

© Б.И. Шулутко, 2005
УДК 616.611-002-036.12(07)

Б.И. Шулутко

ВСЕ ЛИ ГЛАДКО В УЧЕНИИ О ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ?

B.I.Shulutko

IS EVERYTHING GOING SMOOTHLY IN THE DOCTRINE OF GLOMERULONEPHRITIS?

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, этиология, патогенез.

Key words: glomerulonephritis, etiology, pathogenesis.

Очень трудно ломать привычные стереотипы. Особенно трудно это делать, если стереотипы вбиты нам в голову еще на студенческой скамье, если вся сознательная профессиональная жизнь прошла с твердым убеждением в истинности этих представлений.

Поскольку в настоящей статье мы хотим подвергнуть анализу существующие представления о гломерулонефрите, то и начнем с этих устоявшихся представлений о заболевании.

Оставим пока спорные вопросы этиологии. Патогенетически гломерулонефрит рассматривают как пролиферативный воспалительный процесс, затрагивающий в первую очередь клубочки почек и затем распространяющийся на все почечные структуры. Диагностическими критериями гломерулонефрита остаются классические пролиферативные изменения клеток мезангия, деструктивные поражения гломерулярной базальной мембраны. Из возможных проявлений – вовлечение эпителия капсулы, экссудативные реакции. Поражения сосудов, канальцев, вовлечение интерстиция рассматривается как вторичные по отношению к исходному воспалению в клубочках почек.

Описанные признаки – исключительно морфологические. Такой подход в нефрологии принят и он, по-видимому, наиболее правильный. Клинический же подход очень неопределенен, так как все клинические синдромы при заболеваниях почек неспецифичны. Не случайно во всех серьезных руководствах описанию различных нозологических форм предшествует перечисление основных клинических синдромов. Их так мало, что стоит перечислить: мочево-й, нефротический, гипертензионный и почечной недостаточности. Сам гломерулонефрит рассматривается в его нескольких формах.

Далее процитируем известнейшего нефролога

R. Atkins [1]: «Чаще всего гломерулонефрит опосредуется иммунологическими реакциями, при которых антитела откладываются на гломерулярных базальных мембранах или (при другом типе реакций) в мезангии, что можно наблюдать при помощи электронной микроскопии и иммуно-флюоресцентных методов. Вслед за антигенной стимуляцией в почках развивается иммунный ответ, который при посредстве медиаторов повреждения вызывает гломерулярное поражение, то есть гломерулонефрит». В журнале «Нефрология и диализ» R. Atkins [1] обстоятельно описывает все известные формы гломерулонефрита, ни слова не говоря об их возможном переходе из одной формы в другую и ничем не объясняя патогенез той или иной конкретной морфологической формы заболевания. Это не критика в адрес R. Atkins, а констатация факта. Никто, в том числе и мы, даже не задумывались над этим. Тем не менее в первой монографии по нефрологии [2] мы привели данные о намечающейся связи между видом иммунных реакций и локусами HLA-системы.

Но вернемся к предыдущему абзацу. К тому месту, где перечислены клинические синдромы гломерулонефрита. Мы, скрепя сердце, включили в их число гипертензионный. Но так считают все..., кроме нас и R. Atkins, который также не включает гипертензию в число патогенетически обусловленных синдромов при нефропатиях. Но это так – наболело. Более 20 лет мы утверждаем самостоятельность артериальной гипертензии, но даже для R. Atkins это стало очевидно только 5 лет назад (не думаю, что он читал наши работы). Что же требовать от наших ведущих нефрологов?

Однако вернемся непосредственно к теме настоящей статьи.

Трудности диагностики в нефрологии общеизвестны. Не случайно ВОЗ перешла на синдромаль-

ную диагностику нефропатий. И не случайно в МКБ-10 специально оговариваются условия постановки нозологического диагноза – прижизненное морфологическое исследование. Это утверждение справедливо только при признании абсолютности морфологических критериев. Мы сами до последнего времени были убеждены в сказанном. Но жизнь заставляет пересматривать многие, в том числе и эти, казалось бы, аксиомальные критерии.

Обсудим проблему относительности морфологических критериев на примере мезангиальной пролиферации. То, что здесь не все ясно, следует из слов В.В.Серова [3], который сказал, что «он не знает, что такое мезангиопролиферативный гломерулонефрит». Если уж В.В.Серов чего-либо не знает, то это означает, что проблема запутана донельзя.

Официально признано, что диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита может быть установлен, если налицо мезангиальная пролиферация и/или увеличение мезангиального матрикса, положительные иммунофлюоресцентные находки. В ряде морфологических работ рассматривают иммунопозитивные и иммунонегативные варианты. Описанные простота и четкость – только кажущиеся. Не случайно такой крупный нефролог, как А. Bohle [4] указывает по крайней мере на 3 состояния, симулирующие мезангиопролиферативный гломерулонефрит: диффузный диабетический гломерулосклероз, мезангиальный гиалиноз при артериальной гипертензии и длительно существующая гипокалиемия. Не менее сложен вопрос об иммунофлюоресцентных находках. В цитированной работе частота иммуногистонегативных случаев мезангиопролиферативного гломерулонефрита колеблется от 15% в тяжелых случаях до 55%(!) – в легких. Автор связывает подобное явление с процессами фагоцитоза, особенно выраженными в мезангиальной зоне, а также гетерогенностью форм мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Здесь скрыто несколько проблем. Во-первых – возможность иммуногистонегативных случаев, т.е. при очевидно иммунном воспалении отсутствие его неперенных иммунофлюоресцентных доказательств. Во-вторых – все эти рассуждения базируются на традиционных иммуногистологических методиках. Сегодня существуют новые, многократно более чувствительные методы обнаружения антигена (полимеразная цепная реакция) как в крови, так и на ткани (зондовые методы). Это положение мы обсудим позже.

Сейчас остановимся на традиционно принятой стороне вопроса. Повторим: наличие иммунофлюоресцентных находок автоматически утверждает диагноз нефрита. А. Bohle имел в виду многопри-

чинность мезангиальной пролиферации вне ее связи с иммунофлюоресцентными находками.

Среди наших больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом Ig также выявлялись далеко не всегда. В то же время сравнение течения иммунопозитивных и иммунонегативных вариантов не выявило никаких различий. Кстати, в работах В.А.Варшавского и др. [5]; С.И.Рябова [6] каких-либо клинико-лабораторных различий также не приводится.

Продолжая разговор о природе мезангиальной пролиферации, приведем материалы А.А.Иванова и соавт. [7]. Эти исследователи при воспроизведении нефротоксического нефрита (НТН) обнаружили, что в острую и хроническую стадии возникает инфильтрация почечных клубочков моноцитами/макрофагами, имеющая различную локализацию (в острую стадию – в просвете капиллярных петель, в хроническую – в зоне мезангия). ФНО± является одним из ключевых медиаторов острой стадии НТН, повреждающих гломерулярные структуры и инициирующих продукцию матриксной формы ТрФР. Накопление в матриксе этих цитокинов, являющихся хемоаттрактантом для моноцитов, способствует проникновению последних в зону мезангия при хронизации процесса. Взаимодействие матриксассоциированных цитокинов регулирует пролиферативную и фиброгенную активность мезангиальных клеток, а также продукцию моноцитами/макрофагами ФНОα. Снижение уровня ФНОα в хронической стадии НТН ведет к уменьшению способности мезангиальных клеток продуцировать матриксассоциированные цитокины.

В прямой связи с поднятыми вопросами находятся результаты работ М. Kimura и соавт. [8], R. Seljelid и соавт. [9], свидетельствующие о том, что так называемые мезангиальные изменения могут быть следствием миграции моноцитов в мезангий из сосудистого русла. И то, что мы принимаем за пролиферацию, на самом деле может быть инфильтрацией кровяными моноцитами. Более того, полулуния также могут быть проявлением моноцитарной инфильтрации. Далее, содержащийся в моноцитах фибриногенный фактор стимулирует образование коллагена и избыточного количества мезангиальной ткани с формированием склероза. Не правда ли, описанные процессы весьма далеки от привычного понимания иммунокомплексного гломерулонефрита?

Это не все. В мезангиальных клетках содержатся рецепторы ангиотензина-II. Их плотность меняется при мезангиальном гломерулонефрите, однако корреляции с тяжестью пролиферации, гиперплазией юктагломерулярного аппарата, гипер-

тензией не обнаружено [10]. И, поскольку затронули гипертензию, продолжим эту нашу любимую тему.

У лиц с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью имеется врожденное уменьшение фильтрационной поверхности клубочковых капилляров [11]. Мы у больных эссенциальной гипертензией уже при пограничной гипертензии обнаруживали клубочковые изменения. По данным морфометрического исследования, средние значения относительного объема клубочков равнялись 65,58% от объема коркового слоя (при норме – 59,49%). Просвет капилляров составил 19,5%, а зона мезангия – 40% от объема клубочка (норма соответственно 30 и 30%). Указанные изменения имелись лишь у 14 человек (из 23). Увеличение размеров клубочков, расширение мезангия сопровождались незначительной сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток. Иммунофлюоресцентное исследование присутствия иммуноглобулинов в клубочках не обнаружило. Электронномикроскопическое изучение показало очаговое и сегментарное поражение клубочков. Клетки ЮГА были увеличены, отмечена гиперплазия эндоплазматической сети, секреторных гранул.

В интереснейшей статье P.Zucchelli и A.Zuccala [12] прослеживается четкая цепочка событий. Внутригломерулярная гипертензия вызывает увеличение размеров клубочков с последующим их рубцеванием. Увеличение размеров клубочков приводит к чрезмерному натяжению капиллярной стенки. Согласно законам Лапласа, повышенное внутрисосудистое давление, вызывая натяжение стенки сосуда, одновременно увеличивает его диаметр. Гипертрофированные расширенные клубочковые капилляры более чувствительны к повреждающему действию различных факторов, вызывающих интрагломерулярную гипертонию. Проплиферация мезангиальных клеток и возникающий гломерулосклероз – процессы неспецифические. Все это напоминает картину деградации клубочка при гломерулонефрите.

А вот как описывает гломерулярные поражения у крыс SHR Ю.Л.Перов [13]. Уже на третьей неделе жизни животных отмечались неравномерное кровенаполнение капиллярных петель и умеренная диффузная гиперцеллюлярность, преимущественно за счет мезангиальных клеток, одинаковая в корковых и юкстамедуллярных клубочках. В мезангиальных клетках были отчетливо активированы органеллы фагоцитоза, гипертрофированы и гиперплазированы капиллярные отростки, в них увеличено число органелл. Обратили внимание? Артериальное давление еще

нормальное, но уже имеются отчетливые изменения в клубочках. А ведь это – не первичная нефропатия, это – чистая генетическая артериальная гипертензия! Данные описания касались мезангиальных клеток.

А далее – о базальных мембранах (изменения которых являются атрибутом мембранозного и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита).

С момента закрепления артериальной гипертензии у крыс в пределах 1,5–2 месяцев имелась тенденция к утолщению базальной мембраны капилляров, последняя теряла свое тонковолокнистое строение и становилась гомогенной. Через 3 месяца рисунок капиллярной сети стал грубее, увеличилась площадь мезангиума. Во всех клубочках была утолщена базальная мембрана капилляров. В мезангиальных клетках нарастали число и размеры лизосом. Через год в клубочках преобладали склеротические изменения и гиалиноз.

Подытожим возможные варианты изменений клубочков: последние могут быть либо ишемического типа – утолщение и сморщивание стенок капилляров, постепенная потеря целлюлярности с формированием ишемического сморщивания, либо – изменения другого плана, назовем их реактивными – пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, деструкция малых отростков подоцитов. Развитие гломерулосклероза как проявления системной гипертензии связывают с недостаточностью гломерулярных протеиназ [14].

Недавно нам довелось наблюдать женщину 45 лет, у которой на фоне длительной мягкой артериальной гипертензии (мать больной болеет гипертонической болезнью) на протяжении двух лет выявляется протеинурия до 3 г/сут максимум. Несмотря на достаточно большие потери белка, отеков у больной не было ни разу. Самочувствие остается хорошим. У отца больной – мочекаменная болезнь. У детей (дочери и сына) также имеет место перманентная протеинурия до 1 г/сут. Биохимическое обследование и УЗИ отклонений не выявило. При нефробиопсии выявлена очень умеренная мезангиальная пролиферация, интактные базальные мембраны и значительные (+++) отложения IgG, IgM и C3. Морфологами картина расценена как проявление мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Насколько убедителен диагноз? Очевидно, что у больной и ее детей имеет место единая форма нефропатии. Применительно к гломерулонефриту речь может идти о синдроме Альпорта. Однако и морфологическая картина поражения почек не соответствует данному синдрому, и снижения слуха ни у кого не выявлено. Диагноз мезангио-пролиферативного гломерулонефрита, на наш взгляд, неубедителен. Хотелось бы детальнее изучить биоптат на предмет признаков дисплазии. Вероятен вариант влияния артериальной гипертензии как фактора риска формирования наблюдаемой нефропатии. Подытожим: на наш взгляд, наиболее вероятен вариант дисплазии на фоне гиперто-

нической болезни. Клинические проявления и течение нефропатии мало похожи на мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Итак, мы коснулись нескольких заболеваний, при которых возможна мезангиальная пролиферация. Круг их можно существенно расширить. Вы и сами знаете – это и заболевания крови, опухоли, системные заболевания, васкулиты, упомянутый сахарный диабет. Но, если в ткани обнаруживаются иммуноглобулины (антитела), то сочетание мезангиальной пролиферации с отложением иммуноглобулинов обязательно назовут гломерулонефритом.

Так вот, поговорим об иммуноглобулинах. Это белковые высокомолекулярные соединения, которые разрушают любую чужеродную информацию, поступающую в организм, будь то вирусы, бактерии, канцерогены или вещества химической природы. Иммуноглобулины, взаимодействуя с антигенами, разрушают их или делают доступными для разрушения. Соединяясь с антигеном (и с комплементом), иммуноглобулины образуют иммунные комплексы. Последние, циркулируя в крови, обязательно заносятся в клубочки, обязательно должны пройти клубочковый фильтр. А вот пройдут или не пройдут – это зависит не только от почки.

Здесь автор должен отвлечься и привести еще один случай из практики (случай не наш, больная С. обследовалась в СПбГМУ в конце 2001 года, использованы данные медицинской справки). Она была госпитализирована в связи с выявлением лейкоцитурии и умеренной протеинурии. Функция почек была сохранена. При выполненной биопсии обнаружена умеренная мезангиальная пролиферация. Признаки тубулоинтерстициального воспаления, рубцевания отсутствовали. Потрясающим было обнаружение в ткани клубочка и тубулярных мембран методом зондового исследования антигенов вирусов гепатитов В, С, аденовируса, вируса Эпштейн-Барра. Естественно, методом ПЦР присутствие этих антигенов не подтвердилось. Тем не менее, диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита был поставлен, подчеркивалась полиэтиологическая его природа.

Этот случай подтвердил нашу глубокую убежденность в том, что хронические воспалительные процессы провоцируются комменсалами. Иначе говоря, организм наводнен бактериями и вирусами. Мы их не всегда определяем в силу низкой чувствительности существующих методов верификации. Ярким примером может быть *Helicobacter Pylori*. Началось с того, что микроорганизм обнаружили при язвенной болезни и связали намертво с данным заболеванием (до сих пор не могут от этого отойти). Теперь уже пишут об обнаружении *Helicobacter Pylori* у 30–40% здоровых. Эти соображения невольно убеждают нас в возможности обнаружения любого комменсала в ткани при любом заболевании как факт его при-

сутствия в организме вне связи с развитием данного заболевания. Но не надо доводить мысль до абсурда и говорить, что автор исключает роль комменсалов в формировании заболеваний вообще.

Там, где патологический процесс затрагивает сосуды, повреждение последних неизбежно вызывает иммунопатологические реакции. Это было показано нашим сотрудником О.П. Будаев [15]. Иммуноглобулины (иммунные комплексы) мы видели в ткани клубочков при эссенциальной гипертензии [16]. Уже тогда мы высказали сомнение в диагностической ценности выявления иммунных комплексов при гломерулонефрите. Очевидно, что отложение иммунных комплексов возможно даже при таком «невоспалительном» заболевании, как эссенциальная гипертензия. Таким образом, мы теряем еще один «надежнейший» диагностический критерий гломерулонефрита.

Не проще дело с острым гломерулонефритом. Как известно, его диагностические критерии сводятся к сочетанию инфильтрации клубочков полиморфноядерными клетками и макрофагами, пролиферации эндотелия и мезангиальных клеток. Важным дополнением считают обнаружение при специальной окраске депозитов со стрептококковыми антигенами и антителами к стрептококку. Характерно выявление при иммунофлюоресценции IgG-субэпителиальных депозитов с их отложением по всему клубочку и вокруг петель капилляров, а также свечение компонента C₃-комплемента. При электронной микроскопии видны характерные отложения депозитов в виде «горбов» на базальной мембране. Когда-то это было сказано, затем переписано из книги в книгу. Но ведь каждый из этих признаков может быть обнаружен при самых различных заболеваниях. И это логично, поскольку ни один из них не несет патогномичности. Мы в свое время показали «горбы» в биоптате больного гипертонической болезнью [16]. А экссудативные реакции встречаются при многих гломерулопатиях. Как известно, гипокомплементемия может быть и при мезангиокапиллярном гломерулонефрите. Даже сочетание признаков неубедительно для острого гломерулонефрита.

А мезангиокапиллярный гломерулонефрит характеризуется как сочетание мезангиальной пролиферации и повреждения базальной мембраны. При микроскопическом исследовании видна пролиферация мезангиальных клеток. При иммунофлюоресценции выявляется свечение C₃ нелинейного характера, в виде своеобразных депозитов в субэндотелиальном положении. При электронной микроскопии видно расщепление слоев базальной мембраны клетками, которые расположены меж-

ду ее двумя слоями. Такая картина напоминает «железнодорожные пути».

Эти описания напоминают договор (правило игры). Если при остром гломерулонефрите можно говорить о своеобразии структурных изменений в связи со стрептококком, то почему при хроническом, при котором «этиологическая» роль стрептококка также признается (почти всегда декларативно) многими [6, 17 и др.], этой связи найти невозможно? Напрашивается мысль, что все описанные изменения просто приписаны придуманной (названной нами) форме нефропатий. К сказанному можно добавить, что и при быстро прогрессирующем гломерулонефрите происхождение «патогномоничных» изменений (полулуния, линейное свечение) вызвано исключительно транссудацией фибрина и реакцией на него клеток эпителия капсулы клубочков, что вовсе не патогномонично. Более того: при «полулунном» нефрите, возникающем как проявление АНЦА-ассоциированного васкулита, отложения каких-либо иммуноглобулинов при микроскопическом исследовании обычно не обнаруживаются [1].

Подведем итоги сказанному. Итак,

1. Важным для диагностики гломерулонефрита считается выявление признаков иммунного воспаления в клубочках, которое документируется наличием пролиферации и экссудации. При остром гломерулонефрите – в экссудате лейкоциты, при хроническом – моноциты/макрофаги. Важнейшим являются иммуногистохимические находки.

Но...

2. Проллиферация мезангиальных клеток не является исключительно отражением воспаления, она может возникать при ишемии, как следствие стимуляции ЮГА и т.д. Базальная мембрана во всех случаях выявляет ту или иную форму деструкции и также может быть как при воспалении, так и при других формах воздействия.

3. Форма гломерулонефрита определяется по возможным сочетаниям повреждения клеток мезангия и базальной мембраны. Эти характеристики отражают лишь «договорной» характер медицины. Подобный «договорной» подход принят во всех областях медицины, однако в разбираемых нами случаях он не вполне логичен и входит в противоречие с накопленными в последние годы данными.

Не кажется ли Вам, Читатель, что пора уже снять шоры с глаз и подумать самому, насколько истинны наши истины?

Необходимость пересмотра имеющихся представлений возникла не на ровном месте. Конечно, каждый вдумчивый клиницист видел вопиющие несовпадения реальных проявлений и ожидаемых «по правилам». Но последние 10–15 лет прошли

под флагом наступления генетики. Мы очень многое узнали, и целый ряд патологических изменений видится нам в новом свете. Попробуем предложить некоторые объяснения наблюдаемым нами процессам.

Первое, на чем мы хотели бы остановиться, это различия морфологических изменений капилляров при нефропатиях. Возможно, что многочисленные структурные составляющие клубочковых капилляров имеют различную трофическую и моторную регуляцию. В такую регуляцию должны быть включены разные, но родственные по «духу» гены. Различия повреждения генов, участвующих в регуляции той или иной функции капилляров, объясняет различия как функциональных, так и стоящих за ними структурных изменений.

Другой вопрос: почему при острых заболеваниях патологический процесс заканчивается выздоровлением (или гибелью больного), а при хронических – всегда прогрессирует? Ведь патологически задействованы всегда одни и те же механизмы. Поясним мысль. И при остром гломерулонефрите, и при хроническом поражаются одни и те же структуры, системы – иммунная, гемореологическая и др., тот же ЮГА, система эндотелинов. Но в случае острого гломерулонефрита они проявляют свою активность (или подавленность) только на период болезни, а затем восстанавливают нормальную функцию. При хроническом гломерулонефрите эти же системы сохраняют свою дефектность постоянно, лишь меняясь от обострения к ремиссии. Происходить, на наш взгляд, такое может только при условии исходной генетически обусловленной дефектности систем, включенных в орбиту регуляции функции того или иного органа. Если и эта гипотеза верна, то тогда объяснимы многие противоречия в учении о нефропатиях.

Итак, имеется группа лиц с полигенным дефектом систем регуляции деятельности почек и сопредельных систем. При значительной выраженности (степени) данных генетических расстройств заболевание, ими детерминированное, может возникнуть произвольно, чаще уже в детском возрасте, возможно в отсутствие даже какого-либо фактора риска. При малой выраженности, если больной пройдет между Сциллой и Харибдой, заболевание может вообще не возникнуть. Если же пройти не удалось, и этиологический фактор или, как мы предлагаем его называть, фактор риска зацепит больного, то предрасположенность реализуется, и запускаются механизмы хронического патологического процесса. Устранение данного фактора риска может повлечь за собой ремиссию, сколь

угодно долгую, но только ремиссию, а не излечение. А поскольку генетический дефект продолжает «работать» и в период ремиссии, какое-то время спустя выявляется недостаточность органа, и мы разводим руками: все было так мило, так прекрасно, а у больного уже ХПН! Чаше других болезней это прослеживается у больных заболеваниями печени. После манифестации гепатита проходит 10–15 лет благополучия, и вдруг, как снег на голову, – тяжелый запущенный цирроз.

Когда начался вал открытий в генетике и появились первые данные о конкретных дефектных генах, мы все надеялись, что получим абсолютный диагностический критерий. На примере артериальной гипертензии почти так и получилось. Но чем больше с этим разбирались, тем явственнее наша радость стала походить на шагреновую кожу. Не всегда подтверждается существующими методами исследования отчетливый дефект гена. Но, может быть, не там ищем. Может быть, имеет значение совокупность незначительных повреждений ряда генов, в результате которой и становится уязвимой та или иная система регуляции. Эта уязвимость лишает систему привычной для здорового организма (органа) прочности и достаточно даже «малого» второго удара, чтобы реализовался хронический патологический процесс.

Всегда найдется резонер. Если не удастся найти столь четкой связи, то, может быть, этой связи и нет вовсе? Прожили же мы всю жизнь, вплоть до развитого социализма, без генетики. Но как тогда объяснить повторяемость не только самой болезни, но и ее формы в семьях? Нет, без генетических нарушений здесь не обходится.

Следующий вопрос, на который нужно дать ответ, – что же определяет нозологию, если принятые критерии лишены специфичности и, следовательно, не могут характеризовать уникальность болезни, т.е. ее нозологичность.

Итак, попробуем разобраться с принципом (определением) нозологичности (или нозологической единицы). «Нозологической формой называют определенную болезнь, выделенную на основании установленных этиологии и патогенеза и/или характерной клинко-морфологической картины, это единица номенклатуры и классификации болезней» (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1988, т. 1, с. 14,8). Но этиология большинства из более чем 20 тыс. нозологических форм неизвестна. Этиология явно уступает патогенезу, который не столько выделяет нозологические формы, сколько объединяет их в группы болезней. Основой выделения нозологической формы в подавляющем большинстве случаев становится характерная кли-

нико-морфологическая картина (подчеркнуто мною, – **Б.Ш.**). При этом важно отметить, что последний критерий предусматривает не только своеобразие клинических симптомов и синдромов, присущих данному заболеванию, но и локализацию, и характер патологического процесса [18].

Трудно согласиться с таким подходом. Морфологические критерии зависят от уровня (глубины) исследования. Макро- и микроскопический уровни выявляют много общих для разных болезней, возможно приспособительных, структурных изменений. Более глубокий уровень – субклеточный – дает слишком мало понимания. В клетке возможность найти специфические для конкретной нозологии изменения весьма мала. Нельзя утверждать, что их нет никогда. Более того, наверное, внутри клетки, внутри ядра можно найти более чем достаточно изменений для установления диагноза. Но, думаю, что не это имел в виду В.В. Серов. Что же касается клинических проявлений, то неспецифичность последних настолько очевидна, что и говорить не о чем. Все клинические проявления сведены в синдромы, которые, по всеобщему признанию, имеют «наднозологический уровень». Кстати, в статье В.В.Серова имеется прекрасное подтверждение уже высказанной мысли о том, что клиническая картина – наиболее неудачная составляющая сущности нозологической формы (единицы). Развивающаяся прогрессирующая почечная недостаточность – удел всех диффузных нефропатий.

Далее, для установления нозологической единицы (формы), на наш взгляд, нужно определяться по каждому этапу характеристики патологического процесса. Итак, болезнь как нозологическая форма. Нам очень импонирует точка зрения Д.С. Саркисова и соавт. [19]: «Вполне оправданно опираться на нозологическую форму как основу диагноза. Под отдельной нозологической формой следует понимать «болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этиологией), механизмами развития (патогенезом) и клинко-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающимися ее от всех других».

Вернемся к проблеме этиологии. Если рассматривать этиологию как причину болезни, а иначе ее никто и не рассматривает, то сколько их (причин) может быть для одной нозологии? Вопрос риторический, положение о полиэтиологичности никто не снимал. Применительно к гепатитам В.В.Серов говорит о 5 видах вирусных гепатитов (А, В, С, D, F), и при этом каждый вид рассматривает как самостоятельное заболевание (подчеркнуто мною, – **Б.Ш.**). Значит, все-таки одна нозологическая фор-

ма = одна причина. А дальше нечто непонятное. Читаем: «... недоучет характера (сущности) процесса при выделении нозологической формы и группы болезней ведет к созданию неверных по существу, а значит, и неприемлемых классификационных схем, чем, к сожалению, грешат и эксперты ВОЗ». Эксперты ВОЗ пусть обижаются сами, но мне непонятно, что имеется в виду, когда В.В. Серов говорит «характере, сущности». Эта часть нераскрыта. Если под сущностью понимать, как явствует из текста, воспалительную пролиферативную реакцию, то этого, на наш взгляд, недостаточно. Сущность – «внутреннее содержание предмета, выражающееся в единстве всех его многообразных свойств и отношений» (Большой энциклопедический словарь). И все-таки, начало этого единства – этиология. Так определение понятия «нозология» у всех начинается с этиологии.

Снова вернемся к термину «полиэтиологичность». Даже если данный термин имеет право на существование, то все равно должно быть ранжирование всех причин. Их не может быть много и одинаково равноценных. И если для инфекционного заболевания конкретный (единственный) возбудитель – явление обычное, то для неинфекционного (в прямом смысле этого слова) множество (как для гломерулонефрита) – это уже перебор. Мысль ясна. Нужно искать единственную причину. Когда говорят о гломерулонефрите как об иммунопатологии, все принимают вторичность иммунных реакций. Важно наличие антигена как триггера иммунной реакции. А сам антиген может быть и инфекционным, и неинфекционным.

Подход к нефропатиям (гломерулопатиям) как иммунным болезням не объясняет судьбы человека. Почему в одном случае возникает мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, в другом – мезангиокапиллярный? Если искать ответ на этот вопрос в сфере этиологии, то попадем просто в темный лес. Для большинства нефропатий возбудителем (этиологией) являются микробы-комменсалы, т.е. наши сожители, постоянно присутствующие в организме и прекрасно с ним уживающиеся. Когда данный вопрос обсуждается в аудитории, обычно говорят все о той же полиэтиологичности. Лучший ответ нашим оппонентам дал Д.С.Саркисов [19]: «Причиной болезни следует считать фактор, без которого она не может возникнуть ни при каких условиях. Так, в отсутствие микроорганизмов не могут развиваться «соответствующие» каждому из них инфекционные болезни, как бы тяжелы ни были окружающие условия, и какими бы особенностями ни отличалась реактивность организма. То же касается различного рода травм (ожог, электро-

травма и др.). Основная причина болезни могла воздействовать на организм в далеком прошлом, но однажды вызванные ею изменения в биологической системе передаются из поколения в поколение, и каждый новый индивидуум оказывается больным по существу уже независимо от этой причины. Так бывает при наследственных болезнях, при которых в качестве главного этиологического фактора выступает непрерывно функционирующий мутантный ген (гемофилия и др.), появившийся когда-то в прошлом под влиянием того или иного патогенного фактора».

Естественно, «гена гломерулонефрита» пока не нашли, но стабильно открываемые «плохие» гены, ответственные за те или иные патологические процессы при нефропатиях, подводят нас к мысли, что все заболевания почек первично не иммуно-, а генетически обусловлены. Кстати, интуитивно эту мысль задолго до нас высказал Я.Л.Рапопорт: «нередко понятию «аутоантитело» автоматически придается смысл «причина болезни», несмотря на ряд противоречий в попытках обосновать эти взгляды и сомнительность доказательств. Если иммунопатология и играет какую-то роль в патогенезе болезней человека, то главным образом как вторичное наслоение, включающееся в патогенетическую цепь. Однако раскрытие и доказательства такой роли требуют дальнейших убедительных исследований, дифференцированных для каждой болезни». Применительно к теории гломерулонефритов мы эту мысль высказывали более 20 лет назад.

Итак, повторимся, главная причина болезни – это тот фактор, наличие которого определяет возможность возникновения данного конкретного заболевания, отсутствие – исключает таковую (любое другое заболевание при этом может иметь место). В какой мере генетический фактор отвечает требованиям такого «единственного» причинного? Хорошо все выстраивается для моногенных болезней. Там все просто: один ген – одна болезнь. Гломерулонефрит, естественно, не из этих болезней. Полигенных заболеваний много, гораздо больше, чем моногенных.

А что же делать с прописными этиологическими факторами – разными бактериями, вирусами, свинцом, органическими растворителями, лекарствами и прочими, и прочими? Вопрос очень непростой. Отказаться от привычных понятий? Куда поместить инфекцию? Ведь кроме как на этиологию, она ни на что «не тянет». Сколько было разговоров о лекарственных нефритах! И почему-то не обсуждалась проблема избранности тех, кого эти лекарства наказывали гломерулонефритом. Все очень неоднозначно. Мы просто привыкли к мыс-

ли о том, что инфекция, лекарства и т.д. запускают иммунную реакцию. И все так безмятежно складывается. Но почему гломерулонефриты разные? Никто не дал удовлетворительного объяснения. А вот если главный виновник — ген или, скорее, гены, тогда разные формы гломерулонефрита можно объяснить разными сочетаниями экспрессированных дефектных генов. Это, естественно, гипотеза, но она лучше вписывается в происходящее, нежели традиционные взгляды.

Вернемся еще раз к так называемым «этиологическим факторам». Нельзя не заметить того, что ни один из них не проявил своего четкого пристрастия к той или иной конкретной форме гломерулонефрита. Ну не вписываются они в ранг причины! Если же этиологии придать статус факторов риска, по аналогии с гипертонической или ишемической болезнями, разве не встанет все на место?

В уже упомянутой статье В.В.Серова [18] обсуждается проблема «второй болезни»: «... вторая болезнь — вторая нозологическая форма, рождающаяся в течение или в связи с первой и освобождающаяся в дальнейшем от ее влияния. В терапевтической клинике это, к примеру, вторичный (АА) амилоидоз, развившийся спустя многие годы после перенесенного туберкулеза; прогрессирующая почечная недостаточность становится главным проявлением такой второй болезни. В хирургической клинике — это послеоперационные «осложнения», связанные порой не столько с погрешностями операции, сколько с особенностями индивидуальной тканевой реакции на вмешательство, например, спаечная болезнь после невинной аппендэктомии или даже лапаротомии».

При таком подходе к проблеме есть ряд открытых вопросов. «Осложнения» хирургического вмешательства, по-видимому, можно рассматривать как острое заболевание. В то же время В.В.Серов говорит об определенной предрасположенности к подобным осложнениям (особенности индивидуальной тканевой реакции). В таком случае операцию можно рассматривать как фактор риска реализации скрытого генетического дефекта. Но подобное утверждение требует доказательства такого дефекта. Без этих уточнений говорить о сущности осложнения очень трудно. Другая ситуация, на наш взгляд, проще.

Вряд ли стоит рассматривать туберкулез как этиологию амилоидоза. Сейчас мы стоим на пути последовательного утверждения генетической природы амилоидоза. В отношении семейного амилоидоза данный вопрос решен, его генетическая природа установлена. Выяснилось, что он является результатом мутации в гене, ответственном за

синтез молекулы транстиретина. Но это не единственная форма амилоидоза, при которой нарушен обмен транстиретина. Сам В.В.Серов пишет об этом [20] в статье о старческом амилоидозе. Может быть, и вторичные формы амилоидоза тоже связаны с тем же мутантным белком? Время покажет.

Очень серьезен вопрос о дроблении нозологических форм и понятии «нозологические группы заболеваний». Действительно, очень много близких заболеваний, различимых только при тонких серологических исследованиях. Или, как это имеет место в нефрологии, при тонких морфологических исследованиях биоптата почек (болезнь плотных депозитов и др.). Число таких нозологических форм будет расти по мере совершенствования технологий в медицине. Не проще ли пойти по предложенному нами пути? Еще раз повторим.

За основу выделения нозологической формы хронического заболевания берется единичный или множественный генетический дефект. Принятый до сих пор «этиологический фактор» (речь идет о неинфекционных заболеваниях) рассматривать как второй удар или как фактор риска. Включение последнего запускает патологический процесс, сохраняющий присущие ему (но не только ему) пато- и морфогенез. Клиническая картина в своей вариации в сочетании с особенностями морфологической картины может создавать варианты (типы, формы) этой нозологической формы. Последняя является базисным понятием и не должна, на наш взгляд, быть частью группового понятия однородных болезней. Применительно к нефрологии речь может идти о едином заболевании — *гломерулонефрите*. Вопрос о выделении второй нозологической группы — гломерулопатий — может решаться при детальном рассмотрении их составляющих.

Если мы можем считать себя пионерами в поиске новых закономерностей, то только в нашей стране. Мы уже упоминали предложение ВОЗ перейти от нозологической к синдромальной диагностике. Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation — NKF) пошел дальше. Наверное, сотрудники Фонда прочли наши мысли об относительности всех критериев конкретных форм нефропатий и предложили новый подход к решению проблемы структуризации заболеваний почек. В результате работы большой группы экспертов было принято определение понятия хронической болезни почек (ХБП — chronic kidney disease — CKD). ХБП была определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [21].

Очевидно, что, как было показано в настоящей статье, логика рассуждений вела к необходимости признания обобщенного понятия. Тем не менее, остановимся на узких местах этой концепции. Первое, что режет слух, – это объединение в одну группу разных по происхождению и природе заболеваний. Второе – в само определение заложен очень аморфный критерий – 3 месяца. Природа нефропатий такова, что вполне возможна первая клиническая манифестация в далеко зашедшей стадии почечной недостаточности. Далее, для больного, длительное время наблюдающегося у нефролога с конкретным нозологическим диагнозом, переход на стадию почечной недостаточности знаменует установление нового диагноза. Предложенные для такого случая формулировки с переводом ранее основного заболевания на второй уровень, режет слух. Но... ко всему можно привыкнуть.

Признаем, что реальная медицина пока еще беспомощна. Отдельные успехи только подчеркивают эту беспомощность. На наш взгляд, вся мировая медицина испытывает неудовлетворенность, иначе «они» не стали бы бить тревогу. И признаем, что наши усилия по эффективному лечению нефрологических больных начинаются на этапе снижения почек. Насколько плохо мы лечим сами гломерулонефриты, настолько успешно справляемся с почечной недостаточностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Atkins R. Гломерулонефрит. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): www.dialysis.ru/magazine/2000_4/iiisemin/gn.php
2. Шулутоко БИ. *Патология почек*. Медицина, Л., 1983; 296
3. Серов ВВ. Эволюция понятия «гломерулонефрит». *Клин мед* 2000; 78(9): 5–7
4. Bohle A, Gartner H, Laberke H, Kruck F. *The kidney. Structure and function*. Schattauer, N.Y., 1989; 604
5. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП, Гасанов АБ и др. О дроблении некоторых морфологических форм гломерулонефрита. *Арх Патол* 1999; 61(5): 40–46
6. Рябов СИ. *Нефрология (руководство для врачей)*. СпецЛит, СПб., 2000; 672
7. Иванов АА, Гладских ОП, Богомазова СЮ и др. Роль фактора некроза опухоли α в результате внеклеточного матрикса и пролиферации мезангиальных клеток при нефротоксическом нефрите. *Арх Патол* 1999; 61(6): 27–30
8. Kimura M, Nagase V, Hishida A, Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. *Am J Path* 1987; 127: 149–156
9. Seljelid R Effector functions of macrophages. *Acta Med Scand* 1987; [Suppl 715]: 131–138
10. Hale GM, Howarth GS, Aarons I et al. Quantitation of glomerular angiotensin IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1989; 32: 5–9
11. Brenner BM. Why kidneys fail. *Jap J Nephrol* 1988; 30: 445–447
12. Zucchelli P, Zuccala A. Hypertension and renal dysfunction. [Review]. *Current Opin Nephrol Hypertns* 1996; 5: 97–101
13. Перов ЮЛ. *Функциональная морфология почки при экспериментальных артериальных гипертензиях*. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 1981
14. Paczek L, Teschner M, Schaefer R et al. Proteinase activity in isolated glomeruli of Goldblatt hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens [A]* 1991; 13: 339–356
15. Шулутоко БИ, Будай АП. Иммунологические аспекты артериальных гипертензий. *Тер арх* 1987; 59(4): 125–128
16. Шулутоко БИ. *Вторичные нефропатии*. Медицина, Л., 1987; 208
17. Тареева ИЕ. Гломерулонефриты: клиника, лечение. *Русский мед журнал* 2000; 8(3): 121–124
18. Серов ВВ. О содержании основных клинических понятий – синдром, нозологическая форма, групповое понятие болезней. *Арх Патол* 1996; 58(3): 6–9
19. Саркисов ДС, Пальцев МА, Хитров НК. *Общая патология человека*. Медицина, М., 1997; 608
20. Серов ВВ. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до наших дней. *Арх Патол* 1999; 61(6): 23–27
21. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266

Поступила в редакцию 03.06.2005 г.