ISSN 1561-6274. Нефрология. 2008. Том 12. №1.

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2008
УДК 616.61-008.6-079.4

Г.-Й. Грене, Е. Кисс

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 3: МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, IgA НЕФРОПАТИЯ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АМИЛОИДОЗ, ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ

H.-J.Gröne, E.Kiss

NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. PART 3: MEMBRANOUS PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS, IGA NEPHROPATHY, DIABE TIC NEPHROPATHY, AMYLOIDOSIS, POST-TRANSPLANT NEPHROPATHY

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.

МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Большинство детских и юношеских случаев мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) являются идиопатическими. Вторичные формы, преобладающие во взрослой популяции, связаны или с криоглобулинемией или HCV инфекцией (табл. 7). У примерно 50% пациентов отмечается либо нефротический уровень протеинурии, либо явный нефротический синдром, ассоциированный с гематурией, гипертензией и умеренным ухудшением функции почек.

Патогенез

Считается, что в патогенезе МПГН типа 1 основой является гломерулярная депозиция иммунных комплексов из микроциркуляции. Иммунные комплексы преимущественно локализуются в мезангии и субэндотелиальном пространстве.

Таблица 7

Вторичные формы МПГН

Инфекции
Хронические гепатиты В и С, бактериальные эндокардиты, инфицированные желудочко-предсердные шунты, лепра, малярия, микоплазма, ВИЧ
Аутоиммунные заболевания
Смешанная криоглобулинемия, СКВ, ревматоидный артрит, синдром Сьегрена
Злокачественные новообразования
Лимфомы, лейкемии

Иммунные комплексы активируют комплемент через классический путь, ведущий к генерации хемотоксических факторов (C5a), опсонинов (C3a) и мембран атакующего комплекса (C5b – C9). Хемотоксические факторы опосредуют накопление лейкоцитов и тромбоцитов. Лейкоциты высвобождают оксиданты и протеазы, которые опосредуют повреждение капиллярной стенки и вызывают протеинурию. Цитокины и факторы роста, высвобождающиеся как экзогенными, так и эндогенными гломерулярными клетками, приводят к мезангиальной пролиферации и экспансии матрикса.

Патофизиологическая основа МПГН связана с неконтролируемой системной активацией альтернативного пути каскада комплемента. У некоторых пациентов утрата регуляции системы комплемента вызывается C3 нефритическим фактором – аутоантителом, направленным против C3 конвертазы альтернативного пути. Было найдено, что гомозиготный дефицит фактора H – растворимого регулятора системы комплемента, образующегося в печени, часто ассоциирован с МПГН типа 2.

Высокая частота рецидивов в почечных трансплантантах подтверждает роль *циркулирующего фактора* в патогенезе МПГН типа 2.

Патология

Светооптически повреждения характеризуются признаками мезангиальной пролиферации и утол-

щением мембран капилляров клубочка вследствие наличия периферических иммунных депозитов капиллярной стенки и усиления контура («трамвайные рельсы») гломерулярных базальных мембран (ГБМ). Каждый из этих признаков может быть выражен в различной степени. При идиопатическом МПГН пролиферация имеет типичную единообразную диффузную форму, в отличие от нерегулярной вовлеченности в процесс, наблюдаемой при пролиферативной форме волчаночного нефрита. Полулуния могут быть как при идиопатическом, так и при вторичном вариантах. При прогрессировании повреждений наблюдается уменьшение клеточности, накопление матрикса или, при длительном течении, нарастание признаков склерозирования.

Позже, по мере прогрессирования заболевания, выявляются тубулярная атрофия, интерстициальный и сосудистый фиброз.

МПГН типа 1 (мезангиокапиллярный ГН; 80% случаев МПГН) ультраструктурно характеризуется субэндотелиальными иммунокомплексными отложениями, которые в свою очередь стимулируют репликацию материала базальной мембраны и некоторых субэпителиальных депозитов.

Для МПГН типа 2 (болезнь плотных депозитов; 10-20% случаев МПНГ) патогномоничны интрамембранозные плотные депозиты внутри базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена.

При МПГН типа 1 иммуногистологически отмечаются мезангиальное и субэндотелиальное окрашивание гранулярных отложений на IgG, M, C1q и C3, а также более слабое и вариабельное окрашивание на IgA и фибриноген. В случае МПГН типа 2 находят депозиты вдоль периферических гломерулярных и тубулярных базальных мембран.

Прогноз

МПГН типа 1 имеет тенденцию к медленному прогрессированию с незначительным количеством спонтанных ремиссий. Сообщалось, что десятилетняя выживаемость составляет 50%. Повторная биопсия, проведенная после длительного курса терапии, документировала регрессию мезангиокапиллярных повреждений, но с частой персистенцией мезангиальной гиперклеточности.

МПГН типа 2 обычно протекает более агрессивно, чем МПГН типа 1. Хотя, примерно у 20% пациентов с МПГН типа 2 может наблюдаться относительно стабильное течение. Более благоприятный результат свойственен пациентам с асимптоматической гематурией и субнефротической протеинурией, которые имеют фокальные и умеренные мембранопролиферативные признаки при нефробиопсии. МПГН рецидивирует в почечных трансплантатах с частотой 20–30% при типе 1 и 80–100% при типе 2. Однако клиническая значимость рецидивирования умеренна и менее чем в 10–20% случаев рецидив ответственен за отторжение трансплантата.

Таблица 8

Заболевания, связанные с гломерулярными отложениями IgA

Первичные причины
– IgA нефропатия
– Пурпура Шенляйн–Геноха
Вторичные причины
– Заболевания печени: алкогольный цирроз, гепатит В, хронический шистозоматоз
– Заболевания кишечника: целиакия, хронический язвенный колит, болезнь Крона
– Заболевания кожи: герпетиформный дерматит, псориаз
– Заболевание легких: саркоидоз, гемосидероз, кистозный фиброз
– Опухоли: карцинома легкого, гортани, поджелудочной железы, фунгоидный микоз
– Системные иммунгые расстройства: псориазный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Сьегрена, синдром Бехчета, синдром Рейтера, фамильная иммунная тромбоцитопения.
– *Заболевания, сочетающиеся с IgA нефритом:* болезнь минимальных изменений, ANCA-позитивный васкулит, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, гранулематоз Вегенера.

IgA НЕФРОПАТИЯ

IgA нефропатия (IgAH) – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, являющийся наиболее частым гломерулярным заболеванием. В подавляющем большинстве случаев IgAH – первичное изолированное заболевание почек. Тем не менее имеется немало клинические ситуаций, которые, по-видимому, предрасполагают к вторичной IgAH (табл. 8). Клинические проявления первичной IgA нефропатии обычно возникают во второй или третьей декаде жизни, преимущественно у лиц мужского пола.

Приблизительно у 40–50% пациентов имеется рецидивирующая макроскопическая гематурия, которая обычно сочетается с инфекцией респираторного тракта. Асимптоматическая гематурия с протеинурией или без нее отмечается в 30–50% случаев. Нефротический синдром имеет место только у 5% всех больных с IgA и более характерен для детей и подростков.

Патогенез

Потенциальные механизмы, лежащие в основе депозиции IgA и прогрессии поражения почек, представлены на рис 3.

У людей продуцируется два изотипа иимуноглобулина А подклассов IgA 1 и IgA 2. Плазматические клетки, ассоциированные с гастроинтести-

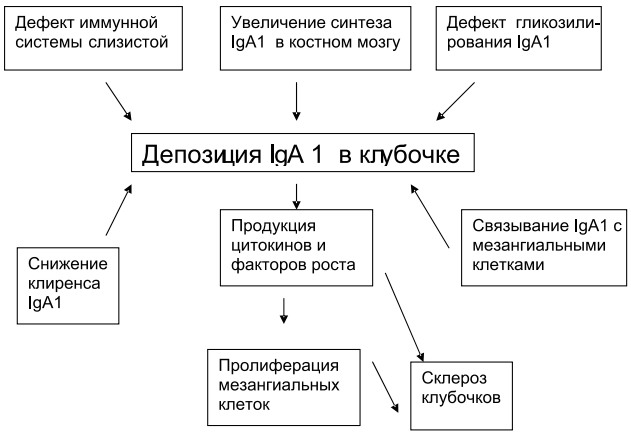

Рис. 3. Потенциальные механизмы, обуславливающие гломерулярную депозицию IgA и прогрессию почечного заболевания при IgAN [Donadio J, Grande JP. 2002; *NEJM* 10:738-748].

нальным и респираторным трактом, продуцируют IgA1 и IgA 2, тогда как плазматические клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1. Гломерулярные депозиты IgA в IgAH, по-видимому, относятся исключительно к подклассу IgA1.

Начало IgAH может быть связано с инфекцией респираторного тракта. Имеющиеся данные позволяют полагать, что иммунитет слизистых, который частично осуществляется IgA, снижается у пациентов с IgAH. Сниженный ответ IgA на антигены слизистой может запускать увеличение продукции полимерной формы IgA1 костным мозгом, что приводит к нарастанию сывороточного уровня IgA1. Однако только увеличение продукции IgA, по-видимому, недостаточно для развития IgAH, так как у пациентов с IgA-секретирующей миеломой наблюдаются повышенные уровни сывороточного IgA, но редко развивается IgAH.

Недавние исследования показали, что имеется дефект в галактозилировании IgA 1 как в сыворотке, так и в почке у пациентов с IgAH. Дефектное галактозилирование IgA1 возможно благодаря уменьшению β1,3-галактозил трансферазной активности, что может снижать печеночный клиренс IgA 1 и запускать связывание IgA1 комплексов с гломерулярными мезангиальными клетками. Депозиты IgA1 в почке стимулируют продукцию различных цитокинов и факторов клетками почки и циркулирующими клетками воспаления, приводя к характерным гистопатологическим признакам мезангиально-клеточной пролиферации и экстрацеллюлярной депозиции в матриксе.

Мезангиальные отложения IgA часто сопровождаются депозитами C3, давая основания полагать, что система комплемента также вовлекается в почечное повреждение. Мезангиальная IgA активация C3, возможно, реализуется через альтернативный, маннозо-связывающий- лектиновый (MBL) путь, и это в обязательном порядке ведет к генерации C5b-9 комплекса, который в сублитических концентрациях может стимулировать мезангиальные клетки к продуцированию воспалительных медиаторов. Существование фамильных форм IgAH предполагает вовлечение генетических составляющих в патогенез IgA нефропатии. Звеньевой анализ генома (genome-wide linkage analysis), проведенный в недавнем мультицентровом исследовании показал, что наличие в 60% внутриродственной связи при IgAH по 6q22-23 локусу.

Патология

При светооптической микроскопии изменения могут быть минимальны. Наиболее обычным проявлением является мезангиальная пролиферация, которая может быть фокально-сегментарной, но часто бывает диффузной и глобальной. Полулуния могут усугублять диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит. В сравнении с другими хроническими гломерулярными заболеваниями гломерулосклероз с тубулярной атрофией и интерстициальным фиброзом при IgAH не являются характерными светооптическими признаками.

Иммуногистология: мезангиальные IgA депозиты являются определяющим признаком данного заболевания. IgA l депозиты могут иногда наблюдаться в стенках капилляров гломерул и их присутствие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев отложение IgM сопровождает IgA. C3 депозиты обычно выявляются и имеют такое же распределение, как и IgA. Так же может наблюдаться позитивное окрашивание на C4 и C1q. Мезангиальные и парамезангиальные электронноплотные депозиты являются ультраструктурным проявлением IgAH. Иногда может наблюдаться фокальное истончение базальной мембраны.

Дифференциальный диагноз

IgAH нефропатия должна быть отдифференцирована от пурпуры Шенляйн-Геноха.

Пурпура Шенляйн-Геноха (*Schonlein-Henoch purpura)* характеризуется наличием системных симптомов (мелкоточечной пурпуры, артралгии, абдоминальных болей) и морфологическими изменениями в почечном биоптате, похожими на IgAH. При биопсии кожи больных с пурпурой Шенляйн-Геноха в сосудах часто находят депозиты IgA. На основе семейных исследований было отмечено, что пурпура Шенляйн-Геноха и IgAN могут быть вариантами одного и того же патологического процесса. Однако факторы, приводящие к системной активации IgA-содержащих иммунных комплексов

Таблица 9

Прогностические маркеры при IgAH [Barratt J, Feehally J. JASN 2005; 16: 2088-2097]

Клинические	*Гистопатологические*
Плохой прогноз	Полохой прогноз
Пожилой возраст	*Светооптическая микроскопия*
Длительность симптоматики	Спайки с капсулой и полулуния
Существенная протеинурия	Гломерулярный склероз
Гипертензия	Тубулярная атрфия
Почечная недостаточность	Интерстициальный фиброз
Увеличение индекса массы тела	Утолщение сосудистой стенки
Хороший прогноз	*Иммунофлуоресценция*
Рецидивирующая микроскопическая гематурия	Отложение IgA в капиллярных петлях
Не влияет на прогноз	*Ультраструктура*
Пол	Мезангиолизис
Этнос	Дефекты ГБМ
Уровень IgA	**Хороший прогноз**
	Минимальные светооптические нарушения
	Не влияет на прогноз
	Интенсивность отложений IgA1
	Дополнительное отложение IgM, IgG, C3

при пурпуре Шенляйн-Геноха, или локализованной активации при IgAH выявлены не были.

При IgAN, как при волчаночном нефрите, отмечается значительная степень вариабельности гистологических изменений. C1q депозиты характерны для пациентов с волчаночным нефритом и менее часто выявляются при IgAH. Клинические и серологические проявления СКВ обеспечивают необходимые диагностические критерии.

Прогноз

Обычно IgAH прогрессирует медленно и приводит к терминальной почечной недостаточности 20–30% пациентов в течение 20–25 лет.

Гистологическая система оценки идентифицирует диффузный пролиферативный гломерулонефрит, степень глобального гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и полулуний как маркеров неблагоприятного прогноза (табл. 9).

IgAH рецидивирует в 20–60% трансплантатов. Рецидивирование заболевания приводит к ухудшению почечной функции и потере трансплантата в 15% случаев, независимо от того, получен он от трупа или живого донора.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается примерно у 15–20% больных с диабетом типа 1 и 20–40% пациентов с диабетом типа 2. Нефротический синдром является характерным осложнением диабетической нефропатии. Он обычно появляется после длительного периода постепенного нарастания протеинурии и часто прогрессирует вплоть до терминальной почечной недостаточности. Нефротический синдром выявляется у 87% пациентов с нефропатией при диабете типа 1 и 70% – при диабете типа 2. Терминальная почечная недостаточность развивается более чем в 75% случаев в течение 15 лет от момента регистрации выраженной протеинурии.

Патогенез

Диабетическая нефропатия характеризуется накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в гломерулярном мезангии и тубулоинтерстиции. Это может быть объяснено дисбалансом между синтезом и деградацией компонентов ЭЦМ, ведущим к патологическому накоплению коллагена, фибронектина и ламининов.

Патогенез диабетической нефропатии сложен. Он предполагает взаимодействие разных факторов: *генетических*, *гемодинамических* (повышенное системное и интрагломерулярное давление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) с соответствующими гемодинамическими сдвигами, нарастание уровня эндотелина и других вазоактивных гормонов), *метаболических расстройств и окислительного стресса* с формированием конечных продуктов чрезмерного гликирования (AGEs) и активных кислородных радикалов (рис. 4).

Факторы риска, связанные с развитием ДН, включают возраст, неевропеоидную расу и мужской пол.

Наличие ДН в некоторых семьях с диабетом как типа 1, так и типа 2, привело к пониманию того, что *генетическая* предрасположенность способствует развитию этого заболевания. Полиморфизм генов ангиотензина и ангиотензин-1 конвертирующего энзима в хромосоме 17 и генетический дефект в регуляции продукции гликозоаминогликанов

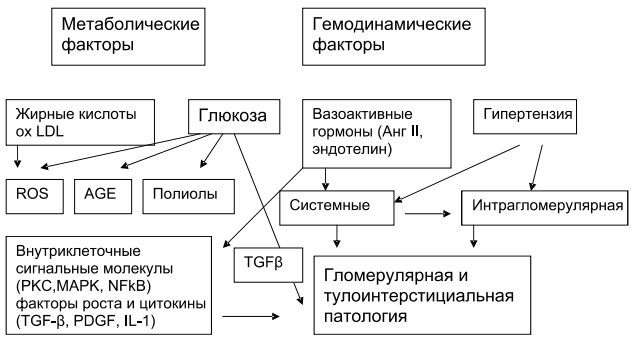

Рис. 4. Гемодинамические и негемодинамические факторы в патогенезеДН (модифицировано по van Dijk C., Berl T, [*Clin Sci* 2004; 107: 125-136].

эндотелиальными и мезангиальными клетками также коррелировал с предрасположенностью к развитию ДН. Кроме того, вероятность появления диабетической нефропатии связана с генетическим локусом хромосомы18q22.3-q23. Совсем недавно было показано, что пациенты с диабетом и более коротким аллельным вариантом гена карнозиназы *CNDP1* (CNDP1 Мангейм) в хромосоме 18, имеют большие уровни карнозиназы и менее предрасположены к развитию нефропатии, чем лица с большим числом повторений лизина в лидирующем пептиде CNDP1 гена. Фермент карнозиназа способствует деградации дипептида карнозина, несмотря на то, что карнозин, как сообщалось, ингибирует формирование AGE-молекул.

Показано, что *гипергликемия* ведет к накоплению AGE в тканях пациентов с диабетом. Уровни циркулирующих AGE повышаются при диабете, в частности, у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку AGE в норме экскретируются с мочой.

AGE индуцируются при экспрессии и активации многочисленных транскрипционных факторов, вовлеченных в развитие диабетической нефропатии, включая ядерный фактор kB(NF-κB) и протеинкиназу С (PKC). Данный эффект может быть как прямым (через AGE рецепторы), так и непрямым (через генерацию свободных радикалов, приводящую к продукции цитокинов, молекул адгезии и хемокинов). При сахарном диабете в результате ненормальной метаболической среды, связанной с гипергликемией и гиперлипидемией, увеличиваются ROS. ROS способны активировать NF-kB и PKC в васкулярных эндотелиальных клетках, увеличивая продукцию цитокинов и экстрацеллюлярного матрикса, плазминогенного активатора ингибитора (PAI-1) и вазоконстрикторного эндотелина 1. Более того, PKC опосредует активность сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти изменения могут вести к утолщению базальной мембраны, сосудистой окклюзии, увеличенной сосудистой проницаемости и усиленному ангиогенезу.

Гипергликемия лишь частично ответственна за гломерулярную гиперфильтрацию при ДН. Ранние *гемодинамические изменения* включают в себя низкое сосудистое сопротивление приносящей и выносящей артериол, значительное увеличение плазмотока, умеренное увеличение гломерулярного капиллярного давления, ведущего к повышению скорости клубочковой фильтрации. Повышенный уровень натрийуретического пептида (ANP), задержка жидкости и натрия вследствие удвоения его реабсорбции ко-транспортерами в проксимальном канальце и уменьшенная активность RAAS очевидно связаны с индукцией гиперфильтрации у диабетиков при плохом гликемическом контроле. Вклад в изменения почечной гемодинамики вносит и прямая вазодилатация, опосредованная осмотическим эффектом гипергликемии или сорбитолиндуцированной активацией полиольного пути. Изменения продукции субстанций, влияющих на сосудистый тонус, например, оксида азота (NO), в условиях диабета способны вызвать дисбаланс между ними, который также может быть в какой-то мере ответственным за развитие гиперфильтрации.

Тубулоинтерстициальные изменения, которые строго коррелируют с состоянием функции почек, не являются просто нижележащим отражением гломерулярного повреждения.

Предположительные механизмы, посредством которых вызывается негломерулярная почечная дисфункции, могут быть связаны с одновременной экспозицией просклеротических цитокинов в клубочке и тубулоинтерстиции, а также тубулотоксичностью, обусловленной нарастанием содержания белка в фильтрате.

Патология

Утолщение базальных мембран может обнаруживаться как в самом начале, так и в течение первых 2 лет после выявления сахарного диабета и служит чувствительным индикатором наличия данного заболевания.

В дополнение к изменениям в толщине и конфигурации капиллярных базальных мембран в клубочке могут быть распознаны четыре различных типа повреждения.

Диффузный гломерулосклероз характеризуется увеличением мезангиального матрикса, повреждением целых гломерулярных петель и вовлечением большей части клубочка. Может присутствовать мезангиальная клеточная пролиферация

Нодулярный гломерулосклероз (тельца Кимельстила–Вилсона) – наиболее характерное повреждение при ДН. Обычно он характеризуется узелковым накоплением гомогенного эозинофильного материала в мезангии. Эти повреждения обычно бывают ацеллюлярными в центре, но не по периферии. В процесс может быть вовлечено несколько лобул клубочка, а узелки часто имеют различный размер.

Повреждения в виде «капсулярной капли» и «фибриновой шапочки» являются гомогенными эозинофильными структурами вариабельного размера. Они могут локализоваться между базальной мембраной и прилежащим париетальным эпителием Боуменовой капсулы, между слоями базальной мембраны капсулы или находятся внутри просвета одной или более дилатированных капиллярных петель гломерулы, соответственно.

Артерии и артериолы. Гиалиноз артериол с вовлечением, как эфферентной, так и афферентной артериол относительно специфичен для ДН и часто связан с НС.

Тубулоинтерстиций. Тубулярная базальная мембрана часто утолщена и может быть расщеплена и расслоена. Иногда клетки проксимальных канальцев имеют нежную вакуолизацию цитоплазмы и содержат липиды, обычно у пациентов с манифестацией нефротического синдрома. Иногда выявляются так называемые изменения Армани-Эпштейн, связанные с наличием гликогена в канальцах. Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз обычны при прогрессии процесса и могут сопровождаться хроническими воспалительными инфильтратами.

Иммуногистология. При ДН могут наблюдаться диффузно-линейные или гранулярные локализации IgG вдоль гломерулярных капиллярных мембран, в мезангии и тубулярных базальных мембранах. Отложение IgG может сопровождаться депозицией IgM, IgA, C3, фибриногена. Иногда незначительное количество иммуноглобулинов и комплемента отмечается в узелках, характерных для почечного повреждения при диабете.

Электронная микроскопия. В капиллярной стенке морфологические изменения представлены как в ГБМ, которая стандартно утолщена, так и в эпителиальных клетках, которые демонстрируют вариабельное слияние ножковых отростков подоцитов. Могут наблюдаться нодулярные повреждения мезангия, состоящие из коллагеновых фибрилл, маленьких липидных частичек и клеточных фрагментов. Клеточность уменьшена в центральных зонах узелков и увеличена – в периферических. По периферии нодулярных повреждений могут отмечаться слущенные эндотелиальные клетки. Просветы капилляров вокруг узелкового повреждения могут содержать полусферические электронноплотные материалы, так называемые «фибриновые шапочки». При диффузных повреждениях наблюдается глобальная экспансия мезангиального матрикса с коллагеновыми фибриллами и мелкими липидными частичками. Иногда электроннoплотные депозиты выявляются в парамезангиальных и субэпителиальных областях. Электроннoплотные депозиты вокруг сосудистой стенки соответствуют гиалиновым изменениям, видимым при световой микрскопии. В канальцах ультраструктурными изменениями являются увеличенного размера митохондрии и утолщенные базальные мембраны.

Дифференциальный диагноз

Диффузное повреждение, в частности на ранней стадии развития, когда мезангиальные клетки пролиферируют, может быть перепутано с *генерализованной формой мезангиопролиферативного гломерулонефрита.* Природа изменения капиллярной стенки должна быть отдифференцирована от той, которая наблюдается при *мембранозном гломерулонефрите*. При использовании метаминсеребряной краски (PASM) с докрашиванием PAS, в случае диабетической нефропатии вся капиллярная стенка красится в черный цвет, тогда как при мебранозном гломерулонефрите ГБМ окрашивается в черный, а субэпителиальные депозиты – в розовый. Электронная микроскопия – определяющий метод для такой дифференциальной диагностики. Наличие линейного окрашивания капиллярных стенок на альбумин при иммуногистохимии, дополненное появлением утолщенной ГБМ и отсутствие иммунных депозитов при электронной микроскопии, исключает возможность иммунокомплексноопосредованного гломерулонефрита.

Нодулярная форма диабетического гломерулосклероза не должна быть перепутана с другими пятью заболеваниями, при которых клубочки вовлекаются в процесс: *амилоидоз, болезнь отложения легких цепей, иммунотактоидный гломерулонефрит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и репаративная фаза тромботической микроангиопатии.* На практике сочетание наличия нодулярного мезангиолизиса, капсулярных капель и фибриновых шапок с гиалинозом приносящей и выносящей артериол является достаточными для диагностики ДН.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз – термин, применяемый для обозначения заболеваний различной этиологии, одним из патологических признаков которых является накопление фибриллярных протеинов в экстрацеллюлярном пространстве.

Этиология/Классификация

Амилоидоз может быть классифицирован на:

Первичный амилоидоз с AL-амилоидом (Igλ: 75–80%; Igk-light-chains) *и АН-амилоидом* (Igγ-heavy chains) представляет собой плазмаклеточную дискразию, которая обычно характеризуется системной депозицией амилоида и увеличением моноклональных плазматических клеток в костном мозге – моноклональная В-клеточная неоплазия.

Вторичный амилоидоз с АА – амилоидом (сывороточный амилоид А)

Наследственная форма при семейной средиземноморской лихорадке (мутации криопирина /NALP3 гена и SAA изоформы предшественника).

Хроническое воспаление/инфекционные заболевания: хронический бронхит, ревматоидный артрит,

псориаз, болезнь Бехтерева (Morbus Bechterew), синдром Рейтера, синдром Стилла, СКВ, синдром Сьегрена, болезнь Крона, язвенный колит, туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазия.

Неоплазии: Болезнь Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрема, почечно-клеточная карцинома.

Другие заболевания: болезнь Кастельмана.

Системный *сенильный амилоидоз* с AS (сенильный амилоид), происходящий из « дикого» типа транстиретина (преальбумина).

Наследственный амилоидоз аутосомно-доминантные заболевания вследствии мутации различных генов:

– Транстирерин (TTR) – аутосомно-доминантный TTR-амилоидоз

– Аполипопротеин А-1 (семейная амилоидполинейропатия)

– Гелсолин (семейная финская церебральная амилоиднейропатия)

– Цистатин С (фамильная исландская апоплексия)

Ятрогенный амилоидоз в виде β2-микроглобулярного амилоида, который развивается в течение долговременного гемодиализа.

Локализованные формы амилоидоза, связанные с болезнью Альцгеймера (Аβ) и диабетом типа 2.

Характеристики 4 основных типов системного амилоидоза представлены в табл. 10.

Амилоидоз недавно классифицирован на различные формы на основе химической природы их амилоидных белковых предшественников и как было выявлено более чем 24 различных протеина, на сегодняшний день являются генетически обусловленными у людей *(Приложение 1).*

Патогенез

Предпосылкой для развития системного амилоидоза является присутствие амилоидогенного протеина в плазме. В большинстве случаев, предшественник – это нормальный протеин, имеющийся в ненормально высокой концентрации, или протеин с измененной конформацией, вызванной точечной мутацией, что наблюдается при большинстве семейных форм амилоидоза. Имеются дополнительные механизмы, которые неизвестны, так как у некоторых развивается амилоидоз, пока у других его нет, несмотря на появление такого же преамилоидного состояния. Вопрос является ли расщепление (cleavage) белка-предшественника важным для фибриллогенеза остается спорным.

На настоящий момент мало известно о молекулярных механизмах, которые играют роль в депозиции амилоидных фибрилл в специфических тканях-мишенях, таким образом приводя к различным клиническим синдромам при амилоидозе. Этот феномен может быть связанным с внутренними характеристиками амилоидогенных цепей. Специфические взаимодействия с тканевыми гликозоамингликанами или рецепторами клеточной поверхности, такими как мультилигандный рецептор для прогрессирующего гликозилирования ко-

Таблица 10

Характеристики основных типов системного амилоидоза

ТИП	Состав фибрилл	Белок предшественник	Основное заболевание	Клинические признаки	Лабораторные признаки
AL (первичный)	Моноклональные Ig легкие цепи	λ или k легкая цепьсоотношение λ к k: 3:1	Плазмаклеточная дискразия	Кардиомиопатия, нефропатия, гепатомегалия, симптом “подушки” плеча (shoulder-pad sign), кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	М-протеинурия, белок Бен-Джонса в моче
ATTR (семейный)	Транстиретин	Вариантные формы транстиретина	Наследственный	Периферическая и автономная нейропатия, кардиомиопатия, катаракта (vitreous opacities)	Мутация гена транстиретина
AA (реактивный)	Амилоид А-протеин	Сывороточный амилоид А-белок (SAA)	Хронические воспалительные заболевания	Нефропатия, гепатомегалия, гастроэнтеропатия	Повышенный уровень SAA, CRP в сыворотке
Aβ2M	β2 микроглобулин	β2 микроглобулин	Длительный гемодиализ	Остеоартикулярные расстройства, костные кисты, кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	Повышенные уровни β2 микроглобулина в сыворотке

нечных продуктов, могут так же иметь значение в тканевой специфичности.

Патология

Амилоидоз диагностируется путем выявления тканевых депозитов бледно-розового цвета в срезах, окрашенных конго-красным, или оранжевого цвета и яблочно-зеленого цвета при поляризационной микроскопии.

Морфологические проявления депозитов не дифференцируют первичный и вторичный амилоид.

Амилоид может повреждать все компартменты почки, но клубочки повреждаются заметно чаще.

Клубочки. Депозиты амилоида ограничены мезангиальными областями на начальных этапах. Мезангиальные клетки не увеличиваются в размере, но они смещаются к периферии эозинофильными массами. При нодулярной форме мезангий расширяется за счет больших масс амилоида, которые сдавливают и компрометируют гломерулярные капилляры. По мере прогрессирования отложение депозитов инфильтрирует капиллярную стенку: вначале депозиты ограничиваются субэндотелиальным регионом, при развитых формах имеются большие субэпителиальные массы амилоида, формирующие шипы, которые проецируются в мочевое пространство. Шипы являются серебропозитивными и тиофлавин Т-позитивными.

В тяжелых случаях, облитерация гломерул амилоидом становится полной с редукцией афинности для конго красного. Эпителиальная пролиферация и формирование полулуний редки при амилоидозе.

Сосуды всех размеров вовлекаются в процесс, депозиты амилоида инфильтрируют целиком сосудистую стенку как артерий, так и вен.

Тубулярные базальные мембраны так же часто содержат амилоидные депозиты преимущественно в дистальных трубочках. В клетках тубулярного эпителия могут наблюдаться изменения, связанные с экскрецией протеина, в виде гиалиновых капель. Обычно имеются белковые цилиндры, которые не имеют фрагментации, в отличие от цилиндров Бен-Джонса при множественной миеломе.

Обработка срезов, окрашенных конго-красным, трипсином или перманганатом калия, позволяет дифференцировать AL и AA амилоиды. При этой обработке AA амилоид депозиты теряют двойное лучепреломление, тогда как AL депозиты амилоида остаются строго позитивными, так как они устойчивы к протеолизу.

Иммуногистохимически может наблюдаться неспецифическое окрашивание для некоторых иммуноглобулинов и компонентов комплемента в мезангии, капиллярной стенке и на уровне амилоидных депозитов. Специфические антитела против AA амилоида и легких цепей помогают в определении состава амилоида, но результаты иногда трудно интерпретировать из-за неизвестных антигенов.

При элетронной микроскопии в зоне депозитов могут наблюдаться характерные, беспорядочно ориентированные, не связанные между собой фибриллы шириной 8–10 нм и длиной от 30 нм. до 1 мк. В дополнение, эпителиальные клетки, контактирующие с фибриллами, неизменно имеют слияние ножковых отростков, тогда как невовлеченные эпителиальные клетки могут иметь нормальные педикулы.

Дифференциальная диагностика

Нодулярную форму гломерулярного амилоидоза следует отличать от диабета и других форм нодулярного клубочкового склероза.

Фибриллярный гломерулонефрит

Это редкое заболевание, встречающееся менее чем в 1% почечных биопсий и обычно сопровождающееся почечной недостаточностью, нефротическим уровнем протеинурии и микрогематурией. Ультраструктурно оно характеризуется депозицией беспорядочно организованных, вытянутых, не связанных между собой фибрилл в пределах 20 нм в мезангии и базальной мембране. Эти фибриллы обычно окрашиваются на IgG и C3, с большей вариабельностью и слабо позитивно в отношении других иммуноглобулинов. Светооптическая микроскопия выявляет различные гистологические признаки: мембранопролиферативный, мезангиопролиферативный, диффузно-пролиферативный гломерулонефриты и экстракапиллярную пролиферацию. Окрашивание на амилоид негативно. Депозиция фибрилл ограничена почкой.

Иммунотактоидный гломерулонефрит определяется присутствием надлежащим образом упорядоченных микротрубочек, которые обычно имеют более 30 нм в диаметре в ГБМ и в мезангии. Микротрубочки могут быть видны в субэпителиальном пространстве с образованием шипов базальной мебраны. Иммуногистологически иногда выявляется гранулярное окрашивание монотипичного IgG (каппа или ламбда) и C3 вдоль капиллярных петель и мазангии. При световой микроскопии могут наблюдаться атипический мембранозный или мембранозно-пролиферативный типы изменения клубочка. Депозиты не окрашиваются конго-красным. Иммунотактоидный гломерулонефрит может быть связан с моноклональной гаммопатией и/или гематологическим злокачественным процессом. В некоторых случаях наблюдаются гипокомплементемия и оккультная криоглобулинемия.

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

После трансплантации почки более чем у 43% реципиентов развивается протеинурия свыше 1,0 г/сут, и более чем у 13% из них появляется протеинурия нефротического уровня. Протеинурия более >1,0 г/сут – это один из самых точных предикторов потери трансплантата (реакции отторжения). 1- и 5-летняя выживаемость трансплантата у реципиентов с развитием посттрансплантационного НС составляет 75% и 37%, соответственно, в сравнении с 87% и 52%, у которых такового нет.

Таблица 11

Причины посттрансплантационного НС

Хроническая трансплантационная гломерулопатия
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + острый гломерулит
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + ФСГС
Рецидивирующие гломерулярные заболевания
IgA нефропатия
ФСГС
Мембранозная гломерулопатия
Волчаночный нефрит
De novo гломерулярное заболевание (19%)
Болезнь минимальных изменений
ФСГС
Диабетическая нефропатия
IgA нефропатия
Мембранознопролиферативный ГН
Неопределенные гломерулярные заболевания

Некоторые изменения почек в раннем посттрансплантационном периоде (обычно 1 мес), включая повреждения, возникающие во время забора и хранения трансплантата, острый тубулярный некроз или острое отторжение способны индуцировать протеинурию. При видимой сохранности клубочков в биоптате они могут имитировать болезнь минимальных изменений. Протеинурия в этих случаях обычно умеренна и должна быстро снижаться в течение нескольких недель, в большинстве случаев с полной ремиссией в течение месяца.

Патогенез

Хронический фиброз трансплантата является мультифакторным. Он может быть результатом иммунного ответа во взаимодействии со следующими условиями: гиперфильтрация, пожилой возраст доноров, претрансплантантная ишемия, донорский нефросклероз или циклоспорин А.

Патология

Гломерулопатия трансплантанта по-видимому является частой причиной посттрансплантационного нефротического синдрома. Она характеризуется увеличением клубочков с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток, экспансией мезангиального матрикса и глобальным или сегментарным утолщением и удвоением гломерулярной базальной мембраны. Часто могут наблюдаться мезангиолизис и инфильтрация клубочков мононуклеарными клеткаим. Гломерулы в биопсиях трансплантата могут также иметь неспецифические изменения, включая фокально-сегментарный или глобальный склероз или умеренное ишемическое повреждение, характеризующееся клубочками малого размера, умеренным сморщиванием или коллапсом гломерулярных капилляров.

Специфические хронические сосудистые изменения характеризуются утолщением интимы артерий, разрушением эластической мембраны и инфильтрацией воспалительными клетками сосудистой стенки. Пролиферация миофибробластов в расширенной интиме и формирование вторичной «неоинтимы» также является характерным признаком.

Канальцы атрофированы, интерстиций фиброзирован и обычно содержит умеренные мононуклеарные клеточные инфильтраты.

Иммуногистохимия: у пациентов с трансплантационной гломерулопатией выявляет окрашивание на IgM на периферии гломерул и в мезангии, также часто присутствуют C3 и IgA, IgG и C1q.

При электронной микроскопии трансплантационная гломерулопатия характеризуется расширением субэндотелиального пространства капиллярной стенки с депозицией электронно-прозрачного материала. Ножковые отростки гломерулярных висцеральных эпителиальных клеток могут сливаться, электроннoплотные депозиты, характерные для иммунных комплексов, отсутствуют.

Прогноз

Среди различных причин посттрансплантационного НС, хроническая нефропатия трансплантата связывается с наибольшей вероятностью отторжения (84%), наименьшей вероятностью ремиссии (9%) и продолжительностью функционирования трансплантата (14 мес от начала НС до отторжения). Выявление трансплантационной гломерулопатии в биоптате почки связывается с ускоренной утратой трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие приобретенные и семейные почечные заболевания ведут к нефротическому синдрому. Протеинурия может быть индуцирована многими типами повреждения подоцита, включая внутренние и внешние повреждающие факторы. Повреждение подоцитов часто ведет к реорганизации щелевой диафрагмы и слиянию ножковых отростков, которое можно наблюдать при всех формах нефротического синдрома. Прогресс молекулярной био-

логии в последнее время показал, что подоциты являются ключевым звеном в патогенезе не только генетических, но и многих приобретенных гломерулопатий, таких как фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит и диабетическая нефропатия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andresdottir MB, Assmann KJ, Koene RA, Wetzels JF. Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 582-588

2. Bariety J, Nochy D, Mandet C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;53:918-925

3. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy.*Kidney Int* 2004; 65:2193-2200

4. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[suppl 6]:vi 45-51

5. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-382

6. Grone EF, Walli AK, Grone HJ et al. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;107: 1-13

7. Grone HJ, Grone EF, Malle E. Immunohistochemical detection of hypochlorite-modified proteins in glomeruli of human membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 2002; 82(1): 5-14

8. Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 6;346:1786-1791

9. Heidet L, Bongers EM, Sich M et al. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2003;163:145-155

10. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. *Diabetes* 2005; 54 :2320-2327

11. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24:251-256

12. Kriz W. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 15; 57:189-195

13. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl 6]: vi39-44

14. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Congenital nephrotic syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 322-327

15. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS).*Kidney Int* 2004; 65:1856-1863

16. Malle E, Buch T, Grone HJ. Myeloperoxidase in kidney disease.*Kidney Int* 2003; 64: 1956-1967

17. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232-1240

18. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:666-673

19. Matsuda M, Shikata K, Wada J et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1998; 80:408-413

20. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 255:159-178

21. Morello R, Lee B. Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res* 2002;51: 551-558

22. Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126-2133

23. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:3005-3015

24. Miner JH, Morello R, Andrews KL et al. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 2002;109: 1065-1072

25. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 21

26. Sellin L, Huber TB, Gerke P et al. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003;17:115-117

27. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 333-335

28. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/ focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702

29. van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66:1901-1906

30. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-136

31. van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:237-248

32. Wolf G, Stahl RA. CD2-associated protein and glomerular disease. *Lancet* 2003; 362:1746-1748

33. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D et al. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65:2360-2370

34. Frasca GM, Soverini L, Gharavi AG et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 2004; 17: 778-7785

35. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, malnutrition, and inflammation in ESRD patients. *Semin Nephrol* 2006; 26(1): 14-19

36. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913-919

37. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920-926

38. Tisher CC, Brenner BM. *Renal pathology with clinical and functional correlations.*1 ed. J.B. Lipincott Company, 1993

39. Heptinstall RH. *Pathology of the kideny.* 3rd ed. Little, Brown Co, 1983

Приложение 1. *Формы амилоидоза.*

Амилоидный протеин	Предшественник	Системный (S) или локализованный (L)	Синдром или вовлеченная ткань
AL	Легкие цепи иммуноглобулина	S, L	Первичный Миелома-ассоциированный
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулина	S, L	Первичный Миелома-ассоциированный Семейный
ATTR	Транстиреин	S	Снильный системный
$A\beta_2M$	β_2-микроглобулин	S	Гемодиализ
AA	(Apo) сывороточный AA	S	Вторчиный, реактивный
AApoA-I	Аполипопротеин A-I	S	Семейный
AApoA-II	Аполипопротеин A-II	S	Семейный
AGel	Гесолин (Gelsolin)	S	Семейный
ALys	Лизозим (Lysozyme)	S	Семейный
AFib	Фибриноген α-цепь	S	Семейный
ACys	Цистатин C	S	Семейный
ABri	ABriPP	L	Семейная деменция
ADan	ADanPP	L	Семейная деменция
$A\beta$	$A\beta$ белковый предшественник (АвPP)	L	Болезь Альцгеймера, старение
APrP	Прион (Prion) протеин	L	Спонгиформная энцефалопатия
ACal	(Про)кальцитонин	L	С-клеточная опухоль щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид	L	Островки Лангерганса Инсулома
AANF	Желудочковый натрийуретический фактор	L	Сердечный желудочек
APro	Пролактин	L	Стареющий гипофиз Пролактинома
AIns	Инсулин	L	Ятрогенный
AMed	Лактадерин	L	Старческая аорта, медия
AKer	Керато-эпителин	L	Роговица; семейный
A(tbn)	Без названия	L	Опухоль Пиндборга (Pindborg)
ALac	Лактоферин	L	Роговица; семейный

Приложение 2. *Морфологические изменения почек, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома.*

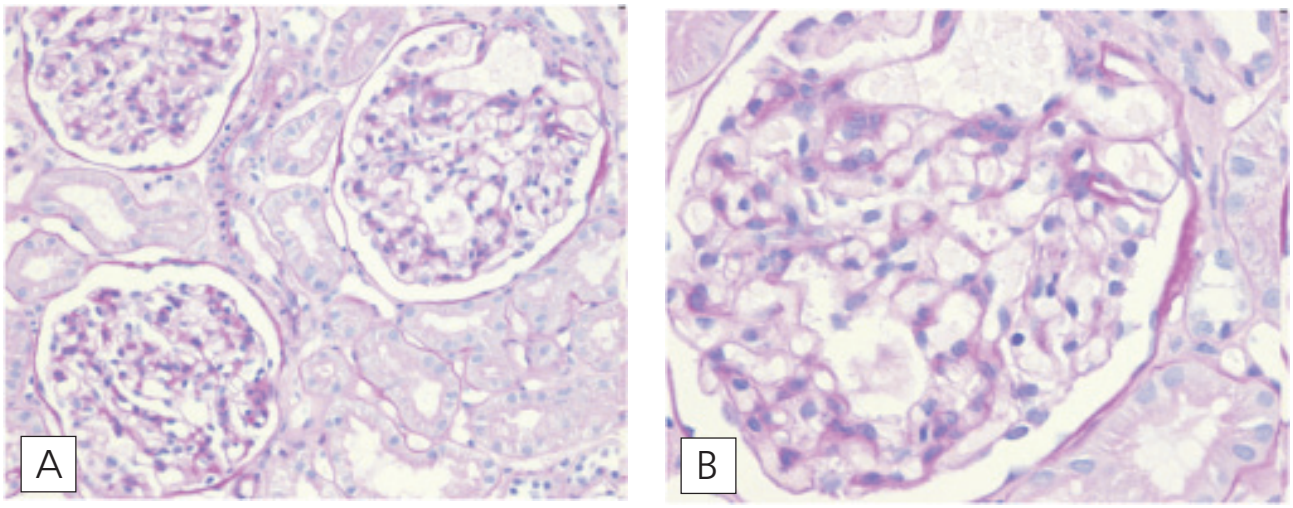

Рис. 1. A,B. Светооптическая микрофотография клубочка пациетна с болезнью минимальных изменений и нефротическим синдромом (PAS; увеличение **A** – 100×, **B** – 400×). Гломерулы выглядят нормальными.

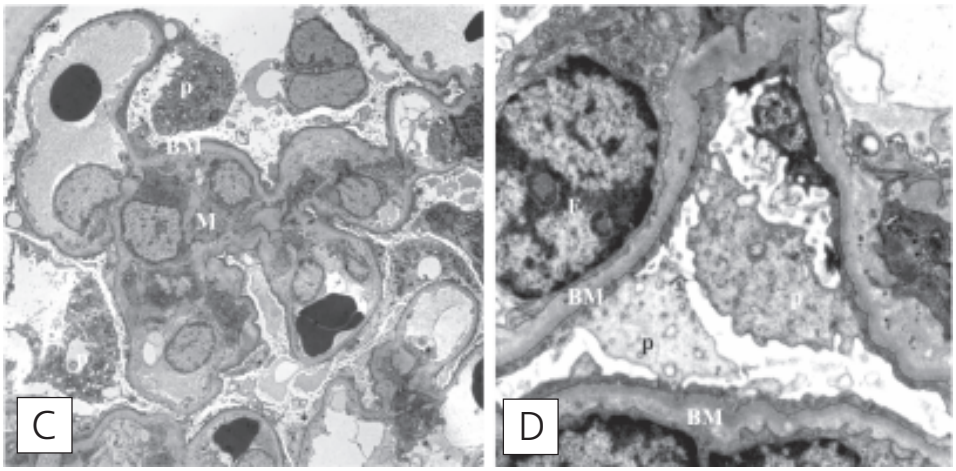

Рис. 1. C,D. Электроннные микрофотографии фрагмента клубочка пациента с болезнью минимальных изменений. Набухание и слияние ножковых отростков подоцитов и микровиллезная трансформация висцерального эпителия (увеличение: **C**: 3000×; **D**: 7000×) (BM – базальная мебрана, E – эндотелий, M – мезангий, P – подоцит).

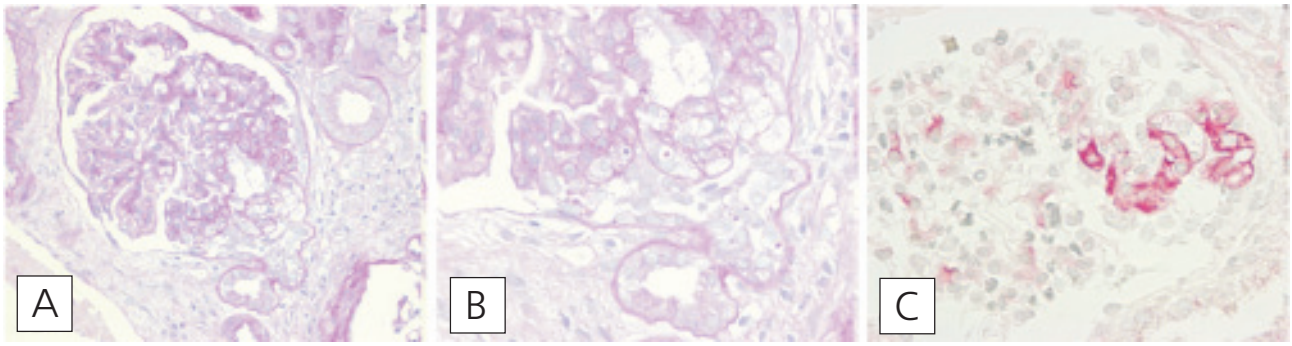

Рис. 2 (A-C). Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Малое (**A**: 200×) и большое (**B**: 400×) увечение клубочков пациента с ФСГС. Имеется сегментарный коллапс гломерулярных петель с адгезией к капсуле Боумена (в начале проксимального канальца) и увеличение мезангиального склероза. Пенистые клетки в наличии (PAS). Иммуногистохимия (**C**) показывает депозицию C1q в склерозированном сегменте клубочка с вовлечением мезангия (увеличение 400×).

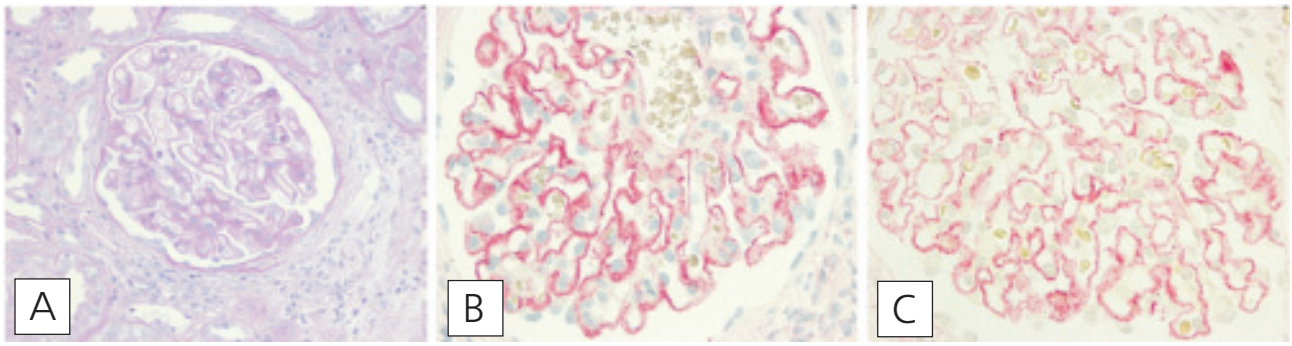

Рис. 3 (A-C). Мембранозный гломерулонефрит (МГ). Световая микроскопия клубочка пациента с мембранозным гломерулонефритом выявляет утолщение ГБМ (PAS, увеличение 200×). Иммуногистохимия демонстрирует гранулярное отложение в капиллярной стенке IgG (B, увеличение 400×) и C3 (C, увеличение 400×).

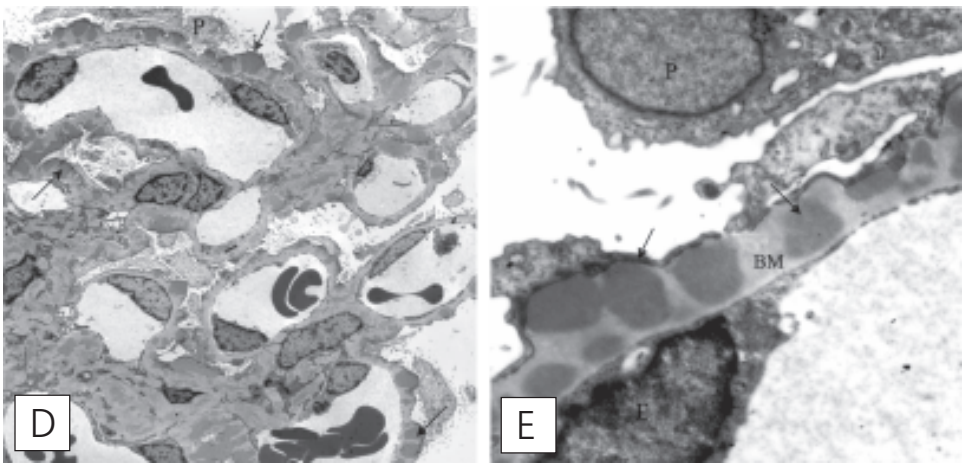

Рис. 3 (D, E). Мембранозный гломерулонефрит. Электронномикроскопически выявляются нерегулярно утощенная ГБМ и большие субэпителиальные электронноплотные депозиты (стрелки). Увеличение: **D:** 3000×, **E:** 7000×; BM – базальная мембрана, E – эндотелиальная клетка, P – подоцит).

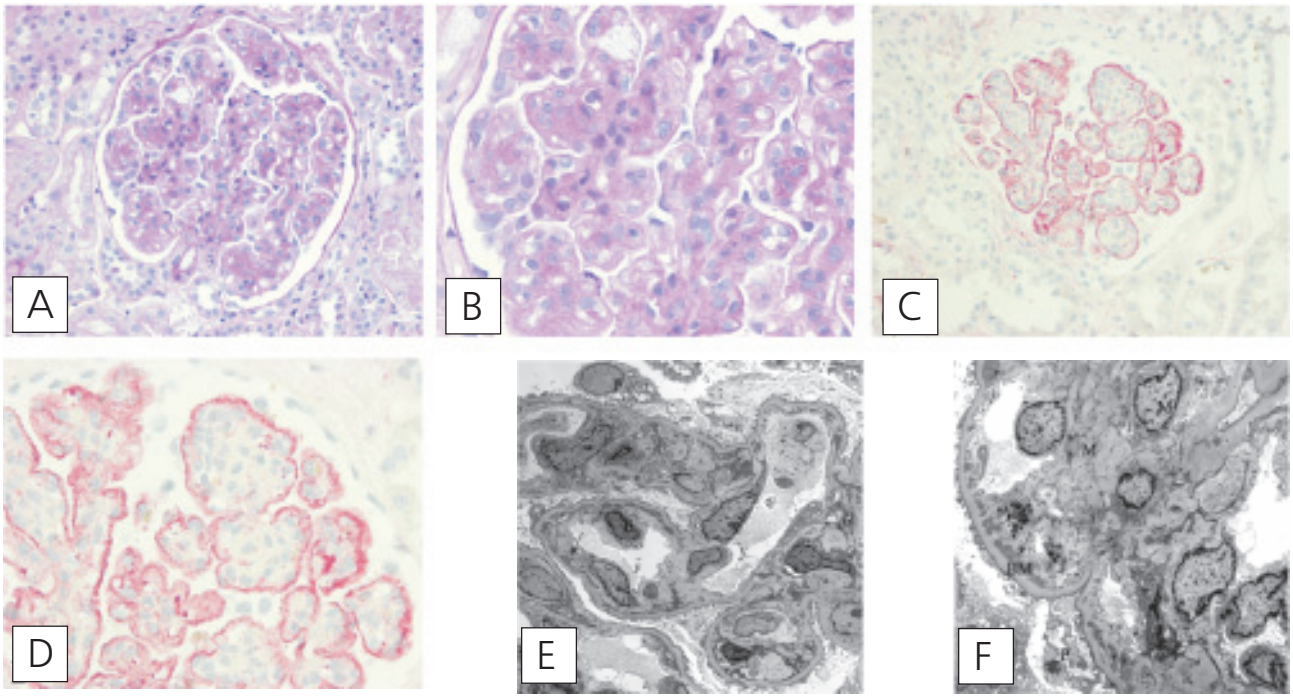

Рис. 4 (A-D). Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН). Тип I МПГН при малом (A: 200×) и большом (B: 400×) увеличении. Клубочек имеет повышенную увеличенную мезангиальную и лейкоцитарную клеточность. Наблюдаются лобулярная акцентуация, сегментарное увеличение мезангиального матрикса и утолщенные двухконтурные капиллярные стенки («трамвайные рельсы») периферических капиллярныых стенок (PAS). Иммуногистохимия (C, D): диффузное гломерулярное прокрашивание периферических капиллярных стенок и мезангия на C3 (C и D, увеличение 200× и 400×, соответственно).
Рис. 4 (E, F). МПГН. На электронных микрофотграфиях выявляется увеличение клеточности, субэндотелиальные депозиты, (стрелки), нарастание мезангиального матрикса и диффузное слияние ножковых отростков подоцитов; сегментарное удвоение базальной мембраны (увеличение E, F. 3000×). (BM-базальная мембрана, E-эндотелиальная клетка, M-мезангий, P-подоцит).

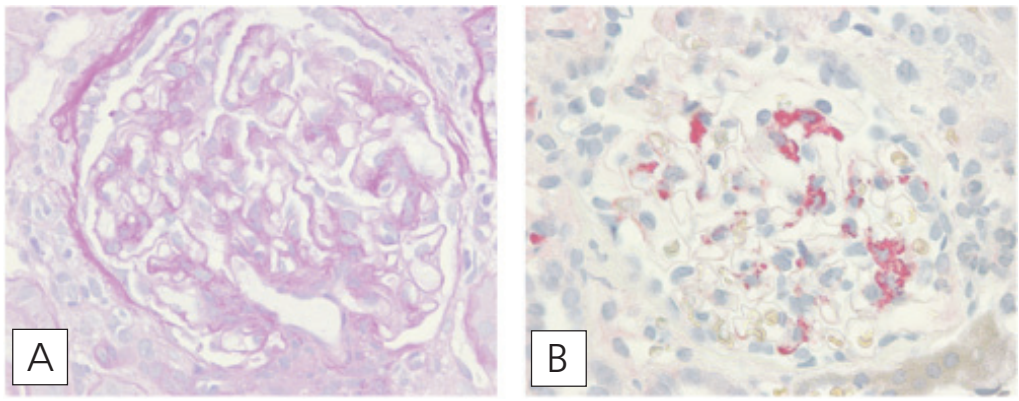

Рис. 5. IgA нефропатия. (IgAN). Светооптическая микроскопия демонстрирует умеренное расширение стволового мезангиального региона и фокальную гиперклеточность (**A**: PAS, увеличение 400×). Иммуногистохимия (**B**) иллюстрирует наличие депозитов IgA в мезангии (увеличение 400×).

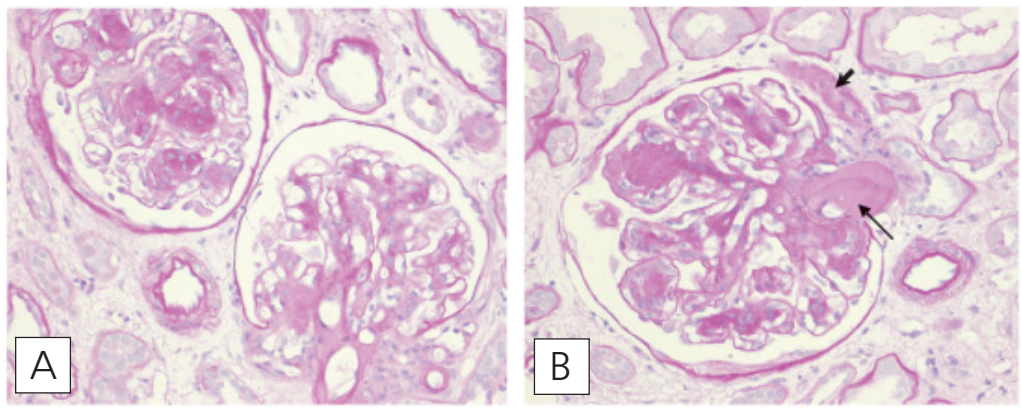

Рис. 6 (A, B). Диабетическая нефропатия (ДН). На микрофотографиях – клубочки, содержащие ацеллюлярные узелки, харакетрные для диабетического нодулярного гломерулосклероза и субинтимального гиалинового утолщения приносящей (стрелка) и эфферентной (наконечник стрелки) артериол. Канальцы с утощенной базальной мембраной,окруженные воспалительным клеточным инфильтратом (PAS; **A**: 200×, **B**: 400×).

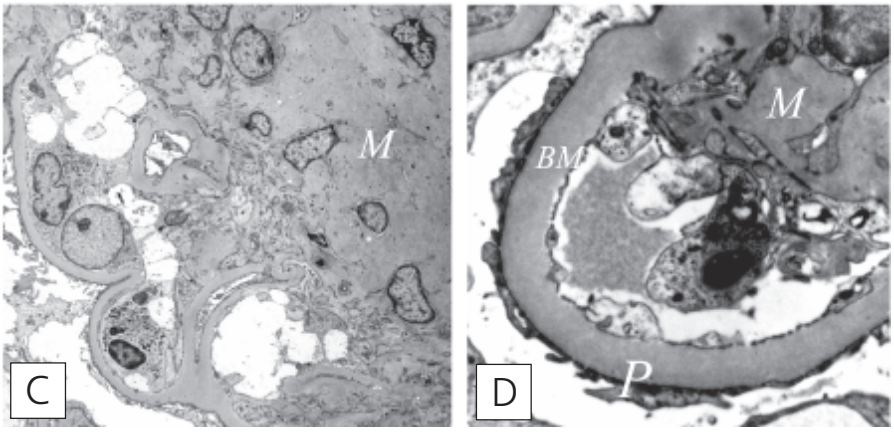

Рис. 6 (C,D). Диабетическая нефропатия (ДН). Электронные микрофотографии, представляющие наличие нодулярного гломерулосклероза. Мезангий значительно расширен за счет материала мезангиального матрикса, в котором присутствует небольшое количество атрофированных мезангиальных клеток. ГБМ периферических капиллярных петель утолщены. Может так же наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов (увеличение: **C**: 3000×, **D**: 7000×)

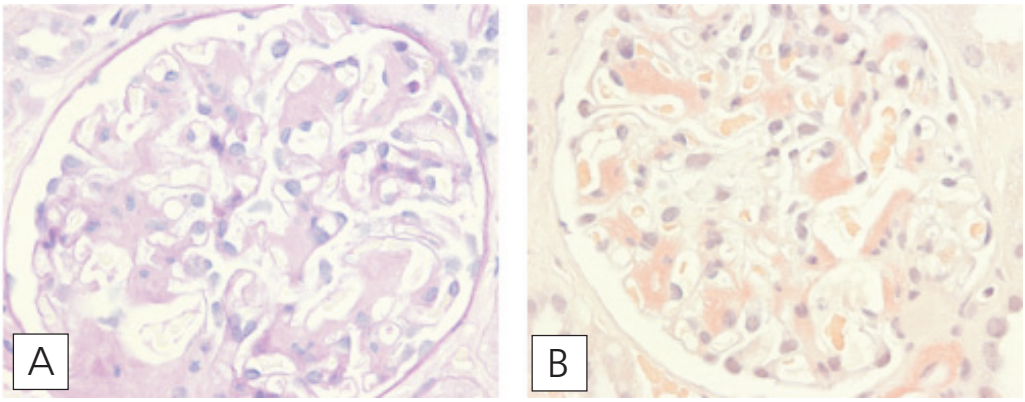

Рис. 7 (A,B). Амилоидоз. Аморфные депозиты локализуются в мезангиальных областях клубочка (**A**: PAS, 400×). Оранжевые депозиты в срезе, окрашенные конго-ротом (**B,** 400×).

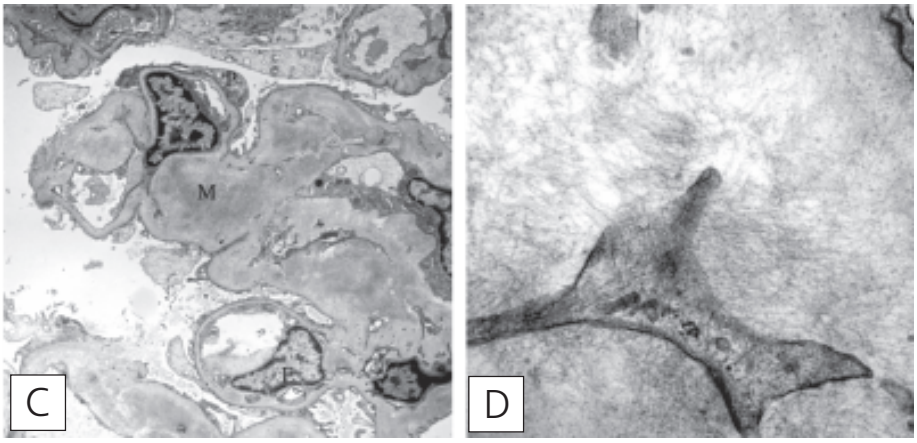

Рис. 7 (C,D)**.** Амилоидоз. Электронные микрофотографии отложения неветвистых фибрилл, располагающихся в виде беспорядочных масс внутри клубочка (увеличение: **A-** 3000×; **B-** 30000×; E – эндотелий, M – мезангий, P – подоцит).

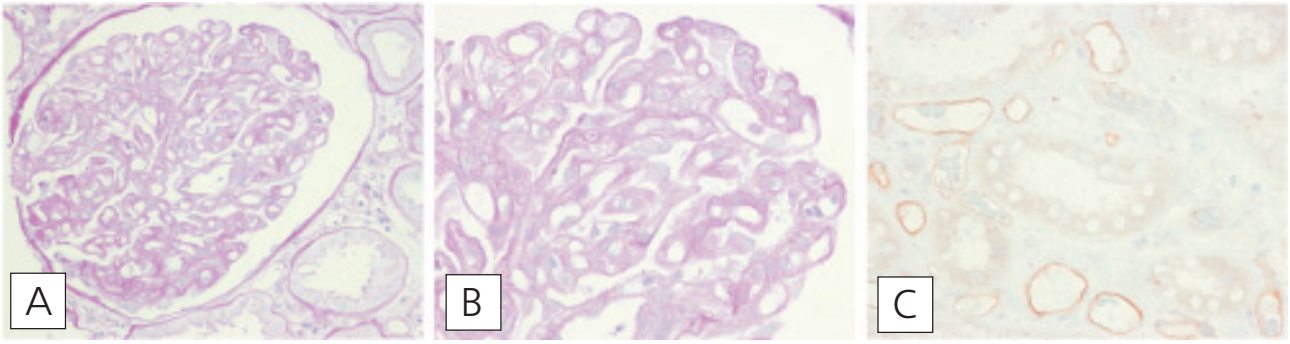

Рис. 8. Трансплантационная гломерулопатия. Клубочки трансплантата с признаками хронического отторжения с утолщением и фокальным удвоением капиллярных стенок, адгезией моноцитов в просвете капилляра и экспансией мезангиального матрикса (PAS, увеличение: **A -** 200×, **B -** 400×). Иммуногистохимическое окрашивание C4d у того же пациента (**C**) в виде линейных отложений в расширенных перитубулярных капиллярах.

Поступила в редакцию 05.02.2007
Принята в печать 07.06.2007