

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2007
УДК 616.61-008.6-079.4

Г.-Й. Грене, Е. Кисс

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 2: БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ФОКАЛЬНО СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ, МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

H.-J. Gröne, E. Kiss

NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. PART 2: DISEASE OF MINIMAL CHANGES, FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS, MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

Отдел клеточной и молекулярной патологии Германского онкологического научного центра, Гейдельберг, Германия

Ключевые слова: нефротический синдром, определение, классификация, морфология, патофизиология, диагностика.
Key words: nephrotic syndrome, definition, classification, morphology, pathophysiology, diagnostics.

Болезнь минимальных изменений

Нефротический синдром (НС) при болезни минимальных изменений (БМИ, минимальное повреждение, липоидный нефроз, Nil-заболевание) характеризуется селективной протеинурией и гипальбуминемией, которая имеет место при отсутствии гломерулярных инфильтратов или депозитов иммуноглобулинов. Выявляются только нарушения структуры эпителиальных висцеральных клеток в виде слияния ножковых отростков. Эти морфологические изменения характерны для нефротического синдрома, но не являются специфичными для БМИ.

У детей до 10 лет около 80% случаев НС обусловлено БМИ. У взрослых доля БМИ в структуре первичного нефротического синдрома составляет 10–15%. Мужчины чаще страдают БМИ в детском возрасте (2:1), но у взрослых эта разница стирается. Варианты вторичной БМИ чаще наблюдаются у пациентов в зрелом возрасте, а около 10% ее случаев связано с лекарственными реакциями или лимфопролиферативными заболеваниями (табл. 4).

Патогенез

Анализ последовательности всех 29 NPHS экзонов не выявил каких-либо гомозиготных мута-

ций у больных с БМИ. Однако гетерозиготные изменения нуклеотидной последовательности при БМИ были обычной находкой, особенно у больных с тяжелыми формами, что предполагает роль генетических факторов в развитии и определении степени тяжести данного заболевания. При БМИ также установлено нарушение экспрессии нефрина, однако не доказано, являются ли эти изменения первичными или вторичными.

Таблица 4

Причины вторичной БМИ

Опухоли

Ходжкинские или неходжкинские лимфомы, лейкемии, ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов, фунгоидные микозы, макроглобулинемия Вальденстрема, хордома, тимома, карцинома (почек, бронхов, толстой кишки, поджелудочной железы, простаты), мезотелиома, невробластома.

Лекарства (химические соединения)

Золото, антибиотики (ампициллин, рифампицин), нестероидные противовоспалительные препараты, триметадион, параметадион, литий, интерферон ($\alpha\beta$), метамизол, тамоксифен, эналаприл, пеницилламин, пробенецид.

Инфекции

Сифилис, ВИЧ, микоплазма, эхинококки, шистосоматоз, туберкулез (?)

Атопические факторы

Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, свинина, пчелиный яд, алкалоиды дуба и плюща.

Различные сопутствующие заболевания

Склерозирующий холангит, склерозирующее мезентериальное воспаление, саркоидоз, болезнь Grave, тиреоидит, миастения гравис, синдром Джулиан-Барра, герпетиформный дерматит, мезентериальный фиброз, гемангиома.

¹ В статье данных авторов «Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1...» (Нефрология, 2007, т.11, N 2) англоязычное написание фамилии Г.-Й. Грене было приведено неверно. Приносим H.-J. Gröne свои извинения.

В большинстве опубликованных работ сообщалось, что синтез нефрина при БМИ не нарушен. Можно предположить, что качественные генетические изменения нефрина приводят к функционально-структурной дефектности данного протеина и он становится «слабым звеном», предопределяющим уязвимость гломерулярного фильтра для иммунных атак.

Наличие связи между появлением идиопатического НС в детском возрасте и атопией, пищевой аллергией, а также реакциями гиперчувствительности предполагает, что *изменения иммунной системы* играют важную роль в развитии протеинурии при БМИ. Действительно, у этих пациентов были обнаружены многочисленные *нарушения как гуморального, так клеточного иммунитета*. Обычными находками, связанными с изменениями гуморального иммунитета, является снижение уровня сывороточного IgG в большей степени, чем та, которую можно было бы ожидать при потере этого протеина с мочой. У таких больных также наблюдалось увеличение концентрации IgM в сыворотке крови.

В отличие от ограниченных свидетельств в пользу антительных поражений почек, было определенно показано, что клеточно-опосредованное повреждение почек играет важную роль в патофизиологии БМИ. Нефротический синдром с типичными морфологическими признаками БМИ возникает у некоторых пациентов с болезнью Ходжкина, при которой имеются дефектные Т-клетки. При этом, положительный эффект на течение БМИ оказывают модификаторы клеточного иммунитета – корь, стероиды и циклофосфамид. Эти данные указывают на то, что данное заболевание может быть обусловлено *расстройством функции Т-лимфоцитов*.

Согласно этой теории, имеет место эпизодическое или длительное доминирование в иммунной системе клона Т-клеток, которое приводит к продукции циркулирующих цитокинов, способных повреждать подоциты и повышать проницаемость стенки капилляров клубочков. Предполагается, что в структурных изменениях гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) определенное место занимает уменьшение анионных протеогликанов.

Гипотеза о роли циркулирующего фактора в патогенезе БМИ основана, главным образом, на экспериментальных данных, демонстрирующих индукцию альбуминурии у крыс при инъекции супернатанта культуры стимулированных периферических мононуклеаров крови от пациентов с БМИ или фактором, продуцируемым человеческой Т-клеточной гибридомой, полученной от пациентов с

рецидивом БМИ. Связь БМИ с лимфопролиферативными заболеваниями и индукция ремиссии при удалении опухоли так же дает основания предполагать, что циркулирующие факторы могут играть основную роль в механизме протеинурии.

Патология

Светооптически при этом заболевании изменения клубочка отсутствуют либо они минимальны. Тубулярные и интерстициальные повреждения не являются классическими признаками БМИ. В клетках проксимальных извитых канальцев могут быть признаки вакуолизации, представляющей собой отложения капель липидов. Липиды выявляются при исследовании замороженных срезов и многие из них имеют двойное лучепреломление, они также отмечаются в моче в виде овальных телец жира. Капельки гиалина, представляющие собой резорбированный протеин, выявляются в проксимальных извитых канальцах вследствие тяжелой протеинурии. В собирательных трубочках могут присутствовать эозинофильные цилиндры.

Иммуногистологические исследования в некоторых случаях могут обнаруживать отложения IgM и C1q, фокально-сегментарные отложения C3, локализованные в мезангии, которые не связаны с электронными депозитами. IgA и IgG в клубочках отсутствуют. Наличие значительных гломерулярных иммунных депозитов исключает диагноз БМИ. Гиалиновые капли в клетках тубулярного эпителия дают позитивное окрашивание на альбумин. Значимой патологической характеристикой БМИ является только симплификация висцеральных эпителиальных клеток – изменение, которое наблюдается под электронным микроскопом как слияние ножковых отростков подоцитов. Хотя слияние ножковых отростков подоцитов почти всегда присутствует при БМИ, степень слияния и выраженность протеинурии не всегда коррелируют. Слияние ножковых отростков сопровождается агрегацией микрофиламентов в основании эпителиальных клеток. Другие изменения эпителиальных клеток отражают утечку белков в мочевое пространство. Эти изменения включают гипертрофию клеток, микровиллезную трансформацию, формирование вакуолей, наличие белковых и жировых капелек. Все эти изменения, включая микровиллезную трансформацию, обратимы при ремиссии НС, которая исчезает последней.

Дифференциальный диагноз

Основная дифференциальная диагностика проводится между ранним *мембранозным гломерулонефритом* и *фокально-сегментарным гломерулосклерозом*. Мембранозная гломерулопатия может быть исключена путем проведения имму-

ногистохимического исследования, которое при этом варианте поражения клубочков выявляет гранулярные депозиты IgG и комплемента на наружной стороне всех капиллярных петель, и, прежде всего, в отсутствии субэпителиальных депозитов вдоль базальной мембраны при электронной микроскопии. Небольшой объем биоптированного фрагмента с незначительным количеством гломерул может не позволить достоверно исключить сегментарный склероз, особенно когда в препаратах не представлены юкстамедуллярные клубочки.

IgM и *C1q* нефропатия были описаны как первичные самостоятельные гломерулярные заболевания, при которых иммунные депозиты могли быть видны при светооптическом исследовании у пациентов с НС как в нормальных или почти нормальных клубочках. Существуют сомнения, действительно ли эти варианты поражения клубочков следует рассматривать как самостоятельные и значимые заболевания, поскольку посредством чувствительных иммуногистохимических техник отложения IgM и C1q в мезангии могут выявляться почти в любом случае БМИ и даже в нормальных почках.

Прогноз

После 4 недель стероидной терапии БМИ может быть разделена на стероидчувствительную или стероидустойчивую формы. Полная ремиссия НС происходит при БМИ в течение 4–8 недель от начала терапии с частотой 80–90%. Однако рецидивы в течение первых 6–12 месяцев могут иметь место у 40–60% пациентов.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)

Данные изменения отмечаются у 10–20% пациентов с НС. ФСГС – это клиничко-патологический процесс, который может быть разделен на первичную и вторичную формы (табл. 5). Возраст его начала variabelен, начиная с первых месяцев жизни и до старости. ФСГС более часто и более тяжело протекает у чернокожих и испанцев, чем у белых, как у взрослых, так и у детей. Мужчины болеют более тяжело, чем женщины. Однако после менопаузы эти различия утрачиваются.

Морфологические признаки ФСГС неспецифичны и могут иметь место при других состояниях или наслаиваться на другие гломерулярные повреждения. Первичный и генетический, включая мутации подоцит-ассоциированных протеинов, ФСГС, должен быть дифференцирован от вторичных форм, обусловленных вирусами, лекарственной токсичностью или структурно-функциональными адаптациями к гемодинамическим изменениям.

(см. табл. 5). Наконец, ФСГС является неспецифическим признаком фокального и сегментарного склерозирования, которое имеет место при воспалительных и пролиферативных состояниях, тромбозах, наследственной патологии, такой как хронический гломерулонефрит, синдром Альпорта и митохондриальные цитопатии.

Патогенез

ФСГС – это многофакторное заболевание. Наряду с генетическими предпосылками патогенез ФСГС включает много других событий, таких как: вирусная инфекция, циркулирующие факторы, способные вызывать протеинурию и гломерулярное повреждение, гемодинамические изменения и гиперлипидемию.

Роль *генетических факторов* предполагает-ся из-за высокой частоты данного заболевания в

Таблица 5

Этиологическая классификация ФСГС

Первичный ФСГС включает в себя

- Коллапсирующая гломерулопатия
- Гломерулярное верхушечное повреждение – «tip lesion»
- Клеточный вариант

Фамильный/генетический

- A. Мутация альфа-актина 4
- B. Мутация подоцина
- C. Мутация WT-1
- D. Мутация бета интегрин (β4)

E. Связанный с другими наследственными заболеваниями (синдром Альпорта, митохондриальные цитопатии, болезнь Шарко-Мари-Туф, синдром Дауна)

Вторичный ФСГС

Вирус ассоциированный

ВИЧ-1 (ВИЧ-ассоциированная нефропатия)

Ассоциированный с химическими соединениями

- A. Героин (героиновая нефропатия)
- B. Интерферон-альфа
- B. Памидронат

Опосредованный адаптационными структурно-функциональными ответами

- A. При уменьшении почечной массы
 - Олигомеганефрония
 - Унилатеральная почечная агенезия
 - Ренальная дисплазия
 - Рефлюкс-нефропатия
 - Вследствие кортикального некроза
 - Хирургическое удаление почечной ткани
 - Хроническая нефропатия аллотрансплантата
 - Любые прогрессирующие заболевания почек с редукцией функционирующих нефронов
- B. При изначально нормальной почечной массе
 - Сахарный диабет
 - Гипертензия
 - Атероземболия или другие варианты острой сосудистой окклюзии
 - Ожирение
 - Врожденные пороки сердца «синего» типа
 - Серповидно-клеточная анемия

Реактивное повреждение при любых воспалительных и метаболических гломерулярных заболеваниях (склерозирующие, пролиферативные заболевания), например

- IgA Нефропатия
- Пурпура Шенляйн –Геноха
- Волчаночный нефрит
- Постстрептококковый нефрит и др.

некоторых этнических группах и из-за наличия наследственных/семейных форм ФСГС вызванных генной мутацией различных протеинов, например, таких, как α -актинин-4 и β 4-интегрин. Эти данные предполагают первичное повреждение подоцита, которое вызывает утрату его дифференцировки.

Прямое вовлечение *вирусной инфекции* в патогенез ФСГС было показано при ВИЧ-нефропатии посредством выявления ВИЧ-генома в клубочках.

Гемодинамическое повреждение. Было предположено, что гломерулярная гипертензия играет роль в патогенезе ФСГС, особенно при вторичных формах, связанных с уменьшением массы нефронов или увеличением скорости клубочковой фильтрации в отдельном нефроне. Связь между гиперфильтрацией и гломерулярной гипертензией основывается на демонстрации того, что компенсаторная гиперфильтрация вследствие уменьшения почечной массы частично достигается посредством подъема транскапиллярного градиента давления. Клиническим свидетельством в пользу этого является ассоциация между гиперфильтрацией и гломерулярным повреждением при гипертензии и диабете.

Важную роль играет ангиотензин II, который увеличивает экспрессию некоторых факторов роста, PDGF и TGF- β и активирует PAI-1. Все эти факторы за счет разнообразных механизмов приводят к накоплению экстрацеллюлярного матрикса.

Почечная ишемия (атеросклероз, тромботическая микроангиопатия, циклоспориновая цитотоксичность) могут играть роль в появлении «коллапсирующей» нефропатии в трансплантированной почке.

Гломерулярная гипертрофия. В патогенезе гломерулярного склероза роль гломерулярной гипертрофии трудно отделить от роли измененной гемодинамики. Однако у человека гломерулярная гипертрофия, очевидно, ассоциируется с развитием ФСГС. Было обнаружено, что гломерулярный объем увеличивается при различных состояниях, при которых может развиваться ФСГС, таких как рефлюкс-нефропатия, олигомеганефрония, унилатеральная почечная агенезия и первичный ФСГС.

Гиперлипидемия, ожирение. НС может иметь место у пациентов с выраженным ожирением без сахарного диабета. Наиболее часто выявляемая при этом в почечной ткани гистологическая картина – ФСГС. Пациенты с тяжелым ожирением имеют размеры клубочков больше среднего и увеличенную скорость клубочковой фильтрации, что может способствовать повреждению гломерул. Здесь прослеживается аналогия с экспериментальной моделью ФСГС у гиперлипидемичных крыс.

У таких животных развивается ФСГС, ассоциированный с гиперлипидемией. При этом гломерулярное повреждение может предотвращаться за счет уменьшения концентрации липидов в сыворотке крови.

Повреждение гломерулярных клеток. Некоторые авторы предполагают, что ФСГС вне зависимости от его причин может быть результатом повреждения эпителиальной клетки. Эта гипотеза основывается на: 1) наличии тяжелых повреждений подоцитов перед возникновением ФСГС, имевших место при некоторых экспериментальных моделях; 2) преобладанием морфологических изменений подоцитов в клеточном повреждении, которое наблюдается на ранних этапах развития некоторых вариантов ФСГС и в случаях ФСГС, связанных со СПИДом и внутривенным введением наркотиков. Похожие клеточные повреждения наблюдались на ранних этапах развития ФСГС в почечных трансплантатах.

«Гипотеза подоцита» состоит в том, что развитие ФСГС инициируется и поддерживается повреждением подоцитов. Как было показано в экспериментальных работах, утрата подоцитов ведет к адгезии капиллярных петель к боуменовой капсуле, приводя в итоге к накоплению протеинов в экстрацеллюлярном матриксе. Адгезия петель к капсуле Боумена связана с нарушениями направления процесса фильтрации (фильтрат поступает вместо боуменовского пространства прямо в интерстиций). В результате это приводит к ряду событий, являющихся причиной дегенерации целого нефрона.

Иммунные факторы. Изменения иммунитета вовлекаются в патогенез первичного ФСГС, но прямые свидетельства в поддержку этой теории ограничены. Однако, ответ на иммуносупрессию, в основном на кортикостероиды, может указывать на важность патогенетической роли иммунной системы, хотя бы и вторичной.

Циркулирующий фактор, как предполагалось, играет роль в немедленном появлении протеинурии после трансплантации в контексте ФСГС. Экспериментальные исследования позволили предложить, что фактор, повышающий проницаемость, может быть перенесен от пациентов с ФСГС экспериментальным животным. Предварительные характеристики данного фактора показали, что он больше, чем известные цитокины, и слабо анионен при pH 6,0.

Патология

ФСГС морфологически характеризуется сегментарной зоной склероза в некоторых гломерулах. В невовлеченных клубочках может обнару-

живаться диффузное увеличение клеточности или размера. Число неповрежденных клубочков зависит от стадии заболевания. В далеко зашедших случаях во многих клубочках находят глобальный гломерулосклероз. Клубочки с сегментарными склеротическими повреждениями более часто наблюдаются в юкстамедуллярной зоне.

Важно помнить, что гломерулярные повреждения при ФСГС не связаны с его причиной.

Существует несколько вариантов ФСГС, которые можно выявить при светооптической микроскопии.

Перихилярный вариант (perihilar variant), характеризующийся наличием гиалиноза и/или склероза в сосудистом полюсе клубочков. Гломеруломегалия и спайки являются обычными находками. Часто имеется гиалиноз артериол, нередко, распространяющийся на перихилярный сегмент. В зонах склероза могут обнаруживаться пенистые клетки. Этот вариант может иметь место при первичном ФСГС, но он является также обычным и для пациентов с вторичными формами ФСГС, ассоциирующихся с адаптивным ответом на утрату нефронов, гломерулярную гипертензию или воспаление. Пациенты с перихилярным ФСГС имеют более низкую частоту нефротического синдрома и более высокую частоту гипертензии.

Клеточный вариант (cellular variant) определяется при наличии сегментарной пролиферативной эпителиальной реакции, сочетающейся с эндотелиальной гиперклеточностью при вовлечении в процесс, по крайней мере 25% капиллярных петель, что вызывает окклюзию капиллярного просвета. Поврежден может быть любой сегмент (перихилярный или периферический). В данной ситуации также может наблюдаться накопление лейкоцитов и пенистых клеток.

Верхушечный вариант (tip variant) характеризуется наличием частичного повреждения в области отхождения проксимального канальца в виде или адгезии между капиллярными петлями и боуменовской капсулой в тубулярном пространстве или слияния подоцитов с париетальными или тубулярными эпителиальными клетками. Обычно также выявляются пенистые клетки.

Коллапсирующий вариант (collapsing variant) характеризуется коллапсом гломерулярных капилляров, гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Коллапс может быть сегментарным или глобальным. Гипертрофированные и гиперплазированные подоциты обычно заполняют мочевое пространство и часто содержат интрацитоплазматические белковые капли и вакуоли. В большинстве случаев коллапсирующая гломерулопатия является

или ВИЧ-ассоциированная или идиопатическая. Было отмечено, что тубулоретикулярные структуры обычно видимые в эндотелиальных клетках у пациентов с ВИЧ-ассоциированной нефропатией обычно отсутствуют в биопсиях у больных с коллапсирующей гломерулопатией.

Кроме того, второй причиной коллапсирующей гломерулопатии является лечение высокими дозами памидроната. Коллапсирующая гломерулопатия также может рецидивировать после почечной трансплантации или возникать *de novo*, в этой ситуации, часто приводя к потере трансплантата. Глобальный склероз может сосуществовать с сегментарными повреждениями во время проведения первичной биопсии. В тех случаях, когда прогрессирующий процесс приводит к терминальной почечной недостаточности, изменения в виде глобального склероза находят в большинстве гломерул.

В канальцах отмечается фокальная атрофия. В общем, количество тубулярных изменений пропорционально степени гломерулярной вовлеченности. Комбинация нормальных гломерул и атрофичных канальцев при исследовании биоптата пациента с НС подозрительна в отношении ФСГС. В такой ситуации должны быть сделаны дополнительные срезы. Клетки хронического воспаления и изредка пенистые клетки могут выявляться в областях тубулярного повреждения.

Иммунопатологические данные. В мезангии и зонах сегментарного склероза обычно отмечается IgM, часто в сочетании C3. Позитивную реакцию часто находят при исследовании C1q, C4. В неповрежденных гломерулах можно также видеть мезангиальное прокрашивание на IgM и C1q.

Электронномикроскопическая картина. В клубочках, кажущихся при световой микроскопии неповрежденными и части клубочков с отсутствием признаков сегментарного склероза, может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов. Повреждение эпителиальных клеток **проявляется** вакуолизацией и мембраносвязанными протеиновыми включениями, микровиллезной трансформацией и появлением сгруппированных в полосы актиновых филаментов, параллельных базальной мембране в сливающихся ножковых отростках.

Дифференциальный диагноз

Тубулярная атрофия, сопровождающаяся интерстициальным фиброзом является важным индикатором, позволяющим отличить ФСГС от БМИ.

Прогноз

Показано, что вероятность развития почечной недостаточности при ФСГС высока в тех случаях, когда число вовлеченных составляет от 20% до

30%. Пациенты с клеточным повреждением почти всегда имеют НС и его проявления более суровы, чем у пациентов с классическим ФСГС. Мезангиальная гиперклеточность и сосудистые изменения негативно влияют на прогноз. Также было найдено, что у пациентов с артериолярным гиалинозом имеются более тяжелые эпителиальные повреждения, большая альбуминурия и более тяжелая почечная недостаточность.

В недавнем исследовании обнаружено, что из всех вариантов ФСГС у больных с верхушечным повреждением отмечается наиболее высокая вероятность ремиссии (50%) и самую значительную степень почечной выживаемости до 3-х лет (76%). Сообщалось также, что после трансплантации рецидив первичного ФСГС имеет место у 30–50% пациентов, при последующей пересадке почки риск рецидива возрастает до 85%.

Мембранозный гломерулонефрит (МГ)

МГ наиболее частая причина идиопатического нефротического синдрома у взрослых. Частота вторичных форм (табл. 6) варьирует от 20 до 30%.

Патогенез

МГ – это классический иммунокомплексный гломерулонефрит, при котором иммунные комплексы локализуются в субэпителиальном слое гломерулярной капиллярной стенки. Антиген-антительные включения могут формироваться в результате продукции иммунных комплексов *in situ* или посредством депозиции циркулирующих иммунных комплексов. Антиген-антительные комплексы активируют систему комплемента; мембраноатаку-

ющий комплекс C5a-9 был обнаружен в базальных гломерулярных мембранах. C5a-9 стимулирует выработку подоцитами протеаз, оксидантов, простаноидов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и цитокинов, включая TGF β . Эти события в результате приводят к разрушению функционального единства гломерулярной базальной мембраны и фильтрационного белкового барьера подоцитов с последующим развитием массивной протеинурии. При нефрите Хеймана, модель МГ у крыс, мегалин – один из мишеневых антигенов для нефритогенных антител экспрессируется на поверхности подоцитов, где формируются иммунные комплексы, вызывая активацию комплемента и протеинурию нефротического уровня.

Субэпителиальная депозиция иммунных комплексов в гломерулярной базальной мембране является причиной активации комплемента и синтеза реактивных кислородных радикалов (ROS). Аддукты продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал) были выявлены в неколлагеновом домене коллагена 4 типа ГБМ. Поскольку четвертый тип коллагена является основным структурным протеином ГБМ, его окисленная модификация может изменять ширину пор и электрический заряд мембран; следствием этого становятся утрата селективной проницаемости и протеинурия.

Гломерулярное повреждение может быть опосредовано ROS происходящими из лейкоцитов и резидентных гломерулярных клеток. Миелопероксидаза (МРО), гемопротейн секретирующийся мононуклеарными клетками, может способствовать образованию модифицированных/окисленных белков под действием образующейся в ходе миелопероксидазной реакции гипохлорной кислоты (HOCl)/гипохлорита. Это может вызывать дисфункцию клеток в различных компартментах почки. Одновременная локализация МРО и HOCl-модифицированных протеинов в гломерулярной мембране и подоцитах человека при МГ указывает на роль МРО- гидроген пероксидно-хлоридной системы в синтезе ROS в поврежденной ГБМ пациентов с МГ.

Однако мегалин не может составлять соответствующий антиген для мембранозной нефропатии (МН), поскольку он не был найден в человеческих подоцитах или выявлен в субэпителиальных иммунных депозитах у больных с МГ.

В подгруппе младенцев с антенатальной МН нейтральная эндопептидаза (NEP) была идентифицирована как первая белковая мишень для нефритогенных антител в человеческих подоцитах.

В патогенезе МГ также обсуждалась роль измененной экспрессии белков щелевой диафрагмы

Таблица 6

Клинические состояния, связанные с вторичным МГ

Инфекции

Гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, малярия, лепра, шистозоматоз, филяриозы, чесотка.

Химические соединения

Пенециллиамины, золото, медь-содержащие соединения, каптоприл, пробенецид, триметадиян, нестероидные противовоспалительные средства.

Опухоли

Карциномы (легкого, толстой кишки, молочной железы, почек, пищевода), меланомы, лейкоциты, лимфомы (особенно неходжкинские).

Иммунные расстройства

СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Сьегрена, дерматомиозит, саркоидоз, тиреоидит Хашимото, герпетический дерматит, миастения гравис, синдром Жулиана–Барре, панникулит Вебер-Кристиана, буллезный пемфигоид, синдром антикардиолипидных антител.

Разное

Серповидно-клеточная анемия, синдром Фанкони, сахарный диабет, склерозирующий холангит.

(например, нефрина) или ассоциированных со щелевой диафрагмой белков (например, β -дистргликан).

Значение генетических факторов также предполагается в связи с увеличением частоты заболеваний у пациентов с HLA-DR3 и B8.

Патология

В начальных стадиях гломерулы могут казаться нормальными при световой микроскопии. При более поздних стадиях, капиллярные стенки утолщаются с сужением капиллярного просвета. Окраска метамин-серебро позволяет обнаружить субэпителиальные выступы («шипики») вдоль капиллярных петель, связанных с отложением нового материала базальных мембран, прилежащего к депозитам. При прогрессирующем МГ депозиты располагаются часто внутри капиллярной базальной мембраны, полностью покрытые новым материалом базальных мембран, и в таком случае капиллярные стенки могут иметь «двойной контур».

Иммуногистологически выявляется гранулярное прокрашивание капиллярной стенки на IgG, C3 и элементы мембран-атакующего комплекса C5b-C9.

Ультраструктурные признаки МГ были использованы для классифицирования заболевания на 4-й стадии. Общим для всех стадий является наличие субэпителиальных электронноплотных депозитов и слияние ножковых отростков висцеральных эпителиальных клеток.

Стадия I. Инициальные субэпителиальные депозиты.

Стадия II. Формирование субэпителиальных выступов, вещества базальной мембраны латеральное депозитов («шипов»).

Стадия III. Новый экстрацеллюлярный материал окружает депозиты, которые включаются в капиллярную базальную мембрану.

Стадия IV. Формирование значительно утолщенных капиллярных стенок с разряжением и просветлением зон интрамембранных депозитов и слоистостью базальной мембраны.

Ультраструктурное обнаружение субэндотелиальных депозитов в дополнение к субэпителиальным депозитам обычно указывает на то, что МГ вызван системным аутоиммунным заболеванием.

Прогноз

Результаты, касающиеся прогноза МГ, противоречивы. Приблизительно 25% пациентов входят в спонтанную ремиссию, тогда как примерно у трети – половины больных отмечается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность или они умирают от осложнений НС.

(Продолжение следует)

*Перевод с английского
В.Г. Сиповский*

Поступила в редакцию 05.02.2007

Принята в печать 07.06.2007