

Почки

Клинические проявления болезней почек 1030

Гломерулярные болезни 1031

- Клинические проявления 1032
- Гистологические нарушения 1033
- Патогенез гломерулярных повреждений 1035
- Механизмы прогрессирования
гломерулярных повреждений 1041
- Нефритический синдром 1042
- Быстропрогрессирующий
гломерулонефрит 1045
- Нефротический синдром 1047
- Изолированные нарушения
мочевыводящей системы 1056
- Хронический гломерулонефрит 1058
- Гломерулярные болезни, ассоциированные
с системными заболеваниями 1059

Тубулоинтерстициальные болезни 1061

- Острое повреждение почек 1062
- Тубулоинтерстициальный нефрит 1065

Сосудистые болезни почек 1076

- Доброкачественный нефросклероз 1076

- Злокачественный нефросклероз 1077
- Стеноз почечной артерии 1078
- Тромботическая микроангиопатия 1079
- Другие сосудистые нарушения 1081

Врожденные аномалии 1082

Кистозная болезнь почек 1083

- Мультикистозная дисплазия почек 1083
- Поликистозная болезнь почек
(взрослый тип) 1085
- Поликистозная болезнь почек
(детский тип) 1087
- Медуллярная болезнь почек 1087
- Приобретенная кистозная болезнь почек,
ассоциированная с диализом 1088
- Простая киста почек 1089

Обструкция мочевыводящих путей 1089

Уролитиаз 1090

Опухоли почек 1092

- Доброкачественные опухоли 1092
- Злокачественные опухоли 1092

Что есть человек, если не «своеобразная машина, сконструированная для хитроумного превращения красного вина Шираза в мочу»? Так говорил рассказчик в книге Исака Динесена¹ «Семь готических историй» [1]. Фактически почки человека ежедневно фильтруют более 1700 л крови, вырабатывая ≈ 1 л концентрированной жидкости специфического состава, называемой *мочой*. Почки экскретируют множество продуктов метаболизма, точно регулируют содержание воды и солей в организме, поддерживают баланс плазмы и работают в качестве эндокринных органов, секретирова эритропоэтин, ренин и простагландины. Физиологические механизмы, осуществляющие перечисленные функции, обуславливают особенности строения органа.

Болезни почек занимают значительную часть в структуре заболеваемости и, к счастью, меньшую — в структуре смертности. Так, в США ежегодно от болезней почек умирают ≈ 45 тыс. человек, от заболеваний сердечно-сосудистой системы — ≈ 650 тыс., от опухолей — 560 тыс., от нарушения мозгового кровообращения — 145 тыс. человек [2]. Однако показатели, касающиеся болезней почек, нельзя оставлять без внимания. Каждый год у миллионов людей обнаруживают нефатальные болезни почек, наиболее распространенными из которых являются инфекции мочевыводящих путей, камни в почках и обструктивные заболевания. В США 20% женщин хотя бы 1 раз в жизни имели инфекцию мочевыводящих путей или почек, а 5% — страдают уролитиазом (см. далее).

Современные методы лечения, особенно диализ и трансплантация почек, позволяют продлить жизнь пациентам, еще недавно умиравшим от почечной недостаточности. Стоит отметить, что пациенты даже с начальными признаками болезней почек подвержены высокому риску развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для упрощения изучения болезни почек можно разделить на 4 группы в зависимости от повреждения морфологических компонентов почек: клубочков, канальцев, интерстиция и кровеносных сосудов. Такое традиционное разделение весьма удобно, т.к. на ранних стадиях симптомы разных болезней, как правило, различаются. Кроме того, некоторые структуры особенно чувствительны к определенным типам повреждений. Например, большинство гломерулярных болезней имеют иммунную природу, в то время как интерстициальные и тубулярные повреждения чаще обусловлены токсичными или инфекционными агентами. Некоторые агенты могут поражать несколько структур.

Анатомическая и функциональная взаимосвязь разных компонентов почки часто приводит к их вторичному повреждению. Например, заболевания кровеносных сосудов неизбежно затрагивают все структуры, зависящие от кровотока в пораженном бассейне. Тяжелые повреждения клубочков приводят к нарушению циркуляции в системе перитубулярных сосудов и, соответственно, к токсическому повреждению канальцев.

И наоборот, повреждение канальцев при повышенном внутриклубочковом давлении усугубляет повреждения клубочков.

Таким образом, независимо от первопричины все болезни почек приводят к повреждению всех 4 групп компонентов, что наблюдается в терминальной стадии хронической болезни почек.

Почки обладают большим функциональным резервом, т.е. значительные повреждения почек могут присутствовать задолго до проявлений функциональных нарушений. В связи с этим в клинической практике крайне важно заметить ранние признаки и симптомы поражения почек.

Клинические проявления болезней почек

Клинические проявления болезней почек можно объединить в достаточно четко очерченные синдромы. Некоторые из них специфичны для гломерулярных повреждений, другие проявляются при повреждении любого морфологического компонента почки. Перед тем как перейти к описанию синдромов, следует пояснить некоторые термины.

Азотемия — биохимическое нарушение, характеризующееся повышением в крови уровней мочевины и креатинина, обусловленным преимущественно снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Азотемия — следствие множества болезней почек, но может наблюдаться и при экстраренальных поражениях. *Преренальная азотемия* возникает при гипоперфузии почек (например, вследствие кровотечения, шока, уменьшения объема циркулирующей крови, ХСН), из-за чего снижается функция почек без поражения паренхимы. *Постренальная азотемия* наблюдается при обструкции мочевыводящих путей. Восстановление оттока мочи обеспечивает и восстановление азотистого баланса.

Сочетание азотемии с некоторыми клиническими признаками, симптомами и биохимическими нарушениями называют *уремией*. Уремия характеризуется не только нарушением экскреторной функции почек, но и метаболическими и эндокринными изменениями, обусловленными поражением почек. При уремии часто вторично поражается ЖКТ (*уремический гастроэнтерит*), периферическая нервная система (*периферическая нейропатия*), сердце (*уремический фибринозный перикардит*).

Кратко опишем клинические проявления болезней почек:

- *нефритический синдром* является следствием повреждения клубочков и характеризуется острым началом, макрогематурией, слабой или умеренной протеинурией и гипертензией. Данный синдром является классическим проявлением острого постстрептококкового гломерулонефрита;
- *быстро прогрессирующий гломерулонефрит* (БПГН) (*гломерулонефрит с полулуниями*) характеризуется нефритическим синдромом с быстрым (в

¹ Псевдоним датской писательницы Карен Бликсен. — Прим. научн. ред. перев.

течение нескольких часов или дней) снижением СКФ;

- *нефротический синдром* также является следствием повреждения клубочков и характеризуется выраженной протеинурией (более 3,5 мг/сут), гипоальбуминемией, значительными отеками, гиперлипидемией и липидурией (наличием липидов в моче);
- *бессимптомная гематурия или протеинурия* либо их комбинация, как правило, наблюдается при незначительном повреждении клубочков;
- *острая почечная недостаточность* проявляется олигурией или анурией и последующей азотемией. Причиной могут быть повреждения клубочков и интерстиция, а также сосудистые нарушения или острые повреждения канальцев;
- *хроническая почечная недостаточность* характеризуется длительной уреимией и является исходом всех хронических паренхиматозных болезней почек;
- *поражение канальцев* проявляется полиурией, никтурией и электролитными нарушениями (например, метаболическим ацидозом). Подобные поражения являются результатом заболеваний, которые или непосредственно поражают канальцы (как при медуллярной кистозной болезни), или нарушают специфические функции канальцев. Функциональные нарушения могут быть врожденными (семейный нефрогенный диабет, цистинурия, почечный ацидоз канальцев) или приобретенными (свинцовая нефропатия);
- *инфекции мочевыводящих путей* проявляются бактерией или пиурией. Инфекции могут быть симптомными либо бессимптомными и поражать почки (пиелонефрит) или мочевого пузыря (цистит);
- *нефролитиаз* (образование камней в почках) проявляется сильными спазматическими болями (почечная колика) и гематурией, часто рецидивирует;
- *обструкция мочевыводящих путей и опухоли почек* имеют различные клинические проявления, определяющиеся особенностями локализации и природой поражения.

Почечная недостаточность. *Острая почечная недостаточность* — это быстрое и часто обратимое ухудшение функции почек. Острая почечная недостаточность часто сопровождается острым повреждением почек (см. далее). В данном разделе обсудим хроническую почечную недостаточность, являющуюся результатом различных заболеваний почек и причиной большинства летальных исходов.

Изменение функции почек от нормы до *хронической почечной недостаточности* происходит в течение 4 последовательных стадий (хотя есть исключения):

1. *Снижение почечного резерва* (СКФ \approx 50%). Показатели в сыворотке крови уровней мочевины и креатинина остаются в пределах нормы, клинические симптомы отсутствуют, однако велика ве-

роятность развития азотемии с дополнительным воздействием на почки.

2. *Почечная недостаточность* (СКФ от 20 до 50%). Развивается азотемия, часто сопровождаемая гипертензией и анемией. Из-за снижения способности почек концентрировать мочу (*гипостенурии*) возможно развитие полиурии и никтурии. Острое воздействие (например, нефротоксинами) может индуцировать стремительное развитие уремии.
3. *Хроническая почечная недостаточность* (СКФ < 20–25%). Почки не регулируют объем и солевой состав мочи, у пациента развиваются отеки, метаболический ацидоз, гиперкалиемия. Может развиваться выраженная уремия с сопутствующими неврологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными осложнениями.
4. *Терминальная стадия хронической болезни почек* (СКФ < 5%).

Подробное описание патофизиологии хронической почечной недостаточности не является целью этой книги и хорошо представлено в специализированной литературе. В современных клинических классификациях хронических болезней почек учтены особенности формирования групп в клинических исследованиях.

В табл. 20.1 перечислены основные изменения, происходящие в органах и системах при хронической почечной недостаточности.

Гломерулярные болезни

Гломерулярные болезни — одна из основных проблем нефрологии, а хронический гломерулонефрит — наиболее распространенная причина хронической почечной недостаточности. Повреждение клубочков обусловлено множеством факторов и сопутствует многим системным болезням. Патология клубочков часто сопровождается системными аутоиммунными заболеваниями (например, СКВ), сосудистые нарушения (например, гипертензия), метаболические расстройства (например, сахарный диабет) и некоторые врожденные заболевания (например, болезнь Фабри). Для обозначения этой группы заболеваний используют термин «вторичный гломерулонефрит», чтобы отличить их от первичного гломерулонефрита, при котором почки либо единственный, либо преимущественно пораженный орган, и от первичной гломерулопатии, при которой отсутствует воспалительный инфильтрат. Несмотря на различия в терминологии, клинические и морфологические проявления первичных и вторичных гломерулонефритов могут быть одинаковы.

В данном разделе подробно описаны первичные гломерулонефриты, а в соответствующих разделах кратко охарактеризованы вторичные гломерулонефриты. В табл. 20.2 приведены наиболее распространенные формы гломерулонефритов, клинические и морфологические характеристики которых достаточно хорошо изучены.

ТАБЛИЦА 20.1 Основные системные проявления хронической болезни почек**Состояние водно-солевого баланса и электролитного обмена**

Дегидратация
Отек
Гиперкалиемия
Метаболический ацидоз

Уровень фосфата кальция и состояние костной ткани

Гиперфосфатемия
Гипокальциемия
Вторичный гиперпаратиреоз
Почечная остеодистрофия

Гематологические проявления

Анемия
Геморрагия

Сердечно-легочные проявления

Гипертензия
Сердечная недостаточность
Кардиомиопатия
Отек легких
Уремический перикардит

Гастроэнтерологические проявления

Тошнота и рвота
Кровотечения
Эзофагит, гастрит, колит

Нейромышечные проявления

Миопатия
Периферическая нейропатия
Энцефалопатия

Кожные проявления

Изменение цвета пота
Дерматит
Зуд

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления гломерулярных болезней можно объединить в 5 крупных гломерулярных синдромов (табл. 20.3). Поскольку повреждения клубочков часто связаны с системными заболеваниями (сахарным диабетом, амилоидозом, СКВ, васкулитами), необходимо исключать их у каждого пациента с нарушениями функции клубочков.

Многие клинические проявления обусловлены нарушением конкретных морфологических компонентов клубочка, в связи с чем приводим ключевые анатомические структуры, повреждаемые при заболеваниях. Клубочек состоит из анастомозирующей сети капилляров, выстланных фенестрированным эндотелием, окруженным двумя слоями эпителия (рис. 20.1). Висцеральный слой эпителия является частью стенки капилляров, он отделен от эндотелия базальной мембраной. Parietalный слой эпителия, расположенный на капсуле Боумена, выстилает мочевое пространство, в которое собирается первичная моча.

ТАБЛИЦА 20.2 Гломерулярные болезни**Первичные гломерулонефриты**

Острый пролиферативный гломерулонефрит (постинфекционный и др.)
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит
Мембранозная нефропатия
Болезнь минимальных изменений
Фокальный сегментарный гломерулосклероз
Мембранопротеративный гломерулонефрит
Нефропатия IgA
Хронический гломерулонефрит

Системные заболевания с вовлечением клубочков

Системная красная волчанка
Сахарный диабет
Амилоидоз
Синдром Гудпасчера
Микроскопический полиартериит/полиангиит
Гранулематоз Вегенера
Пурпура Шенлейна–Геноха
Бактериальный эндокардит

Наследственные заболевания

Синдром Альпорта
Болезнь тонких базальных мембран
Болезнь Фабри

Ig — иммуноглобулин.

Стенка капилляра клубочка представляет собой фильтрационную мембрану и имеет следующую структуру (рис. 20.2) [3, 4]:

- тонкий фенестрированный слой *эндотелиальных клеток*, каждая фенестра имеет размер 70–100 нм в диаметре;
- *базальная мембрана клубочка* (БМК) состоит из толстого центрального электронно-плотного слоя (плотной пластинки) и более тонкого электронно-прозрачного слоя (наружной рыхлой пластинки и внутренней рыхлой пластинки). БМК содержит коллаген (преимущественно типа IV), ламинин, полианионовые протеогликаны (в основном гепарансульфат), фибронектин, энтактин и другие гликопротеины. Коллаген типа IV формирует каркас, объединяющий другие гликопротеины. Строительным блоком (мономером) этой сети является трехспиральная молекула, состоящая из трех α -цепей в разной комбинации (от α_1 до α_6 или от COL4A1 до COL4A6), большинство представлено α_1 , α_2 , α_1 [3, 5]. Каждая молекула содержит домен 7S на N-конце, трехспиральный домен в центре и глобулярный неколлагеновый домен (NC1) на C-конце. Домен NC1 важен для формирования спирали и сборки коллагеновых мономеров в супраструктуры базальной мембраны. Гликопротеины (ламинин, энтактин) и протеогликаны (гепарансульфат, перлекан) соединяются с коллагеновыми супраструктурами. Эта биохимическая информация крайне важна для понимания гломерулярных болезней. Например, антигены домена NC1 яв-

ТАБЛИЦА 20.3 Гломерулярные синдромы

Синдром	Проявления
Нефритический синдром	Гематурия, азотемия, умеренная протеинурия, олигурия, отеки, гипертензия
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	Острый нефрит, протеинурия, острая почечная недостаточность
Нефротический синдром	Протеинурия > 3,5 мг/сут, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, липидурия
Хроническая почечная недостаточность	Азотемия → уремия, прогрессирующая месяцами и годами
Изолированные нарушения мочевыводящей системы	Клубочковая гематурия и/или субнефротическая протеинурия

ляются мишенью для антител при гломеруло-нефрите, индуцированном антителами к БМК, генетические нарушения α -цепей обуславливают некоторые формы наследственных нефритов, а содержание протеогликанов в БМК влияет на ее проницаемость;

- *висцеральные эпителиальные клетки*, называемые подоцитами, — клетки со сложной морфологией, которые имеют длинные переплетающиеся протоплазматические отростки, сцепленные с наружным слоем базальной мембраны. От отростков отходят *малые отростки* (педикулы), между которыми расположены *фильтрационные щели* шириной 20–30 нм, соединенные тонкой *щелевой диафрагмой* (см. рис. 20.2);
- сосудистое сплетение клубочка поддерживается *мезангиальными клетками*, расположенными между капиллярами в сети, которую формирует *мезангиальный матрикс* (см. рис. 20.1). Мезангиальные клетки выполняют сократительную и фагоцитарную функцию, способны к пролиферации, восстанавливают коллаген и матрикс, секретируют некоторые биоактивные медиаторы. По своим свойствам мезангиальные клетки наиболее близки к гладкомышечным клеткам сосудов и перицитам и играют важную роль при многих формах гломерулонефритов.

Основной характеристикой нормальной клубочковой фильтрации является высокая проницаемость для воды и малых молекул, т.к. фенестрированный эндотелий не пропускает крупные белки, например молекулы альбумина (размер \approx 3,6 нм, молекулярная масса 70 кДа) или более крупные. Это свойство *гломерулярного фильтрационного барьера* позволяет разделять молекулы белков в зависимости от их размера (чем крупнее, тем ниже проницаемость) и заряда (чем больше положительный заряд, тем выше проницаемость). Функционирование такого барьера обусловлено сложным строением стенок капилляра, коллагеновыми порами и заряженными элементами БМК, а также анионными частями, содержащимися в стенке, в т.ч. кислыми протеогликанами БМК и сиалогликопротеинами мембраны эпителиальных и эндотелиальных клеток (также называемыми *гликокаликсом*). Чувствительный к электрическому заряду гломерулярный фильтрационный барьер обеспечива-

ет почти полную абсорбцию альбумина из первичной мочи, т.к. альбумин при рН 4,5 является отрицательно заряженной молекулой.

Важная составляющая гломерулярного фильтрационного барьера — подоциты. Создаваемая ими щелевая диафрагма позволяет фильтровать белки в зависимости от их размера. Кроме того, подоциты синтезируют компоненты БМК. Избирательность гломерулярного фильтрационного барьера контролируют *белки щелевой диафрагмы*. На рис. 20.3 представлены три наиболее важных белка щелевой диафрагмы. *Нефрин* — трансмембранный белок с крупным внеклеточным Ig-подобным доменом. Молекулы нефрина расположены между малых отростков соседних подоцитов и димеризованы поперек щелевой диафрагмы (такое расположение молекул нефрина напоминает застезжку «молния»). В цитоплазме малых отростков подоцитов молекулы нефрина взаимодействуют с *подоцином* и *CD2-ассоциированным белком* (CD2AP) и в конечном счете с актиновыми филаментами цитоскелета. Количество выявляемых белков щелевой диафрагмы стремительно растет, расширяются знания об их расположении и взаимодействиях [6, 7].

Важное значение этих белков в регуляции проницаемости гломерулярного фильтрационного барьера подтверждается тем фактом, что мутации генов, кодирующих эти белки, приводят к развитию нефротического синдрома (см. далее). Эти знания заставили исследователей переоценить значение щелевой диафрагмы в функционировании гломерулярного фильтрационного барьера и ее вклада в потерю белков при некоторых патологических состояниях [8].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Различные виды гломерулонефритов характеризуются одной или несколькими базовыми тканевыми реакциями.

Гиперклеточность. Для некоторых *воспалительных заболеваний* характерно увеличение количества клеток в клубочке. Гиперклеточность может быть обусловлена одним или несколькими механизмами:

- *клеточной пролиферацией* мезангиальных или эндотелиальных клеток;
- *лейкоцитарной инфильтрацией* (нейтрофилами, моноцитами, реже лимфоцитами);

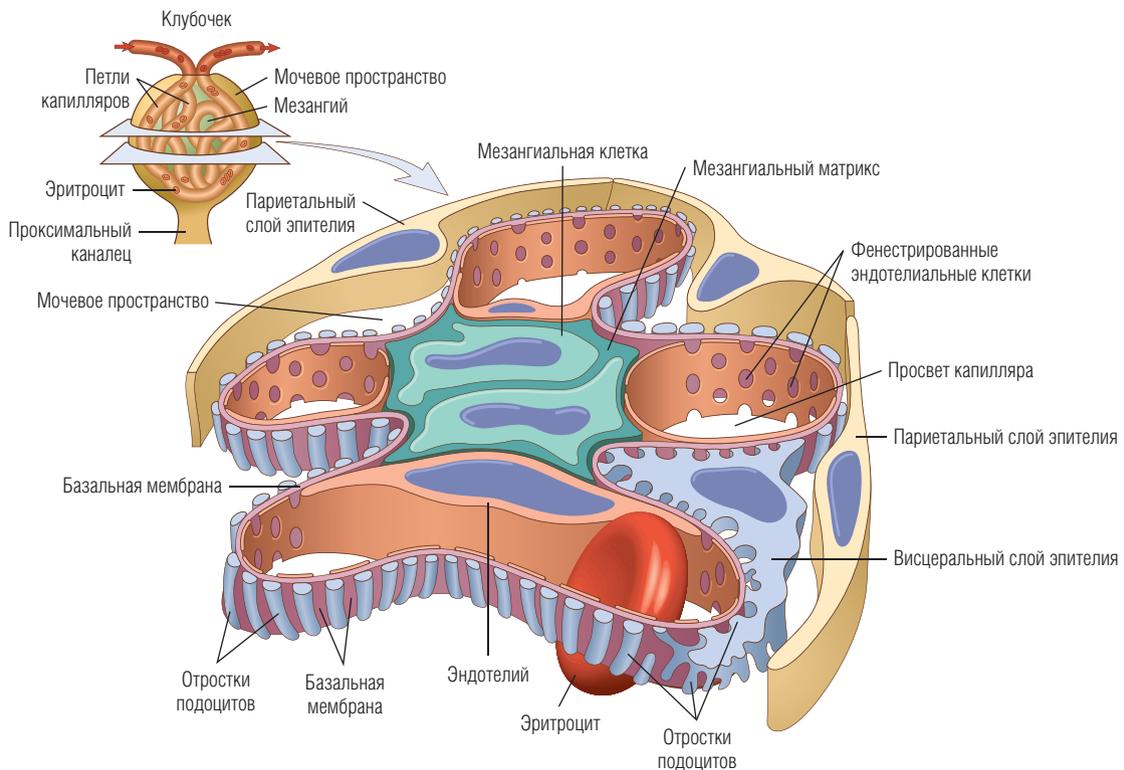
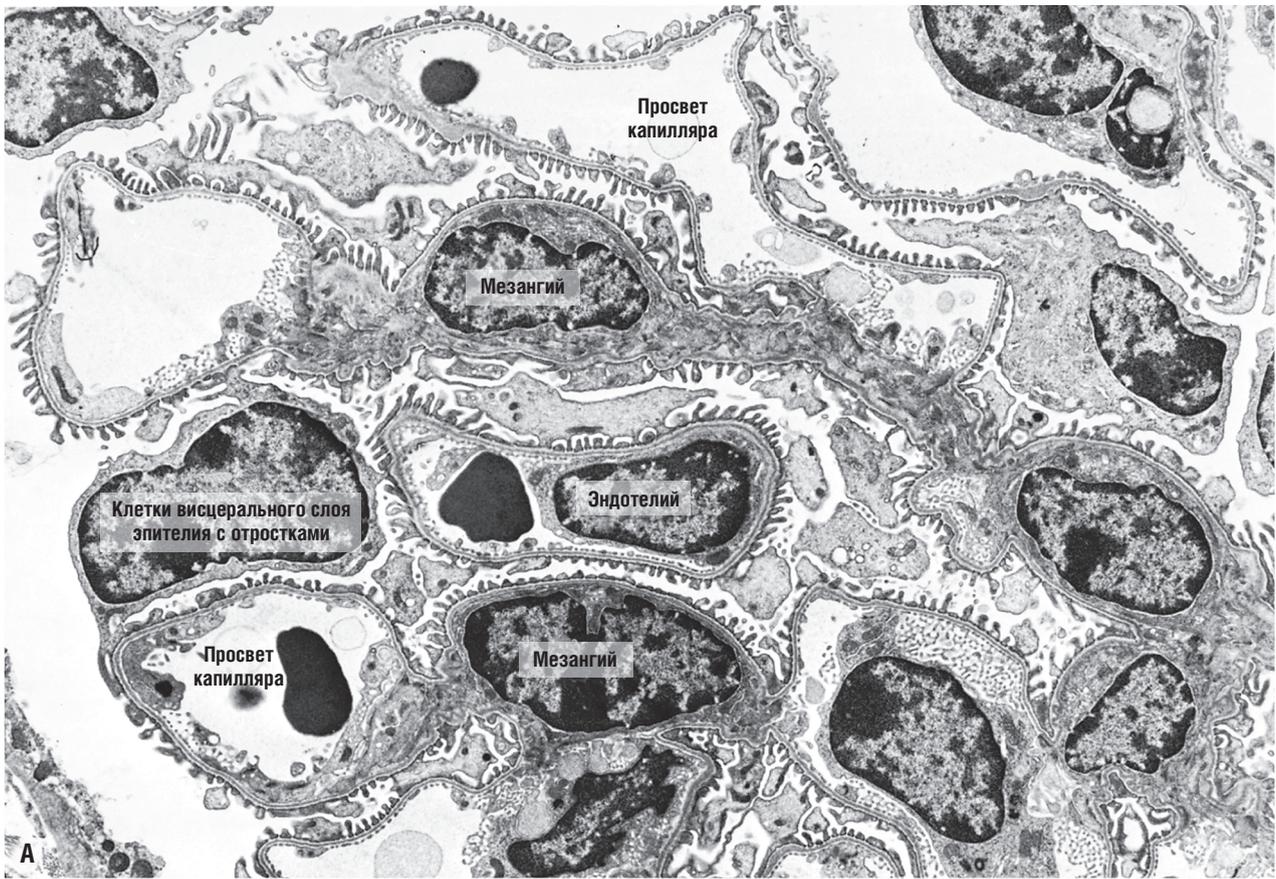


РИС. 20.1 (А) Электронная микрофотография клубочка при малом увеличении. (Б) Схематическое представление среза клубочка [предоставлено Dr. Vicki Kelley, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А].



РИС. 20.2 Структура фильтрационной мембраны стенки капилляра клубочка (снизу вверх): фенестрированный эндотелий, базальная мембрана и отростки подоцитов. Между отростками расположены фильтрационные щели (стрелки) и щелевая диафрагма. Базальная мембрана клубочка состоит из центральной плотной пластинки, расположенной между внутренней рыхлой пластинкой и наружной рыхлой пластинкой [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

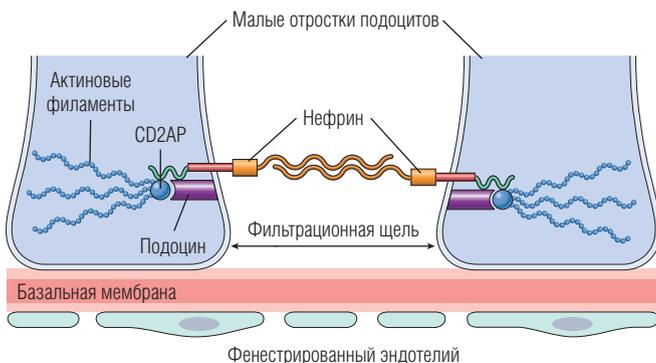


РИС. 20.3 Упрощенная схема наиболее изученных белков щелевой диафрагмы. CD2AP — CD2-ассоциированный белок.

- **формированием полулуний.** Скопление пролиферирующих париетальных эпителиальных клеток и лейкоцитов приводит к формированию полулуний, что характерно для сочетания иммунного и воспалительного повреждений (см. далее). Важную роль в формировании полулуний играет фибрин, который проникает в мочево пространство через поврежденную базальную мембрану. При иммуногистохимическом исследовании это подтверждается выявлением фибрина в капиллярах и мочевом пространстве клубочков с полулуниями. В эксперименте при моделировании БПГН с помощью антител к компонентам БМК на мышях чистой линии с дефицитом фибрина отмечена более низкая частота формирования по-

дулуний, в то время как у мышей с недостаточностью факторов фибринолиза (например, активаторов плазминогена) гломерулонефрит сопровождался формированием полулуний значительно чаще [9]. Другими молекулами, участвующими в формировании полулуний и проникновении в них лейкоцитов, являются цитокины и IL-1, TNF и IFN- γ .

Утолщение базальной мембраны. Утолщение базальной мембраны — это утолщение стенок капилляров, которое лучше всего выявляется при PAS-реакции. При электронной микроскопии выявляют две причины утолщения базальной мембраны:

- отложение аморфного электронно-плотного материала, чаще всего иммунных комплексов, на эндотелиальной или эпителиальной поверхности базальной мембраны или в толще БМК. Также в БМК могут откладываться фибрин, амилоид, криоглобулины и аномальные фибриллярные белки;
- повышенный синтез белковых компонентов базальной мембраны, что происходит, например, при диабетическом гломерулосклерозе.

Гиалиноз и склероз. Гиалиноз применительно к клубочкам — это накопление гомогенного эозинофильного материала, выявляемое при световой микроскопии. С помощью электронной микроскопии выявляют гиалин — внеклеточное аморфное вещество, состоящее из белков плазмы, проникших из кровотока в клубочки. При выраженном процессе гиалин облитерирует просвет капилляров клубочка. Обычно гиалиноз — следствие повреждений эндотелия или стенок капилляров в исходе многих повреждений клубочка. Как правило, гиалиноз наблюдается при *фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС)*.

Для *склероза* характерно накопление коллагенового ВКМ в мезангии (например, при диабетическом гломерулосклерозе) и/или вокруг петель капилляров. Склероз может привести к облитерации просвета некоторых или всех капилляров поврежденного клубочка, что, в свою очередь, может вызвать слияние фиброзированных структур клубочка между собой и с прилегающим париетальным листком капсулы Боумена.

Поскольку многие первичные гломерулопатии являются идиопатическими, их часто классифицируют, исходя из гистологической картины (см. табл. 20.2). Гистологические изменения могут быть *диффузными*, вовлекающими все клубочки, *очаговыми*, вовлекающими некоторые клубочки, *сегментарными*, затрагивающими часть клубочка, и *тотальными*, присутствующими во всем клубочке. Изменения могут локализоваться в зоне *петель капилляров* или *мезангии*. Эти термины иногда используют в гистологических классификациях.

ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Еще многое неизвестно о причинах и триггерах гломерулопатий, но очевидно, что большинство первич-

ТАБЛИЦА 20.4 Иммунные механизмы гломерулопатий

Антитело-опосредованные повреждения
Накопление иммунных комплексов <i>in situ</i>
Собственные антигены
Домен NC1 коллагена типа IV (гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК)
Антиген Хейманна (мембранозная нефропатия)
Антигены мезангия
Другие
«Осажденные» антигены
Экзогенные (инфекционные агенты, лекарственные препараты)
Эндогенные (ДНК, ядерные белки, иммуноглобулины, иммунные комплексы, IgA)
Накопление циркулирующих иммунных комплексов
Эндогенные антигены (например, ДНК, опухолевые антигены)
Экзогенные антигены (например, инфекционные)

Антитела к антигенам клеток клубочка**Клеточный иммунитет****Альтернативный путь активации системы комплемента**

Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ных и многие вторичные гломерулопатии обусловлены иммунными механизмами (табл. 20.4) [10, 11]. Гломерулонефрит в эксперименте легко индуцируется реакцией комплекса антиген–антитело. Кроме того, при гломерулонефритах в большинстве случаев в клубочках выявляют депозиты Ig, часто в сочетании с компонентами системы комплемента. В развитии гломерулонефрита определенную роль могут играть клеточно-опосредованные иммунные реакции в совокупности с механизмами, опосредованными влиянием антител.

Выделяют две формы антитело-опосредованных повреждений клубочка: (1) повреждения в результате отложения иммунных комплексов *in situ*; (2) повреждения, обусловленные отложением в клубочке циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, в эксперименте показано, что клеточные элементы клубочка могут повреждаться цитотоксическими антителами. Описанные механизмы патогенеза повреждения почечных клубочков не исключают друг друга, т.е. у человека возможен комбинированный тип повреждений.

Гломерулонефрит, обусловленный отложением иммунных комплексов *in situ*

При этой форме повреждений иммунные комплексы напрямую реагируют с собственными фиксированными (нерастворимыми) антигенами клубочка или антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока. Лучшими экспериментальными моделями заболеваний, вызванных антигломерулярными антителами, являются *мембранозная нефропатия* и *гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК* (анти-БМК нефрит).

У человека гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК, и мембранозную нефропатию относят к аутоиммунным заболеваниям, обусловленным выработкой антител к компонентам собственных тканей организма. До сих пор неясно, что является пусковым фактором, поскольку установлены несколько механизмов аутоиммунизации (см. главу 6). Некоторые формы аутоиммунных гломерулонефритов воспроизводятся в эксперименте при введении химических веществ (например, хлорида ртути), инфекционных агентов (эндотоксинов) и моделировании болезни «трансплантат против хозяина» (см. главу 6). В этих ситуациях нарушается функция иммунной системы в результате активации В-клеток и выработки антител, реагирующих с антигенами почки.

Антитела к собственным антигенам клубочка

Мембранозная нефропатия. После иммунизации крыс антигеном, содержащимся в препаратах щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев нефрона, у этих животных развивается заболевание, называемое *нефритом Хейманна* (рис. 20.4В), напоминающее мембранозную нефропатию у человека (см. рис. 20.12). Мембранозная нефропатия характеризуется наличием множественных электронно-плотных депозитов, состоящих преимущественно из компонентов иммунных комплексов и расположенных субэпителиально вдоль базальной мембраны. При иммунофлуоресцентном исследовании депозиты имеют гранулярное строение, а не линейное.

В настоящее время известно, что заболевание обусловлено формированием антител к антигенным детерминантам, расположенным на базальной поверхности висцеральных эпителиальных клеток, и перекрестной реакцией с антигенами щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев (эти антигены использовал Хейманн в своих экспериментах).

Крысиный антиген Хейманна — белок *мегалин* с молекулярной массой 330 кДа — гомологичен рецептору липопротеинов низкой плотности (см. главу 5). Соответствующий антиген, обуславливающий развитие мембранозной нефропатии у человека, еще не идентифицирован [12]. Связывание антител с эпителием гломерулярной мембраны вызывает активацию системы комплемента и накопление на клеточной поверхности агрегатов, из которых в дальнейшем формируются характерные субэпителиальные депозиты (см. рис. 20.4В).

Гломерулонефрит, индуцированный антителами к базальной мембране клубочка. При этой форме повреждений клубочков антитела образуются к антигенным детерминантам нормальных компонентов БМК. Экспериментальной моделью в этом случае является *нефрит Мазуги (нефротоксический нефрит)*, воспроизводимый на крысах путем введения в почечную ткань кроличьих антител. Введенные антитела связываются по всей длине БМК, формируя диффузные непрерывные линейные депозиты антител (см. рис. 20.4Б, Д), в отличие от гранулярных депозитов, выявляемых при нефрите Хейманна или при формировании депозитов из циркулирующих иммунных комплексов.

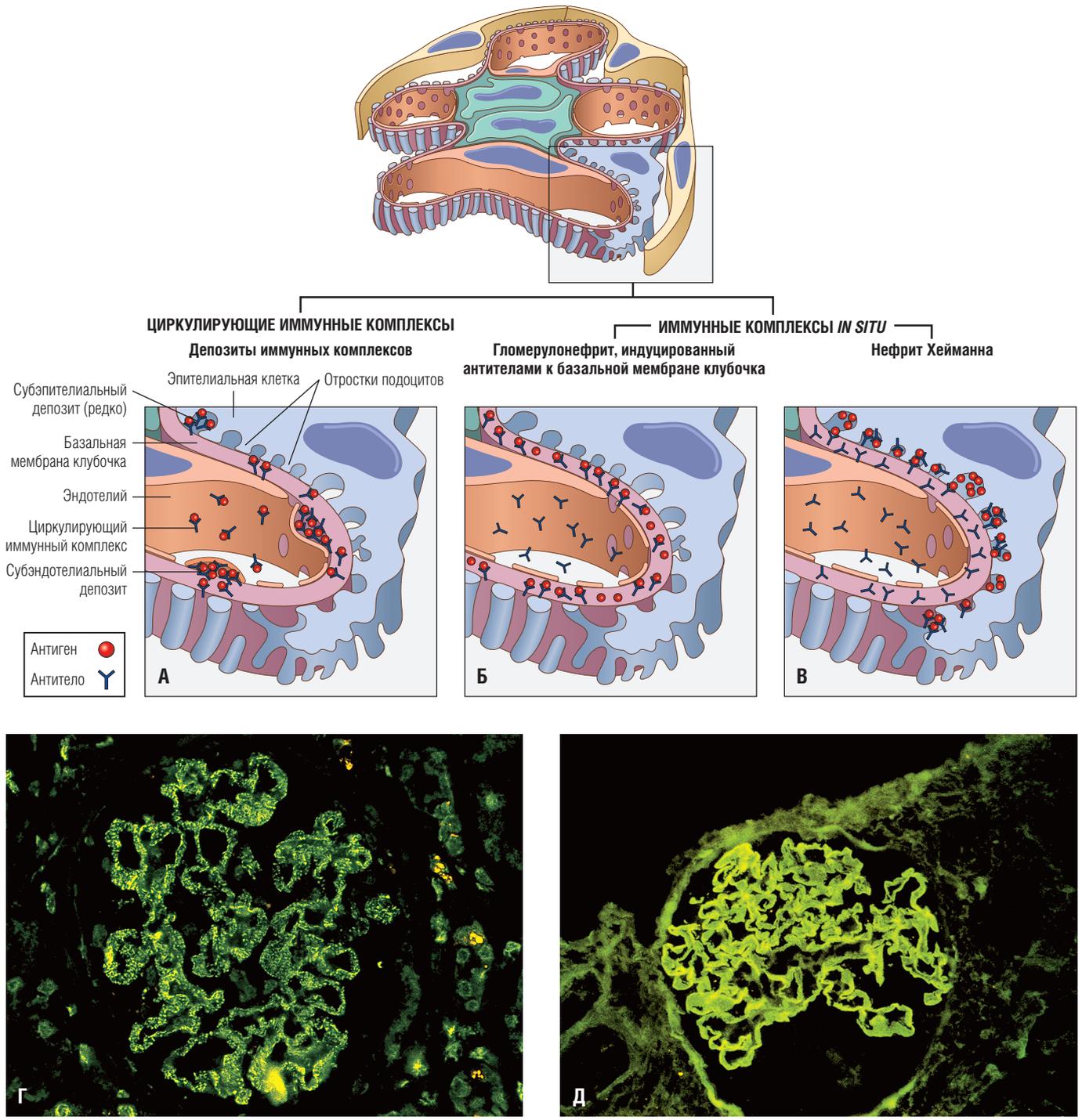


РИС. 20.4 Повреждения клубочка антителами могут быть следствием отложения циркулирующих иммунных комплексов (А) либо иммунных комплексов, формирующихся *in situ*, например к компонентам базальной мембраны клубочка (Б) или при нефрите Хейманна (В). (Г) Гранулярные депозиты иммунных комплексов при нефрите, обусловленном циркулирующими иммунными комплексами и иммунными комплексами *in situ* (иммунофлуоресцентное исследование). (Д) Диффузные непрерывные линейные депозиты иммунных комплексов, характерные для гломерулонефрита, индуцированного антителами к базальной мембране клубочка (иммунофлуоресцентное исследование).

В нефрите Мазуги вводимые крысе антитела к БМК — это Ig кролика, чужеродный для организма крысы, что приводит к выработке у крысы соответствующих антител. Крысиные антитела взаимодействуют с депозитами Ig кролика, расположенными на БМК,

повреждая клубочек. Часто антитела к компонентам БМК перекрестно реагируют с другими базальными мембранами, особенно альвеол легкого, одновременно поражая почки и легкие (*синдром Гудпасчера*). При гломерулонефрите, индуцированном антителами к

БМК, и синдроме Гудпасчера антитела формируются к домену NC1 α_3 -цепи коллагена типа IV, необходимому для поддержания супраструктуры БМК [5]. Частота гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, составляет менее 5% всех случаев гломерулонефритов. Большинство наблюдений гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, сопровождается выраженным повреждением клубочков с формированием полулуний и БПГН.

Антитела к «осажденным» антигенам

Антитела могут реагировать с антигенами, в норме не присутствующими в клубочке, но задерживаемыми им. Эта теория получает все больше подтверждений в эксперименте. Такие антигены могут находиться в почке и взаимодействовать со структурами клубочка.

Основными «осажденными» антигенами являются: (1) положительно заряженные молекулы, связывающиеся с анионными компонентами клубочка; (2) ДНК, нуклеосомы и другие ядерные белки, которые имеют аффинитет к компонентам БМК; (3) бактериальные агенты; (4) крупные комплексы белков (например, агрегаты Ig), которые из-за своего размера откладываются в мезангии; (5) сами иммунные комплексы с доменами для связывания со свободными антителами, антигенами или компонентами системы комплемента.

Кроме того, существует множество других «осажденных» антигенов, в т.ч. продуктов вирусного, бактериального, паразитарного происхождения и лекарственных веществ. Антитела, связывающиеся с большинством из этих «осажденных» антигенов, индуцируют дискретный характер депозитов Ig, определяемых при иммунофлуоресцентном исследовании как гранулярные и идентичные таковым при нефрите, обусловленном циркулирующими иммунными комплексами.

Гломерулонефрит, обусловленный циркулирующими иммунными комплексами

Для этой группы гломерулонефритов характерно повреждение клубочка с отложением в нем циркулирующих иммунных комплексов (см. рис. 20.4А). При этом антитела не имеют специфических детерминант к компонентам клубочка, а накапливаются в нем из-за своих физико-химических свойств и гемодинамических факторов, специфичных для клубочка.

Патогенез заболеваний, обусловленных иммунными комплексами, рассмотрен в главе 6. В этом разделе мы кратко рассмотрим особенности повреждений клубочков.

Антигены, которые запускают формирование циркулирующих иммунных комплексов, могут быть эндогенными (например, при волчаночном гломерулонефрите) или экзогенными (при гломерулонефрите, развивающемся после некоторых инфекций). К таким антигенам относят компоненты бактерий (как правило, стрептококков), антигены *T. pallidum*, *P. falciparum*, поверхностные антигены вируса гепатита В, антигены вируса гепатита С и некоторых других вирусов. Кроме того, развитие гломерулонефрита, обусловленного циркулирующими иммунными комплексами, могут вы-

зывать и некоторые опухолевые антигены. Однако во многих случаях провоцирующий антиген остается неизвестным.

Независимо от природы антигена иммунные комплексы формируются в кровотоке, а затем оседают в клубочке, где и вызывают повреждение. Долгое время считали, что повреждение индуцируется и усиливается при связывании компонентов системы комплемента, однако недавние исследования на чистых линиях мышей доказали также участие Fc-рецепторов лейкоцитов и, возможно, клеток почек как активаторов процесса повреждения [13]. Повреждение клубочков обычно сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток. При электронной микроскопии иммунные комплексы выявляются как электронно-плотные депозиты в мезангии, между эндотелиальными клетками и БМК (субэндотелиальные депозиты) или между наружной поверхностью БМК и подоцитами (субэпителиальные депозиты). Депозиты могут располагаться сразу в нескольких местах. При иммунофлуоресцентном исследовании иммунные комплексы выявляются как гранулярные депозиты вдоль БМК, в мезангии или в обоих местах (см. рис. 20.4Г). При накоплении в почке иммунные комплексы могут подвергнуться деградации главным образом нейтрофилами и моноцитами/макрофагами, мезангиальными клетками и эндогенными протеазами, что сопровождается воспалительной реакцией. Такое развитие процесса характерно при небольшом количестве и коротком времени воздействия антигена, что, как правило, наблюдается при постстрептококковом гломерулонефрите. Однако в случае длительной персистенции антигена, например при СКВ или вирусных гепатитах, возможно повторное формирование и отложение иммунных комплексов с последующим повреждением клубочков. Это приводит к развитию хронического мембранозного или мембранопротрофиеративного гломерулонефрита.

Расположение антигена, антитела или их комплекса в клубочке зависит от нескольких факторов. Крайне важным является заряд и размер молекул антигенов и антител. Положительно заряженные молекулы проходят через БМК, в итоге формирующиеся комплексы располагаются субэпителиально. Отрицательно заряженные иммунные комплексы вымываются из БМК и могут осаждаться субэндотелиально, вызывая заболевание. Нейтрально заряженные молекулы и иммунные комплексы, содержащие их, могут накапливаться в мезангии. Крупные циркулирующие иммунные комплексы обычно не повреждают клубочек, т.к. захватываются фагоцитарной системой и не накапливаются в БМК в достаточном количестве. Локализация депозитов также определяется особенностями гемодинамики в клубочках, функцией мезангия и сохранностью избирательной функции гломерулярного фильтрационного барьера. Перечисленные факторы могут лежать в основе разных форм гломерулонефритов. Различная локализация иммунных комплексов в клубочке (рис. 20.5) — ключевой фактор реакции клубочка на повреждение и возникающих при этом гистологических особенностей.

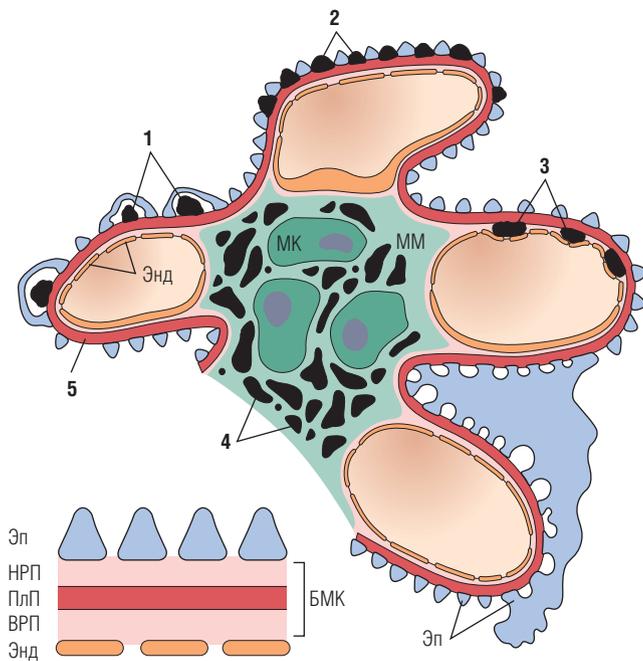


РИС. 20.5 Локализация иммунных комплексов в клубочке: (1) субэпителиальные депозиты (при остром гломерулонефрите); (2) эпимембранозные депозиты (при мембранозной нефропатии и нефрите Хейманна); (3) субэндотелиальные депозиты (при волчаночном гломерулонефрите и мембранопролиферативном гломерулонефрите); (4) мезангиальные депозиты (при нефропатии IgA); (5) базальная мембрана. БМК — базальная мембрана клубочка; ВРП — внутренняя рыхлая пластинка; МК — мезангиальная клетка; ММ — мезангиальный матрикс; НРП — наружная рыхлая пластинка; ПлП — плотная пластинка; Энд — эндотелий; Эп — эпителий [Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990].

Антитела к антигенам клеток клубочка

Антитела к антигенам клеток клубочка могут реагировать с компонентами клеток и вызывать цитотоксические и другие повреждения. Например, антитела к антигенам мезангиальных клеток могут вызвать мезангиолизис с последующей пролиферацией мезангиальных клеток; антитела к антигенам эндотелиальных клеток обуславливают эндотелиальные повреждения и тромбоз сосудов; антитела к некоторым антигенам висцеральных эпителиальных клеток у экспериментальных животных обуславливают протеинурию. Этот механизм может играть определенную роль в некоторых иммунных нарушениях у человека в отсутствие депозитов иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном исследовании.

В заключение следует отметить, что большинство гломерулонефритов у человека — результат отложения в мезангии или вдоль БМК дискретных иммунных комплексов, выявляемых с помощью иммунофлюоресцентного исследования. Однако бывает сложно определить, формируются ли депозиты циркулирующих иммунных комплексов или депозиты *in situ* либо участвуют оба механизма, т.к. отложение циркулирующих иммунных комплексов может привести к формированию в дальнейшем и депозитов *in situ* (см. ранее).

Некоторые этиологические агенты, например вирусы гепатита В и С, могут обуславливать развитие мембранозной нефропатии (при накоплении депозитов *in situ*) и мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), более характерного для отложений циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, отложение иммунных комплексов в клубочке — важнейшее звено патогенеза гломерулярных повреждений.

Клеточный иммунитет

В настоящее время установлено, что важную роль в прогрессировании многих гломерулонефритов также играет повреждение клубочков, вызываемое сенсибилизированными Т-клетками [14]. Значение активации иммунной системы подтверждается: (1) выявлением активированных макрофагов, Т-клеток и их продуктов в клубочках при некоторых формах гломерулонефрита у человека и в эксперименте [15]; (2) активацией лимфоцитов *in vitro* и *in vivo* при контакте с антигенами при гломерулонефрите у человека и в эксперименте; (3) прекращением повреждения клубочков при истощении лимфоцитов; (4) индукцией повреждения клубочков при переносе Т-клеток от больных животных к здоровым. При некоторых формах БПГН активированные Т-лимфоциты способствуют распространению воспаления, вызванного антителами к БМК [15].

Альтернативный путь активации системы комплемента

Альтернативный путь активации системы комплемента участвует в патогенезе МПГН *мина II* (см. далее), а также может вовлекаться в патогенез некоторых пролиферативных гломерулонефритов.

Повреждение эпителия

Повреждение эпителия может быть вызвано антителами к антигенам его висцерального слоя, токсинами (например, в экспериментальной модели протеинурии, вызванной введением аминонуклеозид пуромидина), некоторыми цитокинами или еще мало изученными факторами, как в случае болезни минимальных изменений и ФСГС (см. далее). Эти повреждения сопровождаются изменениями морфологии подоцитов, включая сглаживание их отростков, вакуолизацию, а также ретракцией, потерей адгезии и отслойкой подоцитов от базальной мембраны, что проявляется протеинурией (рис. 20.6).

Медиаторы повреждения клубочков

Какие механизмы вовлечены в повреждение клубочка при попадании в него сенсибилизированных Т-клеток и возбудителей иммунных реакций? Основными медиаторами острого и хронического воспалений являются клетки и молекулы (см. главу 2). Рассмотрим лишь некоторые из них (рис. 20.7).

Клетки

При определенных видах гломерулонефрита нейтрофилы и моноциты инфильтрируют клубочек, как правило, в результате активации системы комплемента,

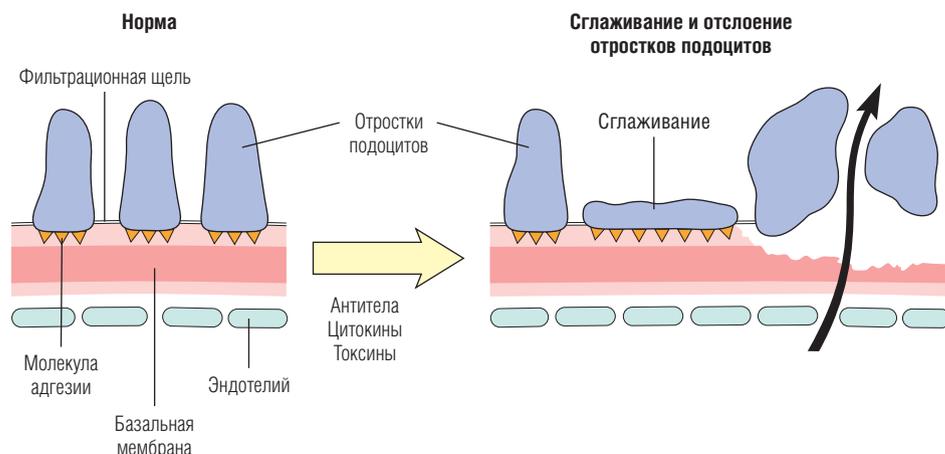


РИС. 20.6 Повреждение эпителия. Последовательное воздействие на эпителий антигенов, токсинов, цитокинов или других повреждающих факторов приводит к сглаживанию отростков подоцитов и иногда к отслоению подоцитов от базальной мембраны. В результате нарушается процесс фильтрации через поврежденную БМК и происходит потеря (стрелка) белка.

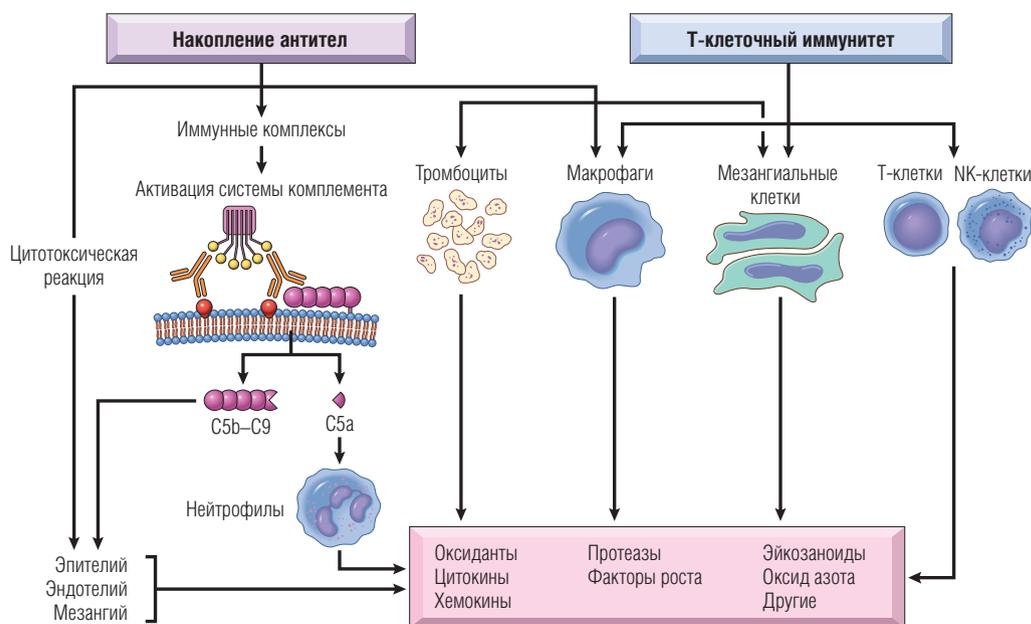


РИС. 20.7 Иммунные медиаторы, повреждающие клубочек (см. текст). NK-клетки — естественные клетки-киллеры.

вызывающей продукцию хемотаксических агентов (в основном C5a), а также путем Fc-опосредованных адгезии и активации. Нейтрофилы выделяют протеазы, вызывающие деградацию БМК, АФК, инициирующие повреждение клеток, и метаболиты арахидоновой кислоты, снижающие СКФ.

Макрофаги, Т-лимфоциты и NK-клетки, инфильтрирующие клубочек при антитело-опосредованном и клеточно-опосредованном иммунных ответах, в случае активации выделяют множество биологически активных молекул.

При иммунном повреждении в клубочке происходит агрегация *тромбоцитов*. Высвобождаемые при этом эйкозаноиды и факторы роста могут привести к ма-

нифестации гломерулонефрита. Антитромбоцитарные агенты оказывают благоприятное влияние на течение гломерулонефрита как у животных, так и у человека.

Резидентные клетки клубочка, особенно мезангиальные, могут продуцировать некоторые медиаторы воспаления, в частности АФК, цитокины, хемокины, факторы роста, эйкозаноиды, оксид азота и эндотелин. При отсутствии лейкоцитарной инфильтрации эти вещества могут инициировать в клубочках воспалительную реакцию.

Молекулы

В патогенезе гломерулярных повреждений участвуют практически все известные медиаторы воспаления.

Хемотаксические компоненты системы комплемента C5b–C9 индуцируют приток лейкоцитов (так называемое комплемент-нейтрофил-зависимое повреждение), что приводит к формированию мембраноатакующих комплексов. C5b–C9 вызывает лизис клеток и стимулирует продукцию оксидантов, протеаз и других медиаторов воспаления мезангиальными клетками. Таким образом, даже при отсутствии нейтрофилов наличие C5b–C9 может привести к протеинурии, которая наблюдается при мембранозной нефропатии.

Эйкозаноиды, оксид азота, ангиотензин и эндотелин влияют на гемодинамику.

Цитокины, особенно IL-1 и TNF, продуцируемые лейкоцитами и резидентными клетками клубочка, вызывают адгезию лейкоцитов и другие эффекты.

Хемокины, например моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и CCL5, стимулируют приток моноцитов и лейкоцитов.

Факторы роста (например, PDGF) участвуют в регуляции пролиферации мезангиальных клеток [16]. TGF-β, фактор роста соединительной ткани и фактор роста фибробластов, по всей видимости, играют критическую роль в накоплении ВКМ и гиалинозе, что приводит к гломерулосклерозу при хронических поражениях почек [17]. Предполагается, что VEGF поддерживает целостность эндотелия и может регулировать проницаемость капилляров.

Система коагуляции также является медиатором повреждений клубочка. При гломерулонефритах в клубочке часто содержится фибрин, который может просачиваться в пространство капсулы Боумена и стимулировать пролиферацию париетальных клеток (т.е. формирование полулуний). Отложение фибрина происходит в основном из-за стимуляции прокоагулянтной активности макрофагов. Ингибитор активатора плазминогена типа 1 усиливает тромбоз и фиброз путем ингибирования процесса разрушения фибрина и матричных белков.

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Итак, мы рассмотрели иммунные механизмы и медиаторы повреждений клубочков. Исход этих повреждений зависит от ряда факторов: тяжести повреждения, природы и персистенции антигена, иммунного статуса, возраста и генетической предрасположенности.

Давно известно, что при снижении СКФ до 30–50% нормы заболевание прогрессирует с относительно постоянной скоростью до терминальной стадии хронической болезни почек независимо от причины и активности болезни. Вторичные факторы, которые влияют на прогрессирование болезни почек, имеют большое клиническое значение, т.к. терапевтическое воздействие на эти факторы может отсрочить или даже исключить необходимость диализа и трансплантации почек.

Двумя важнейшими гистологическими процессами, характеризующими прогрессирование болезни почек, являются *фокальный сегментарный гломерулосклероз* и *тубулоинтерстициальный фиброз*. Рассмотрим их по отдельности [18–20].

Фокальный сегментарный гломерулосклероз. У больных с этим вторичным поражением почек развивается протеинурия, даже если первичная патология не сопровождалась повреждением клубочков. Считается, что гломерулосклероз — это процесс адаптации при болезни почек, происходящий в относительно неизменных клубочках [19, 21].

Эта гипотеза была предложена после экспериментов на крысах, подвергнутых субтотальной нефрэктомии. *Компенсаторная гипертрофия* оставшихся клубочков позволяла какое-то время поддерживать функцию почек, но вскоре развивались протеинурия и сегментарный гломерулосклероз, а в итоге — тотальный гломерулосклероз и уремия. Гипертрофия клубочков приводила к *нарушению гемодинамики*, включая увеличение кровотока в клубочках, повышение фильтрационного и транскапиллярного давления (внутриклубочковую гипертензию), и *развитию системной гипертензии*. Последовательность событий (рис. 20.8), приводящих к развитию гломерулосклероза, включает повреждение эндотелия и эпителия, повышение проницаемости клубочка для белков и накопление их в мезангии. Это сопровождается пролиферацией мезангиальных клеток, макрофагальной инфильтрацией, повышением накопления ВКМ, сегментарным и тотальным гломерулосклерозом. На фоне дальнейших компенсаторных изменений уменьшается количество функционирующих нефронов, и возникает порочный круг прогрессирования гломерулосклероза. В индукции гломерулосклероза определенную роль играют большинство медиаторов хронического воспаления и фиброза, особенно TGF-β. В настоящее время наиболее удачный способ предотвращения прогрессирования гломерулосклероза — использование ингибиторов РААС, которые не только снижают внутриклубочковую гипертензию, но и напрямую влияют на механизмы ее развития (см. ранее) [21]. Важно отметить, что эти препараты

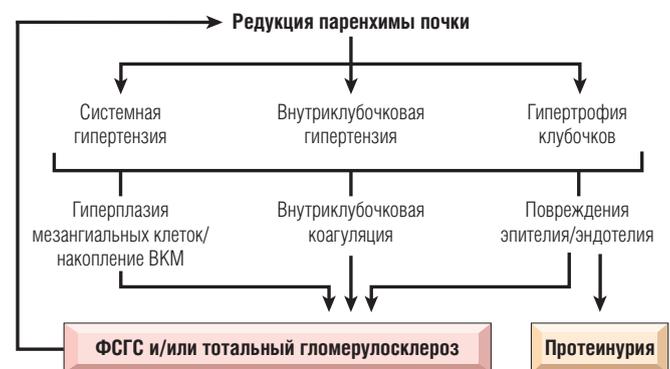


РИС. 20.8 Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ассоциированный с атрофией паренхимы. Компенсаторная гипертрофия клубочков и внутриклубочковая гипертензия, как и системная гипертензия, приводят к повреждению эпителия и эндотелия, вызывая протеинурию. Реактивные изменения мезангия — пролиферация мезангиальных клеток, накопление внеклеточного матрикса (ВКМ) — и внутриклубочковая коагуляция приводят к гломерулосклерозу, что проявляется дальнейшим ухудшением функции почки и прогрессированием гломерулосклероза.

тормозят прогрессирование гломерулосклероза как в эксперименте, так и в клинике [20].

ФСГС усугубляется неспособностью зрелых подоцитов к пролиферации в ответ на повреждение почечных структур. При тяжелом повреждении происходит утрата этих клеток. Это нарушает способность оставшихся подоцитов поддерживать функцию фильтрационного барьера, т.к. их количество уже не способно покрыть всю площадь ВКМ. Эти процессы способны изменить структуру капиллярной стенки, нарушить фильтрационную функцию клубочка и привести к дилатации петель капилляра из-за перепада давления по разные стороны его стенки. Контакт дилатированной петли капилляра с капсулой клубочка приводит к их сращению и в конечном итоге к склерозу [22].

Тубулоинтерстициальный фиброз. Тубулоинтерстициальные повреждения, проявляющиеся повреждением канальцев и воспалительной инфильтрацией интерстиция, могут сопровождать многие формы острого и хронического гломерулонефрита. Тубулоинтерстициальный фиброз развивается при заболеваниях как иммунной, так и неиммунной природы, например при диабетической нефропатии. Действительно, снижение функции почек чаще коррелирует с тубулоинтерстициальными повреждениями, чем с гломерулярными [18]. Причиной тубулоинтерстициальных повреждений могут быть ишемия нисходящего отдела нефрона из-за склероза клубочка, острого или хронического воспаления в прилегающем интерстиции, нарушения или прекращения перитубулярного капиллярного кровотока. Современные исследования показали зависимость функции и структуры эпителия канальцев от степени *протеинурии* [23]. На основе проведенных экспериментов и исследований *in vitro* была выдвинута гипотеза, что протеинурия приводит к *прямому повреждению эпителия канальцев*. Активированные эпителиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии и вырабатывают провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, способствующие развитию интерстициального фиброза. К белкам, которые могут вызвать прямое повреждение, относят цитокины, компоненты системы комплемента, трансферрин, Ig, метаболиты липидов, окисленные белки плазмы.

В табл. 20.5 приведены основные клинические и патоморфологические характеристики наиболее распространенных форм первичных болезней почек.

НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Для большинства болезней, проявляющихся нефритическим синдромом, характерно *воспаление клубочка*. У пациента обычно выявляют гематурию, азотемию, олигурию, слабо или умеренно выраженную гипертензию. Часто наблюдаются протеинурия и отеки, но эти симптомы не столь выражены, как при нефротическом синдроме (см. далее). Острый нефритический синдром может развиваться при многих системных заболеваниях, например СКВ и микроскопическом полиангиите. Однако данный синдром наиболее типичен для острого пролиферативного гломерулонефрита и является важным компонентом БПГН (см. далее).

Острый пролиферативный гломерулонефрит

Острый пролиферативный гломерулонефрит гистологически характеризуется диффузной пролиферацией клеток клубочка, сопровождающейся инфильтрацией лейкоцитами. Эти изменения обусловлены циркулирующими иммунными комплексами. Пусковым фактором может быть экзогенный или эндогенный антиген. Примером экзогенного антиген-индуцированного острого пролиферативного гломерулонефрита является *постинфекционный гломерулонефрит*, а эндогенного — *волчаночный гломерулонефрит* (см. главу 6). Наиболее распространен постстрептококковый гломерулонефрит, но возбудителем острого пролиферативного гломерулонефрита может быть и другой микроорганизм.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит

В США частота стрептококкового постинфекционного гломерулонефрита снизилась, однако в мире это заболевание остается широко распространенным [24]. Обычно оно манифестирует через 1–4 нед после перенесенной стрептококковой инфекции глотки (ангины) или кожи (импетиго). Инфекции кожи часто ассоциируются с высокой плотностью населения и низким уровнем гигиены. Чаще всего стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит наблюдается у детей в возрасте 6–10 лет, но может поражать и взрослых.

Этиология и патогенез. Нефритогенными являются только определенные штаммы β-гемолитического стрептококка группы А. Более 90% случаев заболевания обусловлены типами штаммов 12, 4 и 1, имеющими в составе клеточной стенки специфический М-белок.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит является иммуноопосредованным заболеванием. Латентный период между инфицированием и манифестацией соответствует сроку, необходимому для выработки антител и формирования иммунных комплексов. У большинства пациентов отмечают высокие титры антистрептококковых антител, активацию и повышенное расходование компонентов системы комплемента, что снижает уровни компонентов системы комплемента в сыворотке крови. В клубочках выявляются гранулярные депозиты иммунных комплексов, что подтверждает иммуноопосредованную природу заболевания. До сих пор не выявлен антигенный компонент стрептококка, запускающий иммунную реакцию. В поврежденных клубочках обнаруживают разные *положительно заряженные белки*, включая нефрит-ассоциированный стрептококковый рецептор плазмينا (NAP1r), характерные для нефритогенных штаммов стрептококков. По другим данным, основными антигенными детерминантами являются экзотоксин В пиогенного стрептококка (SpeB) и его профермент (zSpeB) — другой белок, выполняющий роль рецептора плазмينا [25]. При этом неизвестно, осаждаются ли эти антигены на БМК или входят в состав иммунных комплексов либо представляют собой и то и другое. Кроме того, в качестве антигенов рас-

ТАБЛИЦА 20.5 Основные клинические и патоморфологические характеристики первичных болезней почек

Заболевание	Наиболее частые клинические проявления	Патогенез	Нарушения клубочков		
			Световая микроскопия	Иммунофлуоресцентное исследование	Электронная микроскопия
Постинфекционный гломерулонефрит	Нефритический синдром	Иммунные комплексы; циркулирующие или осажденные антигены	Диффузная эндокапиллярная пролиферация; лейкоцитарная инфильтрация	Гранулярные депозиты IgG и C3 в БМК и мезангии	Субэпителиальные депозиты
Синдром Гудпасчера	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Анти-БМК COL4A3 антиген	Экстракапиллярная пролиферация с формированием полулуний; некроз	Линейные депозиты IgG и C3; фибрин в полулуниях	Депозитов нет; разрушение БМК; фибрин
Хронический гломерулонефрит	Хроническая почечная недостаточность	Варьирует	Гиалиноз клубочков	Гранулярные депозиты или отрицательный результат	—
Мембранозная нефропатия	Нефротический синдром	Иммунные комплексы <i>in situ</i> ; большинство антигенов неизвестны	Диффузное утолщение стенок капилляров	Гранулярные депозиты IgG и C3; диффузное распределение	Субэпителиальные депозиты
Болезнь минимальных изменений	Нефротический синдром	Неизвестен; потеря полианионов клубочков; повреждения подоцитов	Норма; липиды в канальцах	Отрицательный результат	Потеря отростков подоцитов; депозитов нет
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Нефротический синдром; нефротическая протеинурия	Неизвестен; аблационная нефропатия; фактор плазмы (?); повреждение подоцитов	Фокальный сегментарный склероз и гиалиноз	Очаги IgM + C3	Потеря отростков подоцитов; отслойка эпителия
МПГН типа I	Нефротический/нефритический синдром	Иммунные комплексы	—	Ig + C3; C1q + C4	Субэндотелиальные депозиты
МПГН типа II	Гематурия; хроническая почечная недостаточность	Аутоантитела; альтернативный путь активации системы комплемента	Пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток капилляров; утолщение БМК; расщепление БМК	C3 ± IgG; нет C1q или C4	Плотные депозиты
Нефропатия IgA	Рецидивирующая гематурия или протеинурия	Неизвестен	Фокальный мезангио-пролиферативный гломерулонефрит; расширение мезангия	IgA ± IgG; IgM и C3 в мезангии	Плотные депозиты в мезангии и парамезангии

Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка; МПГН — мембранопротролиферативный гломерулонефрит.

смазывают и белки БМК, поврежденной ферментами стрептококков.

Морфология. Классический диагностический признак стрептококкового постинфекционного гломерулонефрита — *гиперклеточность клубочка* (рис. 20.9). Гиперклеточность обусловлена: (1) лейкоцитарной инфильтрацией (нейтрофилами и моноцитами); (2) пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток; (3) формированием полулуний при выраженных повреждениях. Пролиферация и лейкоцитарная инфильтрация являются диффузными, т.е. затрагивают весь клубочек. Облитерация просвета капилляров происходит за счет отека эндотелия, пролиферации клеток

клубочка и воспалительной инфильтрации. Возможны отек и воспаление стромы, в просвете канальцев часто находятся эритроциты.

При иммунофлуоресцентном исследовании вдоль БМК и в мезангии выявляют гранулярные депозиты IgG, IgM и компонента системы комплемента C3 (см. рис. 20.9Г). Депозиты иммунных комплексов обнаруживают практически всегда, они часто фокальные и немногочисленные. Типичными находками при электронной микроскопии являются субэпителиальные депозиты (дискретные аморфные электронно-плотные депозиты на эпителиальной стороне мембраны), похожие на горб (см. рис. 20.9В). Вероятно, депозиты на поверхности эпителиальных клеток состоят из комплексов антиген–

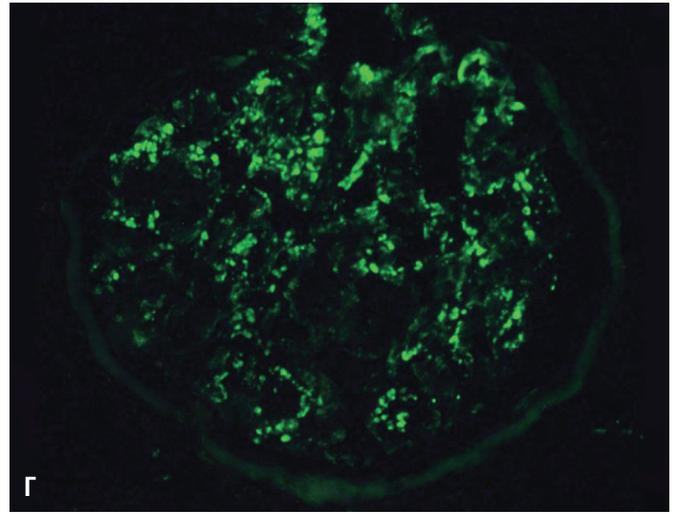
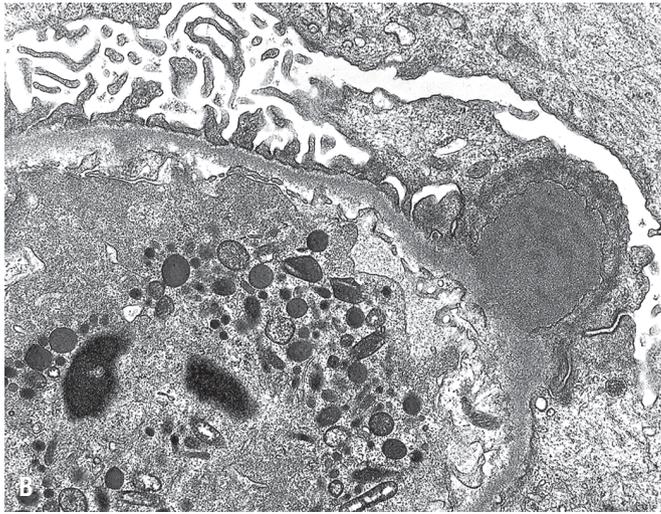
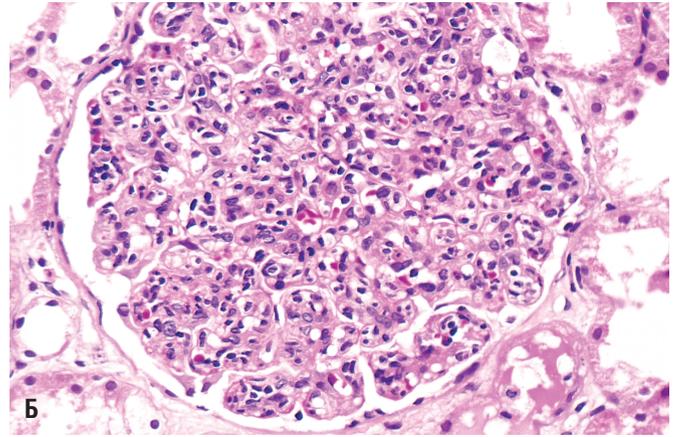
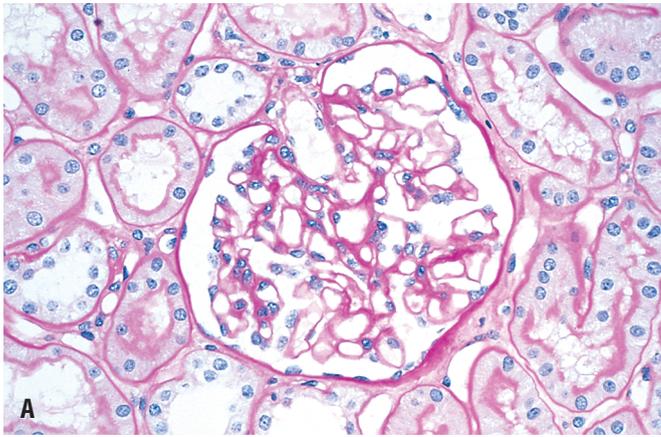


РИС. 20.9 Острый пролиферативный гломерулонефрит. **(А)** Нормальный клубочек. **(Б)** Гиперклеточность клубочка, обусловленная лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией стромальных клеток. **(В)** Типичный субэпителиальный депозит, похожий на горб, и нейтрофил в просвете клубочка. **(Г)** При иммунофлуоресцентном исследовании выявляют крупные очаговые гранулярные депозиты белка С3, формирующие субэпителиальные депозиты [предоставлено Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А–В; D. J. Kowaleska, University of Washington, Seattle, WA — Г].

антитело. Часто выявляют субэндотелиальные и внутримембранные депозиты, иногда — мезангиальные.

Клинические признаки. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей обычно манифестирует через 1–2 нед после перенесенного заболевания верхних дыхательных путей: остро развивается недомогание, повышается температура, появляются тошнота, олигурия, гематурия. У таких пациентов выявляют в моче эритроциты и небольшую протеинурию (обычно менее 1 г/сут). Также наблюдаются периорбитальный отек, слабая или умеренная степень гипертензии. У взрослых манифестация заболевания чаще бывает атипичной и проявляется внезапной гипертензией или отеками, часто с подъемом уровня мочевины в крови. Во время эпидемий, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка, гломерулонефрит может протекать бессимптомно, выявляют его только при исследовании мочи на микрогематурию. Важными лабораторными показателями являются повышение титра антистрептококковых антител и снижение в сы-

воротке крови уровня С3 и других компонентов системы комплемента.

Более 95% заболевших детей полностью выздоравливают после консервативного лечения, направленного на коррекцию водно-солевого баланса. У небольшого количества детей (менее 1%) развиваются тяжелая олигурия и БПГН (см. далее). В некоторых случаях наблюдается медленное прогрессирование процесса вплоть до хронического гломерулонефрита с рецидивами или без них. Длительная и персистирующая тяжелая протеинурия и нарушение СКФ являются предикторами неблагоприятного исхода.

У взрослых заболевание протекает менее доброкачественно. Несмотря на благоприятный прогноз при эпидемиях, только в $\approx 60\%$ спорадических случаев наблюдается быстрое выздоровление. В остальных случаях поврежденные клубочки быстро не восстанавливаются, что приводит к стойкой протеинурии, гематурии и гипертензии. Только некоторые такие больные выздоравливают, у других развивается хронический гломерулонефрит или БПГН.

Постинфекционный нестрептококковый гломерулонефрит

Постинфекционный нестрептококковый гломерулонефрит может развиваться спорадически при других инфекционных заболеваниях, включая бактериальные (например, стафилококковый эндокардит, пневмококковая пневмония, менингококцемия), вирусные (гепатит В, гепатит С, эпидемический паротит, ВИЧ, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз), паразитарные (малярия, токсоплазмоз). При иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты и субэпителиальные депозиты, характерные для иммуноопосредованного гломерулонефрита.

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

БПГН ассоциируется с тяжелыми повреждениями клубочка и не является специфическим этиологическим видом гломерулонефрита. Клинически данное заболевание характеризуется быстро прогрессирующим снижением функции почек с выраженной олигурией и признаками нефритического синдрома. БПГН в отсутствие лечения приводит к почечной недостаточности и к летальному исходу в течение 1 мес. Наиболее характерный гистологический признак этого заболевания — наличие полулуний в большинстве клубочков (поэтому БПГН также называют *гломерулонефритом с полулуниями*). БПГН развивается в результате пролиферации эпителия капсулы Боумена и инфильтрации моноцитами и макрофагами.

Классификация и патогенез. БПГН может быть обусловлен различными заболеваниями, одни поражают только почки, другие — весь организм. В настоящее время нет единого объяснения всем случаям заболевания, однако известно, что чаще всего БПГН является иммуноопосредованным заболеванием. На основании иммунологических данных выделяют 3 типа БПГН (табл. 20.6), каждый тип БПГН ассоциируется с конкретным заболеванием или является идиопатическим.

Тип I БПГН вызван антителами к компонентам БМК. При данном типе гломерулонефрита во время иммунофлуоресцентного исследования обнаруживают в БМК линейное распределение депозитов IgG и, во многих случаях, компонента системы комплемента C3 [26]. У некоторых пациентов происходит перекрестная иммунная реакция антител к компонентам БМК с антигенами базальной мембраны альвеол, что обуславливает развитие синдрома Гудпасчера (легочное кровотечение и почечная недостаточность). В этом случае, как правило, назначают терапию, подавляющую аутоиммунную реакцию, и проводят плазмаферез для удаления циркулирующих патогенных антител.

Антиген Гудпасчера — пептид, входящий в состав неколлагеновой части α_3 -цепи коллагена типа IV [5]. В большинстве случаев пусковой фактор формирования антител неизвестен. В некоторых случаях были отмечены действие вирусов, контакт с гидрокарбонатными растворителями (компонентами косметических препаратов и красок), прием различных лекарств или наличие злокачественной опухоли. Кроме этого, среди

ТАБЛИЦА 20.6 Типы быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Тип I (антитела к компонентам БМК)

Повреждения ограничены почками
Синдром Гудпасчера

Тип II (отложение иммунных комплексов)

Идиопатический гломерулонефрит
Постинфекционный гломерулонефрит
Волчаночный гломерулонефрит
Пурпура Шенлейна–Геноха, нефропатия IgA
Другие заболевания

Тип III (малоиммунный)

ANCA-ассоциированный гломерулонефрит
Идиопатический гломерулонефрит
Гранулематоз Вегенера
Микроскопический полиангиит

ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка.

заболевших преобладали пациенты с определенными подтипами HLA и гаплотипами (например, HLA-DRB1), что подтверждало генетическую предрасположенность к аутоиммунным процессам [27].

Тип II обусловлен отложением иммунных комплексов и может быть осложнением любого варианта иммуноопосредованного гломерулонефрита, в т.ч. пролиферативного постинфекционного гломерулонефрита, волчаночного гломерулонефрита, нефропатии IgA, пурпуры Шенлейна–Геноха. Во всех перечисленных случаях при иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты иммунных комплексов. При этом типе БПГН формируются полулуния, что часто сопровождается пролиферацией клеток клубочка. В большинстве случаев плазмаферез у таких больных оказывается неэффективным. Им необходимо лечение первичного заболевания.

Тип III — малоиммунный, для него типично отсутствие антител к компонентам БМК или иммунных комплексов при иммунофлуоресцентном исследовании и электронной микроскопии. У большинства пациентов с этим типом БПГН выявляют циркулирующие p-ANCA и c-ANCA (см. главу 11), обуславливающие перинуклеарное или цитоплазматическое окрашивание при иммунофлуоресцентном исследовании соответственно и играющие определенную роль в патогенезе васкулитов (описаны системные васкулиты, например гранулематоз Вегенера или микроскопический полиангиит, в некоторых случаях БПГН типа III). Во многих наблюдениях БПГН типа III является самостоятельным заболеванием, тогда его относят к *идиопатическому гломерулонефриту*. Более чем у 90% таких пациентов в сыворотке крови обнаруживают p-ANCA или c-ANCA [26]. Наличие циркулирующих ANCA при идиопатическом БПГН типа III и БПГН типа III в рамках системного васкулита, а также сходные патоморфологические изменения позволяют предположить общность патогенеза этих состояний. Согласно

этой точке зрения все случаи БПГН типа III являются проявлением васкулитов мелких сосудов или полиангиитов, поражающих капилляры клубочков либо перитубулярные капилляры (при идиопатическом БПГН типа III поражаются только перитубулярные капилляры). На основании этого БПГН типа III, являющийся проявлением системных васкулитов, и идиопатический БПГН типа III рассматривают в рамках одной группы васкулитов, соответственно теряется разница в клиническом подходе к ним.

ANCA — высокочувствительный диагностический маркер БПГН типа III, однако роль этих антител как непосредственной причины данного заболевания пока не доказана. Недавние исследования на мышах продемонстрировали патогенетический потенциал ANCA и показали, что введение антител к миелопероксидазе (мишени большинства р-ANCA) провоцирует развитие БПГН типа III [28].

Следует отметить, что все типы БПГН ассоциируются с конкретными почечными или внепочечными заболеваниями, однако во многих случаях ($\approx 50\%$) патология является идиопатической. Среди всех пациентов $\approx 20\%$ страдают БПГН типа I без вовлечения легких, $\approx 25\%$ — БПГН типа II, $\approx 55\%$ — БПГН типа III. При всех типах БПГН наблюдаются тяжелые повреждения почечных клубочков.

Морфология. При макроскопическом исследовании почки увеличены, бледного цвета, часто с петехиальными кровоизлияниями на кортикальной поверхности. В зависимости от причин заболевания в клубочках могут быть очаги некроза и диффузная или фокальная пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, однако главный гистологический признак — наличие полулуний (рис. 20.10). Полулуния формируются в результате пролиферации париетального слоя эпителия и миграции моноцитов и макрофагов в мочевое пространство, где могут встречаться также нейтрофилы и лимфоциты. В итоге полулуния полностью заполняют мочевое пространство и начинают сдавливать клубочек. Между слоями клеток в полулуниях часто можно видеть нити фибрина. Выход фибриногена в пространство капсулы

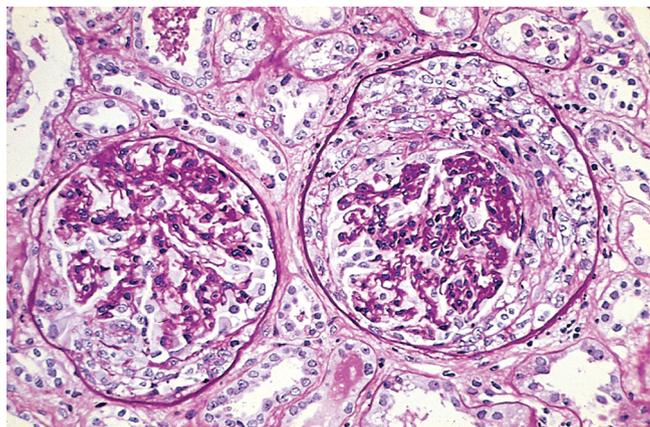


РИС. 20.10 Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (PAS-реакция). Сдавленные клубочки за счет формирования полулуний и лейкоцитарной инфильтрации капсулы Боумена [предоставлено Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX].

Боумена и превращение в фибрин являются важным этапом формирования полулуний. В случае БПГН типа II при иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты, а при электронной микроскопии — скрытые депозиты иммунных комплексов. В случае синдрома Гудпасчера при исследовании с антителами к Ig и системе комплемента отмечают линейные депозиты. При БПГН типа III депозитов иммунных комплексов мало или они отсутствуют. В зависимости от типа нарушений в БМК могут присутствовать разрывы (рис. 20.11), что при тяжелом поражении приводит к выходу лейкоцитов, белков и медиаторов воспаления в мочевое пространство, где они совместно провоцируют формирование полулуний. Через некоторое время полулуния склерозируются, но в случае раннего «агрессивного» лечения возможно восстановление строения клубочка до нормы.

Клинические признаки. Все типы БПГН проявляются гематурией, умеренной протеинурией, иногда приводящей к нефротическому синдрому, а также гипертензией разной степени и отеками. При синдроме Гудпасчера наблюдается рецидивирующее кровохарканье или угрожающее жизни легочное кровотечение. В диагностике специфических типов БПГН важную роль играет серологическое исследование для выявления антител к БМК, антиядерных антител и ANCA. Несмотря на то что более легкие повреждения клубочков могут регрессировать, поражение почек обычно быстро прогрессирует, и в течение недель развивается выраженная олигурия. При синдроме Гудпасчера восстановлению функции почек может способствовать интенсивный плазмаферез (с обменом плазмы) в сочетании с терапией кортикостероидами и цитотоксическими препаратами. Подобная тактика лечения позволяет купировать и легочные кровотечения, и почечную недостаточность. При БПГН других типов также

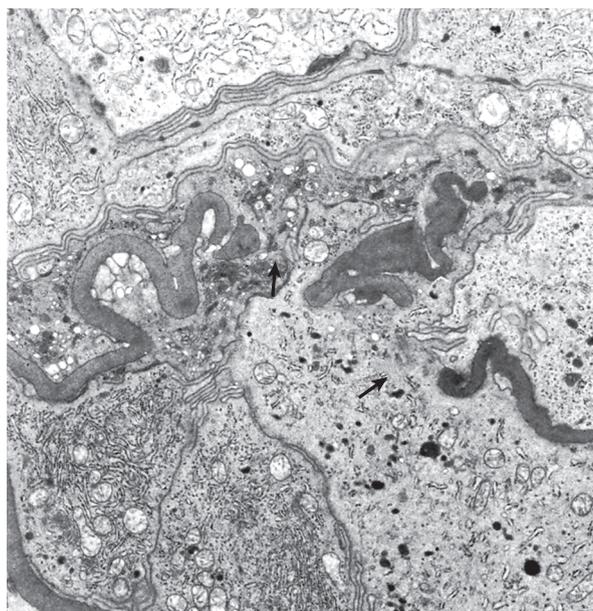


РИС. 20.11 Быстропрогрессирующий гломерулонефрит. Типичная складчатость БМК с разрывами (стрелки) (электронная микроскопия).

эффективна кортикостероидная и цитостатическая терапия. Независимо от проводимой терапии, особенно при выявлении заболевания на поздней стадии, некоторым пациентам может понадобиться постоянный диализ или трансплантация почки.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обуславливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, коротко остановимся на его патофизиологии и причинах.

Патофизиология. Признаки нефротического синдрома:

- массивная протеинурия — потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше);
- гипоальбуминемия — уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл;
- генерализованные отеки;
- гиперлипидемия и липидурия.

Эти проявления нефротического синдрома тесно связаны друг с другом. Пусковым фактором является повреждение стенки капилляров клубочка, что приводит к повышению проницаемости капилляров для белков плазмы. Стенка капилляра клубочка с ее эндотелием, БМК и висцеральными эпителиальными клетками является электромеханическим фильтрационным барьером, через который в норме проходит только плазма. Нарушение фильтрационной функции, обусловленное как структурными, так и физико-химическими изменениями, сопровождается увеличением выхода белков из плазмы в мочевое пространство, приводя к массивной протеинурии.

Из-за значительной протеинурии в связи с превышением синтетических возможностей печени развивается гипоальбуминемия и меняется отношение альбумин/глобулин в сыворотке крови. Усугубляет гипоальбуминемии увеличение катаболизма фильтрующегося в почках альбумина. Генерализованные отеки, в свою очередь, являются следствием снижения коллоидно-осмотического давления крови, приводящего к накоплению жидкости в мягких тканях. При этом происходит задержка натрия и воды в организме, что усиливает отеки (см. главу 4). По-видимому, это связано с несколькими факторами: (1) компенсаторной секрецией альдостерона в ответ на увеличение секреции ренина из-за гиповолемии; (2) стимуляцией симпатической нервной системы; (3) снижением секреции предсердного натрийуретического пептида. Отеки наиболее выражены в периорбитальных областях, на ягодицах и нижних конечностях. При надавливании на отеки участки остаются характерные вдавления. Отеки могут быть массивными и сопровождаться плевральным выпотом и асцитом.

При протеинурии происходит потеря преимущественно альбумина, хотя при некоторых заболеваниях

также возможна экскреция глобулина. Соотношение низко- и высокомолекулярных белков в моче в разных случаях нефротического синдрома — показатель *селективности* протеинурии. При *высокоселективной протеинурии* в моче присутствуют низкомолекулярные белки (альбумин — 70 кДа, трансферрин — 76 кДа), при *низкоселективной протеинурии* помимо низкомолекулярных белков присутствуют также высокомолекулярные белки (например, глобулины).

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме имеет смешанный генез. У большинства пациентов с нефротическим синдромом отмечают повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, липопротеина (а) и аполипопротеина, у некоторых пациентов снижен уровень липопротеина высокой плотности. Эти нарушения могут быть отчасти обусловлены повышенным синтезом липопротеинов в печени, аномальным транспортом циркулирующих липидных комплексов и снижением катаболизма. Гиперлипидемию сопровождается *липидурия*, т.к. липопротеины также проникают через стенку капилляра клубочка. В моче липиды присутствуют как в чистом виде, так и в виде *овальных жировых телец*, формирующихся из-за резорбции жиров эпителием проксимальных канальцев и последующей десквамации этих клеток в просвет канальцев.

Пациенты с нефротическим синдромом подвержены *инфекционным заболеваниям*, особенно стафилококковым и пневмококковым, что обусловлено потерей Ig с мочой. В связи с вымыванием из организма эндогенных антикоагулянтов (например, антитромбина III) и антиплазминов, при нефротическом синдроме часто наблюдаются тромботические и тромбоэмболические осложнения. Тромбоз почечной вены, ранее ошибочно рассматривавшийся как причина нефротического синдрома, является наиболее частым последствием этого гиперкоагуляционного состояния, особенно у пациентов с мембранозной нефропатией (см. далее).

Причины. Относительная частота причин нефротического синдрома варьирует в зависимости от возраста пациента и региона его проживания. Например, большинство случаев нефротического синдрома в Северной Америке среди детей моложе 17 лет обусловлено первичным поражением почек; у взрослых, напротив, нефротический синдром часто ассоциируется с системными заболеваниями. В табл. 20.7 приведены данные нескольких исследований, в которых оценивали причины нефротического синдрома. Наиболее частыми системными причинами нефротического синдрома являются сахарный диабет, амилоидоз и СКВ. Наиболее важные первичные повреждения клубочков — мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений и ФСГС. В Северной Америке мембранозная нефропатия наиболее распространена среди детей, болезнь минимальных изменений — среди взрослых среднего возраста, ФСГС одинаково часто встречается во всех возрастных группах [29]. Эти три заболевания будут рассмотрены далее отдельно. Другие поражения почек (различные пролиферативные гломерулонефриты, в т.ч. МПГН) часто имеют смешанные нефротические и нефритические симптомы.

ТАБЛИЦА 20.7 Причины нефротического синдрома

Причина	Частота (%) [*]	
	Дети	Взрослые
Первичные гломерулярные болезни		
Мембранозная нефропатия	5	30
Болезнь минимальных изменений	65	10
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	10	35
Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит [†]	10	10
Другие протрофиеративные гломерулонефриты (фокальный, «чисто мезангиальный», нефропатия IgA) [†]	10	15
Системные болезни		
Сахарный диабет		
Амилоидоз		
Системная красная волчанка		
Лекарственные препараты (НПВС, пеницилламин, героин)		
Инфекции (малярия, сифилис, гепатит В и С, ВИЧ)		
Злокачественные заболевания (карцинома, лимфома)		
Другие (аллергия на укусы пчел, наследственный гломерулонефрит)		

^{*} У детей в 95% случаев нефротический синдром наблюдается на фоне первичных гломерулонефритов, у взрослых — в 60%. Остальные случаи нефротического синдрома наблюдаются на фоне системных заболеваний.

[†] Мембранопротрофиеративный и другие протрофиеративные гломерулонефриты могут проявляться сочетанием нефротического и нефритического синдромов.

Ig — иммуноглобулин; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия часто является причиной нефротического синдрома у взрослых. Она характеризуется диффузным утолщением стенки капилляров клубочка из-за накопления вдоль субэпителиальной стороны базальной мембраны электронно-плотного вещества, содержащего компоненты Ig, [30].

Мембранозную нефропатию выявляют при многих системных заболеваниях и этиологических факторах. В этом случае мембранозная нефропатия является вторичной. Наиболее важными этиологическими факторами являются:

- *лекарственные средства* (пеницилламины, каптоприл, препараты золота, НПВС). У 1–7% пациентов, страдающих ревматоидным артритом и принимающих пеницилламин или препараты золота (в настоящее время данные препараты назначают редко), развивается мембранозная нефропатия. НПВС могут также спровоцировать болезнь минимальных изменений (см. далее);
- *злокачественные опухоли*, особенно карциномы легкого, толстой кишки и меланомы. По данным ряда исследований злокачественные опухоли выявляют у 5–10% больных, страдающих мембранозной нефропатией [31];
- *системная красная волчанка*. При СКВ около 10–15% гломерулонефритов являются мембранозными;
- *инфекции* (гепатит В, гепатит С, сифилис, шистосомоз, малярия);

- *другие аутоиммунные нарушения*, например тиреоидиты.

В ≈ 85% случаев мембранозная нефропатия является идиопатической.

Патогенез. Мембранозная нефропатия — это хроническое иммуноопосредованное заболевание. При вторичной мембранозной нефропатии иногда в иммунных комплексах можно обнаружить иницирующий агент. Например, для мембранозной нефропатии на фоне СКВ типично отложение комплексов аутоантиген–антитело. Среди антигенов, входящих в состав депозитов, выявляют экзогенные антигены (например, вирус гепатита В, *T. pallidum*), эндогенные почечные антигены (например, у новорожденных — нейтральную эндопептидазу, опознаваемую антителами беременной женщины, проникающими через плацентарный барьер, а у взрослых — рецептор фосфолипазы А2) [12].

Характер повреждений аналогичен таковым в экспериментальной модели нефрита Хейманна, который индуцирует антитела к мегалиновому антигенному комплексу. До сих пор неизвестно, присутствует ли аналогичный антиген при идиопатической мембранозной нефропатии у людей. Восприимчивость к развитию нефрита Хейманна у крыс и мембранозной нефропатии у человека связана с локусом МНС, который может влиять на продукцию антител к нефритогенным антигенам. Таким образом, идиопатическую мембранозную нефропатию, как и нефрит Хейманна, считают аутоиммунным заболеванием, связанным с генетическими изменениями и обусловленным, по всей вероятности, антителами к почечным аутоантигенам.

Как стенка сосуда становится проницаемой при мембранозной нефропатии? В клубочке количество нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов невелико, но постоянное присутствие системы комплемента и результаты экспериментальных исследований показывают прямое влияние комплекса C5b–C9 на формирование мембраноатакующего комплекса. Считается, что C5b–C9 активирует эпителиальные и мезангиальные клетки клубочка, при этом стимулирует выделение этими клетками протеаз и оксидантов. В результате данных процессов повреждается стенка капилляров и повышается ее проницаемость для белков плазмы [32].

Морфология. На ранних стадиях заболевания клубочки при световой микроскопии выглядят нормальными или наблюдается равномерное диффузное утолщение стенки капилляров клубочка (рис. 20.12А). При электронной микроскопии отмечают утолщение, обусловленное нерегулярными плотными отложениями иммунных комплексов между базальной мембраной и выстилающими ее эпителиальными клетками, при этом последние теряют свои малые отростки (см. рис. 20.12Б, Г). Базальная мембрана, располагаясь между этими депозитами, формирует нерегулярные шипы (эти шипы лучше всего визуализируются при импрегнации серебром: базальная мембрана становится черной, а депозиты остаются неокрашенными). Эти шипы утолщаются, формируют куполообразные выступы и в итоге