al. Immunofluorescence studies of dense deposit disease: the presence of railroad tracks and mesangial rings // *Lab. Invest.*—1979.—Vol. 40.—P. 474.
40. Levy M., Gubler M.C., Sich M. et al. Immunopathology of membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type I MPGN) // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1978.—Vol. 10.—P. 477.
41. Magil A.B., Cohen A.H. Monocytes and focal glomerulosclerosis // *Lab. Invest.*—1989.—Vol. 61.—P. 404.
42. Mazzucco G., di Begioioso G.B., Confalonieri R. et al. Glomerulonephritis with dense deposits: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis or a separate morphological entity? Light, electron microscopic and immunohistochemical study of eleven cases // *Virchows Arch. [A].*—1980.—Vol. 387.—P. 17.
43. Nadasty T., Silva F.G., Hogg R.J. Minimal change nephrotic syndrome-focal sclerosis complex (including IgM nephropathy and diffuse mesangial hypercellularity) // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
44. Ooi Y.M., Vallota E.H., West C.D. Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1976.—Vol. 9.—P. 46.
45. O'Regan S., Fong J.S.C., Kaplan B.S. et al. Thyroid antigen-antibody nephritis // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1976.—Vol. 6.—P. 341.
46. Petterson E., Tornroth T., Miettinen A. Simultaneous anti-glomerular basement membrane and membranous glomerulonephritis: case report and literature review // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1984.—Vol. 31.—P. 171.
47. Pollak V.E. Treatment of membranous glomerulopathy // *Am. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 19.—P. 68.
48. Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P. et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1992.—Vol. 327.—P. 599.
49. Power D.A., Ng Y.C., Simpson J.G. Familial incidence of C3 nephritic factor, partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis // *Quart. J. Med.*—1990.—Vol. 75.—P. 387.
50. Ritz E. Pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 61.
51. Savin V.J., Artero M., Sharma R. et al. Risk of recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after transplantation can be assessed using an in vitro assay of serum // *Am. J. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4.—P. 125.
52. Schwartz M.M., Lewis E.J. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 968.
53. Schreiber R.D., Gotze O., Muller-Eberhard H.J. Nephritic factor: its structure and function and its relationship to initiating factor of the alternative pathway // *Scand. J. Immunol.*—1976.—Vol. 5.—P. 705.
54. Strife C.F., McEnery P.T., McAdams A.J. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane // *Clin. Nephrol.*—1977.—Vol. 7.—P. 65.
55. Weiss M.A., Daquiaoag E., Margolin G., Pollak V.E. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular «collapse»: a new clinicopathological entity? // *Am. J. Kidney Dis.*—1986.—Vol. 7.—P. 20.
56. West C.D. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6.—P. 96.
57. Zamurovic D., Churg J. Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis // *Nephron.*—1984.—Vol. 38.—P. 145.
58. Zuchelli P., Cagnoli L., Pasquali S. et al. Clinical and morphology evolution of idiopathic membranous nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 25.—P. 282.
59. Yalcinkaya F., Ince E., Tumer N., Ekim M. The correlation between clinical, laboratory and histopathological features of childhood membranoproliferative glomerulonephritis and response to treatment // *Turk. J. Pediatr.*—1992.—Vol. 34.—P. 135.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

Публикация с любезного разрешения
авторов и издательства.

Anderson's Pathology, 10-th Edition.
Ed. by I. Damjanov and J. Linder, 1996.
Chapter 65. The Kidney, pages 2073—2137.
A. Nonneoplastic Conditions.
Arthur H. Cohen, Cynthia C. Nast.

Уважаемые авторы!

**Редакция» может бесплатно выслать один экземпляр журнала
автору (коллективу авторов) опубликованной статьи.**