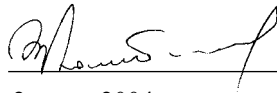


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

2 июня 2004 г.

Регистрационный № 63–0604

**ПУНКЦИОННАЯ НЕФРОБИОПСИЯ
И ЕЕ РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: Белорусская медицинская академия последипломного образования, Белорусский государственный медицинский университет

Авторы: д-р мед. наук, проф. В.С. Пилотович, д-р мед. наук, проф. А.В. Сукало, проф. Г.И. Кравцова

Современные представления об этиологии, патогенезе и клиническом течении многочисленных заболеваний почек во многом связаны с возможностью прижизненного гистологического исследования почечной ткани, полученной путем прицельных пункций этого паренхиматозного органа специальными иглами.

Сегодня уже невозможно говорить о высоком уровне развития нефрологической службы, если она не использует в своей повседневной практике морфологические методы диагностики и контроля эффективности лечения различных нефропатий. Благодаря интенсивному развитию хирургической техники и медицинской аппаратуры пункционная нефробиопсия стала относительно безопасным методом оценки течения заболевания, широко применяемым в практической нефрологии.

Морфологическое исследование почечной ткани позволяет не только определять характер патологического процесса и решать вопросы этиологии, патогенеза поражения почек, но также предоставляет возможность установления определенного типа гломерулопатии и выбора на этом основании адекватного протокола терапии в соответствии с рекомендациями Международного общества нефрологов (1999). Особенности морфологических изменений почки, выявленных при исследовании биоптатов, позволяют определять прогноз заболевания, темпы его прогрессирования и переход в склеротическую стадию с необходимостью использования для сохранения жизни больных методов почечно-заместительной терапии, к которым относятся гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПУНКЦИОННОЙ НЕФРОБИОПСИИ

До последнего десятилетия существовало несколько способов получения ткани почки для гистологического исследования. На ранних этапах пользовались открытыми или полукрытыми методиками, когда хирургическим путем через относительно небольшой разрез в поясничной области выделялся нижний полюс одной из почек, из которого под прямым визуальным контролем брался участок паренхимы для последующей морфологии.

Основным недостатком этих доступов была травматичность, необходимость в операционной комнате и подготовленном персонале, общая анестезия и др. В последующем, особенно благодаря развитию и широкому внедрению неинвазивных методов визуализации внутренних органов (УЗИ, компьютерная томография и др.), открытые методы получения почечного биоптата были заменены на закрытую чрескожную пункционную нефробиопсию.

В настоящее время пункционная нефробиопсия выполняется под местной инфильтрационной анестезией. При этом больной лежит на животе с подложенным под него плотным валиком, обеспечивающим приближение почек к поверхности спины. В петитовом треугольнике поясницы под ребром XII по заднеподмышечной линии ультразвуковым датчиком со специальным направителем для введения пункционной иглы визуализируется одна из почек (чаще всего правая). При этом определяется приблизительная траектория прохождения иглы и расстояние от поверхности кожных покровов до фиброзной капсулы почки. Затем тонкой инъекционной иглой проводится локальная анестезия кожи и окружающих тканей вдоль траекторной линии, включая жировую капсулу почки.

После введения 8–10 мл 2% раствора лидокаина или 5% раствора новокаина в точке вкола проводится рассечение кожи лезвием-гарпуном длиной 2–3 мм. Через кожный разрез по направлению ультразвукового датчика с непрерывным сканированием по траекторной линии вводится биопсийная игла. После подведения ее периферического конца к поверхности почки на фазе фиксированного вдоха внутренний стилет вводится вглубь паренхимы на глубину 12–20 мм. Срез столбика почечной ткани обеспечивается «надвиганием» на стилет наружного кожуха биопсийной иглы. В настоящее время наибольшее распространение получили автоматические иглы и устройства типа «Magnum» фирмы «C.R.BARD GmbH» (Германия), «Colt-ABI» фирмы «SteryLab» (Италия) и др.

Пункционную нефробиопсию проводят при условии нормального состояния свертывающей системы крови и отсутствии стойко высокой (злокачественной) артериальной гипертензии, что позволяет сократить до минимума риск кровотечения из поврежденной паренхимы почки в забрюшинное пространство.

В любом случае пациент накануне нефробиопсии должен быть проинформирован о предстоящей процедуре, а после нее в течение 10–12 ч соблюдать строгий постельный режим, лежа на спине. У эмоционально лабильных лиц перед нефробиопсией желательного назначать слабые транквилизаторы.

Частота осложнений при проведении пункционной нефробиопсии относительно невелика. У 5% пациентов в течение первых суток может наблюдаться макрогематурия, проходящая чаще всего спонтанно, без лечения. У 1% больных встречается околопочечная гематома, не требующая, как правило, хирургического вмешательства и постепенно лизирующаяся без следа. Лишь у отдельных пациентов встречаются большие гематомы (более $1/2$ объема почки), требующие подчас хирургического опорожнения и дренирования забрюшинного пространства на короткое время.

ПОКАЗАНИЯ К ПУНКЦИОННОЙ НЕФРОБИОПСИИ

Показаниями для прижизненного морфологического исследования почечной ткани являются:

1. Установление нозологии при неясном нефротическом синдроме, неклассифицируемых протеинуриях, гематуриях, артериальной гипертензии с минимальным мочевым синдромом, рецидивирующих изменениях в анализах мочи без четкой клинической симптоматики.

2. Уточнение морфологических типов при первичных и вторичных гломерулонефритах, диабетической нефропатии, неясных олиго- и анурических состояниях, остром и хроническом тубулоинтерстициальном нефрите.

3. Канальцевые почечные дисфункции неясного происхождения, в том числе при гломерулонефритах.

4. Необходимость дифференциальной диагностики между врожденными и приобретенными заболеваниями, между гломеруло- и тубулопатиями.

5. Решение вопроса о необходимости патогенетической терапии гломерулопатий.

6. Определение прогноза заболевания (склероз, полулуния, изменения канальцев и др.).

7. Контроль эффективности патогенетического и симптоматического лечения, требующего повторных нефробиопсий в случаях:
- острой почечной недостаточности (ОПН) с целью оценки степени острого тубулярного некроза;
 - продолжительной острой олигоанурии при гломерулярных поражениях;
 - при подозрении на эволюцию одного типа гломерулонефрита в другой, более тяжелый;
 - при неэффективности патогенетической терапии.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Методика подготовки материала для гистологического исследования

Для полной оценки морфологических изменений в почечном биоптате требуется не только светооптическое, но также фазовое, флуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования. В ежедневной практике, однако, такие методы не всегда доступны патологу, и он должен полностью зависеть от стандартных методов окраски и световой микроскопии для интерпретации данных биопсии почек. Правильная фиксация и проводка тканей, изучение серийных срезов, тщательное сопоставление морфологических изменений с клиническими данными необходимы для точного морфологического диагноза и для того, чтобы оказать помощь в лечении больного.

Так как размер почечного биоптата очень мал, рекомендуется получать 2–3 столбика почечной ткани, причем они должны содержать элементы как коркового, так и мозгового вещества почки. Если имеется возможность электронно-микроскопического исследования, то один столбик подвергается специальной обработке, специфической для этого метода. Обработка тонких срезов почечной ткани обычными рутинными методами фиксации, обезвоживания и заключения в среды часто приводит к фрагментации ткани. Технику, которую применяют в гистологической лаборатории кафедры патологической анатомии БГМУ, мы считаем наиболее оптимальной. Кусочки почечной ткани фиксируются в 10% ней-

тральной формалине (забуференном) не более 12 ч, затем проводится в батарее спиртов восходящей концентрации в течение 2 ч, в 2 сменах хлороформа — по 15–20 мин, в хлороформе с парафином — 10–20 мин и парафине — 10–20 мин. Кусочки тканей заключаются в фильтрованный парафин. Толщина срезов для всех окрасок, кроме конго красного, должна быть не более 2–3 мкм, так как признаки патологии клубочков, особенно увеличение количества клеток, принято оценивать при такой толщине срезов.

Обязательны следующие окраски срезов: гематоксилином и эозином, ШИК (PAS) с докрасиванием ядер гематоксилином, PASM, или серебрение по Джонсу, трехцветная окраска по Gomori или Массону, или MSB, реакцию на амилоид с конго красным. Окрасивание эластичной ткани и другие методы следует применять по показаниям. Окраска гематоксилином и эозином используется для общей оценки структуры ткани и дифференциации различных клеточных элементов. Методом ШИК базальные мембраны (БМ) клубочковых капилляров, мезангиальный матрикс и БМ канальцев окрашиваются в ярко-розово-красный цвет (ШИК-положительные), при серебрении по Джонсу те же компоненты — в черный цвет с ярким контрастом между положительно и отрицательно окрашенными структурами. Трехцветная окраска по Массону с использованием анилинового синего позволяет отличить экстрацеллюлярный матрикс клубочка и БМ канальцев, окрашивающихся в синий цвет, от клеток и «ненормального» материала, накапливающегося в патологических состояниях. Мы предпочитаем окраску MSB, поскольку при ней не только четко выявляются БМ клубочков и канальцев, но определяются также степень фиброза, наличие степени зрелости фибрина, качество цилиндров и т. д.

Каждый метод окрашивания имеет свои преимущества и недостатки, и при исследовании почечной ткани, особенно биопсий, как правило, применяют все эти методы. В любом случае почечный биоптат считается качественным, если содержит не менее 10 клубочков, состояние которых должно подробно и детально описываться морфологом.

Для диагностики заболеваний клубочков необходимо также *иммуногистохимическое* исследование почечной ткани. Для выявле-

ния иммуноглобулинов, С3-компонента комплемента, фибрина и других иммунных субстанций в почечной ткани и определения их локализации применяют *иммунофлуоресценцию*. При исследовании биопсийного, а также — при наличии показаний — и другого материала, используются выявляемые иммунофлуоресценцией антитела к IgA, IgM, IgG, С3, С3с, С1q, фибрину. Положительная иммунофлуоресценция в клубочках может быть гранулярной и линейной. Гранулярные отложения можно увидеть и при световой микроскопии при трехцветной окраске по Массону, где они выглядят как яркие фуксинофильные (оранжевые или оранжево-красные) гомогенные структуры. В настоящее время имеется возможность определять вышеперечисленные антигены в тканях, фиксированных в формалине и заключенных в парафин с использованием более высокоспецифичного метода иммуногистохимии.

Патологические изменения структурных компонентов почек

Клубочки. Приводим термины, которые используются при описании выраженности изменений в клубочках.

Очаговые (фокальные) изменения — изменены не все клубочки (обычно менее 50% от общего числа клубочков). *Диффузные изменения* — изменены все или почти все клубочки. Изменения в одном клубочке: *сегментарные* — изменена часть клубочка, *глобальные* — изменен весь клубочек.

Гиперклеточность может быть вызвана как увеличением числа собственных клеток (мезангиальных и эндотелиальных), так и накоплением лейкоцитов в просвете капилляров, под эндотелиальными клетками или в мезангии. Скопление клеток в боуменовом пространстве называется полулунием.

Увеличение экстрацеллюлярного матрикса означает расширение мезангиального матрикса или утолщение БМ. Расширение матрикса может быть диффузным — примерно в одинаковой степени во всех дольках, или же в виде узелков. Утолщение БМ лучше оценивать при электронной микроскопии.

Склероз означает увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса с облитерацией просветов клубочковых капилляров, когда весь клубочек или его часть выглядят как плотная масса. Раз-

витие склероза в клубочке может быть связано как с накоплением коллагена в мочевом пространстве и облитерацией последнего, так и с увеличением мезангиального матрикса в сосудистом клубочке. Термин «гломерулосклероз» подразумевает, что клубочек склерозирован полностью. Термин «сегментарный гломерулосклероз» обозначает совершенно другой патологический процесс. При сегментарном гломерулосклерозе изменена только часть капиллярных петель — просветы капилляров облитерированы за счет увеличения экстрацеллюлярного матрикса и/или за счет инсудативных изменений (больших преципитатов белков плазмы).

Полулуния — это скопление клеток и экстрацеллюлярного материала в мочевом пространстве. Они возникают в результате тяжелого повреждения стенок клубочковых капилляров с нарушением их целостности и проникновением фибрина из поврежденных капилляров в просвет мочевое пространство. Это приводит к пролиферации клеток париетального и, возможно, висцерального эпителия и накоплению моноцитов и других клеток крови в просвете капсулы Шумлянскогo — Боумена. Клеточный состав полулуний может быть различным в зависимости от типа заболевания и от того, повреждена БМ капсулы клубочка или нет. Полулуния обычно подвергаются организации. Если полулуние состоит из клеток и коллагена, оно называется *фиброзно-клеточным*, если представлено только коллагеном — *фиброзным*. При организации полулуний петли клубочковых капилляров часто спадаются и деформируются.

Миграция на периферию и интерпозиция мезангия. При некоторых заболеваниях мезангиальные клетки и часто матрикс мигрируют из центральной части сосудистого клубочка на периферию по ходу капиллярных петель между эндотелием и БМ. При этом стенка капилляра выглядит утолщенной и двухслойной («рельсовидная» БМ). По ходу петли капилляра видны два слоя экстрацеллюлярного матрикса с одинаковыми тинкториальными свойствами и полоска мезангиального матрикса, расположенная между эндотелиальными клетками и мигрировавшими мезангиальными клетками (интерпозиция мезангия). Такой двухконтурный или двухслойный вид могут иметь, в зависимости от характера заболевания, отдельные петли или все капилляры клубочка.

Изменения клеток висцерального эпителия оцениваются при электронной микроскопии.

Канальцы. *Атрофия канальцев* приводит к неравномерному утолщению и сморщиванию БМ канальцев еще до уменьшения их размеров, поэтому утолщенные и сморщенные БМ канальцев расцениваются как признак атрофии канальцев.

Цилиндры. Они состоят преимущественно из мукопротеина, продуцируемого клетками восходящей части петли Генле. И в физиологических, и в патологических условиях этот белок может оседать в просветах канальцев с образованием цилиндров в дистальных отделах нефрона. При патологии этот белок обнаруживается в необычных местах (проксимальные отделы нефрона, интерстиций, сосуды). Помимо белковых, при некоторых заболеваниях встречаются эритроцитарные и гемоглобиновые цилиндры.

Интерстиций. *Острые* процессы в интерстиции определяются наличием *отека* — на срезах, окрашенных по методу ШИК (PAS) или PASM, канальцы выглядят нормальными, но они как бы раздвинуты. «Нормальные» канальцы идентифицируются по неизменной БМ. *Хронические* процессы в интерстиции характеризуются фиброзом и сопровождаются атрофией канальцев. Острый или хронический процесс в интерстиции не определяется по типу клеток воспаления (сегментоядерные лейкоциты или димфоциты).

Артерии и артериолы. Изменения артерий и артериол за несколькими исключениями (тромботическая микроангиопатия, склеродермия) не являются специфическими для заболеваний почек.

Морфологическая характеристика некоторых заболеваний почек

Перечень основных структурных изменений нефрона свидетельствует о морфологической и клинической гетерогенности заболеваний почек, особенно гломерулопатий. Для клинициста важно определение характеристики развивающегося в клубочках, канальцах и интерстиции патологического процесса и сопоставление его с другими клинико-лабораторными признаками, поэтому от заключения морфолога зависит не только установление почечной патологии, но и адекватность последующей терапии.

Единой общепризнанной международной морфологической классификации гломерулопатий нет. Большинство специалистов выде-

ляют две группы этих болезней: невоспалительные гломерулопатии, при которых в клубочках развиваются дистрофические, диспластические и склеротические изменения, и воспалительные гломерулярные болезни, или собственно гломерулонефриты, характеризующиеся воспалительными изменениями почечных клубочков.

Мы предлагаем применять в наших условиях следующий вариант морфологической классификации, позволяющий использовать современные подходы к оценке тяжести патологического процесса и назначать при определенных морфологических типах схемы патогенетической терапии в соответствии с рекомендациями Международного общества нефрологов (1999).

Морфологическая классификация гломерулонефритов

А. Невоспалительные гломерулопатии:

- нефропатия минимальных изменений (липоидный нефроз, болезнь отростков подоцитов);
- фокально-сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз (ФСГГ);
- мембранозная нефропатия (мембранозный гломерулонефрит);
- диабетическая нефропатия (диабетический гломерулосклероз);
- ишемическая (гипертоническая) нефропатия;
- амилоидная нефропатия;
- доброкачественная семейная гематурия (болезнь тонких мембран).

Б. Гломерулонефриты:

- диффузный эндокапиллярный (острый, постинфекционный) гломерулонефрит;
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
- мезангиопролиферативный (в том числе болезнь Берже) гломерулонефрит;
- мембранопролиферативный гломерулонефрит;
- диффузный склерозирующий (фибропластический) гломерулонефрит.

Мы отдаем себе отчет в том, что предлагаемая классификация не отражает всего многообразия морфологических изменений, которые встречаются при таких сложных и разнородных заболеваниях, как гломерулярные болезни, однако считаем, что для клинициста-нефролога она удобна для практической работы и длительного контроля течения заболевания с переходом одной стадии в другую.

Ниже приводится краткая характеристика изменений почечной ткани при основных морфологических типах гломерулярных болезней.

Нефропатия минимальных изменений (липоидный нефроз, болезнь подоцитов). Это относительно доброкачественное заболевание характеризуется диффузным исчезновением малых ножек подоцитов, которые выглядят нормальными при световой микроскопии. Встречается преимущественно у мальчиков в возрасте от 3 до 10 лет, но может быть и у взрослых любого возраста.

Этиология неизвестна. Признается врожденный дефект подоцитов — укорочение или отсутствие малых ножек. Сочетается с лимфопролиферативными (болезнь Ходжкина), atopическими (ринит, экзема) заболеваниями. Среди пациентов увеличено количество лиц с HLA-B12 и HLA-Dr7. Болезнь иногда развивается вслед за респираторной инфекцией или обычной профилактической иммунизацией.

При световой микроскопии клубочки не изменены. Иногда отмечается неравномерное увеличение эпителиальных клеток (подоцитов) и небольшое утолщение мезангия или незначительное увеличение клеточности. Реакция на иммуноглобулины и комплемент в эпителиальных клетках отрицательная, в мезангии изредка может быть слабо положительная реакция с IgMи C3. При этом необходимо исключить начальную стадию ФСГГ, первым признаком которого, еще до изменений, видимых в световом микроскопе, может быть именно эта положительная иммуногистохимическая реакция. Хотя единичные склерозированные клубочки могут наблюдаться в нормальных почках в любом возрасте, наличие одного или двух склерозированных клубочков в биоптате при этой патологии предполагает прогрессирование заболевания.

Электронная микроскопия позволяет более четко верифицировать диагноз. При ней выявлены следующие характерные признаки: БМ клубочков сформированы правильно, равномерной толщины. Основные повреждения развиваются в висцеральных эпителиальных клетках, ножки отростков которых сливаются. Ободок цитоплазмы при этом выглядит вакуолизированным, в нем появляется множество мелких ворсин (виллезная гиперплазия). Следует отме-

тять, что такое исчезновение ножек отростков наблюдается и при других протеинурических состояниях, в частности при мембранозной и диабетической нефропатии. Диагноз нефропатии минимальных изменений может быть поставлен лишь в том случае, когда слияние ножек отростков происходит в микроскопически нормальных клубочках. Изменения висцеральных эпителиальных клеток полностью обратимы и исчезают после кортикостероидной терапии. Клетки проксимальных канальцев часто загружены липидами, отражающими реабсорбцию канальцами липопротеинов, которые проходят сквозь поврежденные клубочки (отсюда название «липоидный нефроз»). В интерстиции почки определяются пенистые клетки. Клеточные инфильтраты и склероз стромы отсутствуют, сосуды в большинстве случаев не изменены. Пенистые клетки могут быть единичными, тогда в биоптате они не определяются.

Несмотря на массивную протеинурию, функция почки остается сохранной. Гипертензия и гематурия отсутствуют. Протеинурия обычно высокоселективная. Подавляющее большинство детей (более 90%) быстро поддаются кортикостероидной терапии.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз (ФСГС/ФСГГ) характеризуется склерозом некоторых (но не всех) клубочков, а в пораженных клубочках — вовлечением в процесс лишь части капиллярных петель. Эта болезнь клинически часто сопровождается нефротическим синдромом или тяжелой протеинурией. Ее можно разделить на 4 формы: идиопатический ФСГС; ФСГС, наслаивающийся на другое первичное гломерулярное заболевание (например, IgA-нефропатию, мембранозную нефропатию, синдром Альпорта); ФСГС, связанный с уменьшением массы почечной ткани, который встречается на поздних стадиях других заболеваний почек (таких как рефлюкс-нефропатия, анальгетическая нефропатия и односторонняя агенезия почек); вторичный ФСГС, связанный с другими известными заболеваниями или этиологическими факторами (ВИЧ-инфекцией, употреблением героина).

Идиопатический ФСГС встречается в 10 и 15% случаев нефротического синдрома соответственно у детей и взрослых. Примерно у 80% больных с такими повреждениями почек развивается нефротический синдром, отличающийся от такового у пациентов

с болезнью минимальных изменений по следующим 5 признакам: 1) чаще встречается гематурия, снижение скорости клубочковой фильтрации и гипертензия; 2) чаще появляется неселективная протеинурия; 3) плохая реакция на кортикостероидную терапию; 4) у многих больных в результате развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), терминальная примерно через 10 лет; 5) при иммунофлуоресцентной микроскопии выявляются IgM и C3-компонент комплемента в склерозированном сегменте.

Идиопатический ФСГС представляет собой самостоятельное заболевание или фазу эволюции липоидного нефроза. Заболевание встречается в любом возрасте, чаще у молодых людей, преимущественно мужчин. Полагают, что характерные фокальные повреждения подоцитов (их отслойка от БМ клубочка) являются заключительной стадией диффузных изменений эпителиальных клеток, типичных для липоидного нефроза. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о генетической предрасположенности к ФСГС. У пациентов с этим заболеванием часто обнаруживают определенные локусы HLA-системы, такие как DT4 и A28. При стероидорезистентности, представляющей значительную часть случаев при ФСГС, нередко выявляют увеличение частоты DT3, комбинации B8, DT3, DT7.

При световой микроскопии наблюдаются следующие изменения. Поражаются отдельные клубочки (фокальные изменения), в них склерозируются некоторые сегменты сосудистого пучка (сегментарные изменения). Остальные клубочки на ранней стадии выглядят нормальными, но в них можно отметить незначительное расширение мезангия и потерю тургора в ряде капиллярных петель — первые признаки их спадения. Изменения внутри клубочка могут выявляться в различных его частях, однако чаще всего в области, близко расположенной ко входу и выходу артериол, — рукоятки клубочка, а также в месте выхода из капсулы клубочка сегмента S1 проксимального канальца. Первоначально поражаются юкстамедуллярные клубочки, затем повреждение становится более генерализованным. В склерозированных сегментах наблюдаются коллапс сосудов, увеличение мезангиального матрикса и накопление гиалиновых масс (гиалиноз), часто с липидными каплями.

При электронно-микроскопическом исследовании в несклерозированных участках наблюдается диффузное исчезновение ножек отростков подоцитов, характерное для болезни с минимальными изменениями. Кроме этого происходит выраженная фокальная отслойка эпителиальных клеток с обнажением подлежащей клубочковой БМ. Появляются нежные синехии (адгезия) между периферическими капиллярными петлями клубочка и капсулой клубочка, возникающие в результате охвата (покрытия) части капиллярных петель, лишенных подоцитов, расположенными рядом париетальными клетками капсулы клубочка.

При иммунофлуоресцентной микроскопии в гиалиновых массах склерозированных участков выявляют IgM и C3-компонент компонента. Помимо фокального склероза часто встречается выраженное утолщение афферентных артериол за счет отложения гиалина, а также обнаруживаются полностью склерозированные клубочки (глобальный склероз). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекается все большее количество клубочков, а склероз затрагивает каждый клубочек, увеличивается мезангиальный матрикс. Со временем все это приводит к тотальному склерозу клубочков, выраженной атрофии канальцев и интерстициальному фиброзу. В рамках классического фокального ФСГС в настоящее время, опираясь на данные клинико-морфологических исследований, выделяют ряд *гистологических* вариантов: *клеточный вариант* с выраженной пролиферацией клеток почечного клубочка; *концевой вариант* повреждений, развивающихся в зоне выхода проксимального канальца; *коллабирующую гломерулопатию* с выраженными признаками коллапса почечных клубочков и быстрым развитием ХПН.

Мембранозная нефропатия: (мембранозный гломеруло-нефрит, эпи-, экстра- и перимембранозный гломерулонефрит). Классической клинической манифестацией является нефротический синдром, нередко в сочетании с микрогематурией. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще бывает у взрослых. Оно характеризуется хроническим течением с высокой частотой ремиссий и большой вариабельностью в прогрессировании. Полные ремиссии бывают достаточно редко, в основном у детей.

Этиология. Большинство случаев первичные, идиопатические, но заболевание также может быть вторичным вследствие действия эндогенных (опухоли, системная красная волчанка (СКВ)) или экзогенных (гепатит В, малярия, сифилис, некоторые лекарства) антигенов.

При световой микроскопии клубочки слегка увеличены, гиперклеточность отсутствует или незначительна. В зависимости от стадии болезни капиллярная стенка нормальная или утолщенная. На ранних стадиях болезни при окраске PASM выявляются многочисленные выросты или «шипики» на эпителиальной поверхности БМ. Эти выросты представляют собой материал БМ, окружающий иммунные комплексы, которые не окрашиваются серебром. С прогрессированием заболевания стенки капилляров еще больше утолщаются, сужая просвет капилляра вплоть до полной его облитерации и склероза клубочка. На ранних этапах заболевания другие отделы нефрона поражены незначительно. В эпителии извитых канальцев наблюдается гиалиново-капельная или вакуольная дистрофия, только позже появляются жировые включения. Наблюдается средней степени отек межтубулярной ткани, кровеносные сосуды не изменяются. При прогрессировании болезни параллельно со склерозом клубочков наблюдаются атрофия канальцев и склероз стромы.

При иммунофлуоресцентном исследовании в 1–2-й стадиях выявляется типичное для этой патологии очагово-распространенное гранулярное свечение IgG и C3-фракции комплемента на БМ капилляров клубочка. Мезангиальные депозиты не типичны для идиопатической мембранозной нефропатии, но могут наблюдаться при СКВ. Мембранозная нефропатия классифицируется как невоспалительная вследствие отсутствия клеточной пролиферации. Однако неравномерный коллапс капилляров может имитировать мезангиальную гиперклеточность. Эти изменения в сочетании со склерозом клубочков не позволяют отличить конечные стадии мембранозной нефропатии от других форм хронических гломерулярных болезней.

При электронной микроскопии плотные депозиты видны вдоль эпителиальной поверхности БМ: вначале поражается *lamina densa*, которая впоследствии отслаивается от своих центральных струк-

тур. В ранние сроки болезни депозиты невелики, они присутствуют только в отдельных капиллярах. Позже они становятся генерализованными и покрывают тонким слоем БМ, что в конечном итоге ведет к их внедрению в ее толщу (мембранозная трансформация). К этому моменту стенка капилляров клубочков состоит из дезорганизованной массы депозитов, материала БМ, цитоплазмы и вакуолей. Характерно, что эти изменения могут быть различными в разных клубочках: минимальные изменения в одних и полная деструкция в других.

На ранних стадиях идиопатическую мембранозную нефропатию необходимо дифференцировать от нефропатии минимальных изменений. Окраска серебрением мало помогает в этом вопросе, так как «шипики», характерные для мембранозной нефропатии, еще не развились. Оба заболевания проявляются нефротическим синдромом. Отечность клеток при минимальной нефропатии может быть ошибочно принята за утолщение стенки капилляров, особенно при окраске гематоксилином и эозином. Но электронная и иммунофлуоресцентная микроскопии выявят наличие депозитов при мембранозной нефропатии, которых не бывает при нефропатии минимальных изменений.

Диффузный эндокапиллярный пролиферативный (острый, постинфекционный, постстрептококковый) гломерулонефрит — это диффузное глобальное заболевание клубочков развивается обычно через 1–4 недели после стрептококковой или иной инфекции, чаще встречается у детей 6–10 лет, однако могут болеть и взрослые любого возраста.

Постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит — иммунологически обусловленное заболевание. Латентный период между инфекцией и началом нефрита сравним со временем, необходимым для образования антител. Первыми признаками нефропатии служат макрогематурия, параорбитальные отеки, подъем артериального давления и уменьшение объема суточной мочи. При исследовании мочи выявляется ее высокая удельная плотность, умеренная протеинурия и эритроцитурия. У части больных развившаяся олигурия служит причиной кратковременной азотемии, а повышение титра антистрептолизина и антистрептокиназы указывает

на ведущую роль стрептококков в «запуске» патологических иммунных процессов, начавшихся в почке.

Классическая морфологическая картина представлена увеличенными, многоклеточными, относительно малокровными клубочками. Гиперклеточность связана с 4 главными причинами: пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток; отложением глыбок иммунных комплексов на эпителиальной поверхности гломерулярной БМ; наличием нейтрофилов в просвете капилляров; умеренной пролиферацией мезангиальных клеток. Пролиферация и лейкоцитарная инфильтрация имеют диффузный характер и вовлекают в процесс все дольки клубочков. Сочетание пролиферации, набухания и лейкоцитарной инфильтрации ведет к облитерации просвета капилляров. С помощью специальной окраски на фибрин можно обнаружить мелкие его отложения. В эпителии канальцев наблюдаются дистрофические изменения (гиалиново-капельная, вакуольная дистрофии), в просвете — белковые и эритроцитарные цилиндры. В интерстиции отек, воспаление. Крупные артерии выглядят неизменными, артериолы могут утолщаться, что связывается с отеком эндотелия.

Степень пролиферативных и экссудативных реакций зависит не только от причины заболевания, но и от срока выполнения нефробиопсии. Ранние изменения (до 2 недель) и поздние признаки (5–6 недель) могут существенно различаться.

Окраска на серебрение (PASM) показывает истончение БМ и некоторое увеличение фибриллярного материала вдоль капиллярного стебля, а трехцветная окраска обнаруживает красные или фуксинофильные капли вдоль стенок капилляров и в основании их стебля.

При электронной микроскопии, наиболее выраженные изменения наблюдаются в субэпителиальном (эпимембранозном) пространстве в виде куполообразных или горбовидных электронно-плотных депозитов (так называемые «горбики»), которые могут быть единичными или множественными. Последний вариант свойственен редким случаям острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом. Такие же депозиты могут встречаться внутри мезангия или субэндотелиально, а еще реже — внутри БМ.

При иммунофлуоресцентной микроскопии в мезангии и вдоль БМ обнаруживаются гранулярные депозиты IgG, IgM и C3-компонент комплемента. В мезангии, но не вдоль капилляров, могут фиксироваться и стрептококковые антигены.

Быстропрогрессирующий (полулунный) гломерулонефрит (БПГН). Это группа наиболее злокачественных по течению и неблагоприятных по прогнозу пролиферативных гломерулонефритов, которые имеют такие названия, как «идиопатический полулунный гломерулонефрит», «олигурический или анурический гломерулонефрит», «злокачественный гломерулонефрит», «подострый гломерулонефрит», «диффузный экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит».

Болезнь встречается как в юношеском возрасте, так и в пожилом, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. Заболевание начинается внезапно, с общих расстройств — недомогания, головной боли, тошноты и рвоты. Практически у всех больных при поступлении в стационар имеются нарушения функции почек с развитием азотемии, олигурии, а иногда и анурии.

БПГН подразделяют на 3 группы: постинфекционный (постстрептококковый), при системных заболеваниях, идиопатический (так называемый первичный). Не существует единого патогенетического механизма, который мог бы объяснить все случаи БПГН. При СКВ и в случае постстрептококковых форм он связан с иммунными комплексами. При синдроме Гудпасчера — с действием антител. При этом заболевании циркулирующие антитела к ГБМ обнаруживают более чем в 95% случаев. Эти антитела, перекрестно реагирующие с БМ легочных альвеол, обуславливают появление клинической картины легочных кровоизлияний, сопровождающихся почечной недостаточностью. Линейные депозиты IgG и C3-компонента комплемента можно выявить вдоль гломерулярной и альвеолярной БМ с помощью иммуногистохимических методов.

Идиопатический БПГН встречается примерно в 50% случаев. Он может быть связан с различными патогенетическими механизмами: иммунными комплексами, антителами к ГБМ, ANCA. Независимо от патогенеза, морфологические изменения однотипны. В гистологической картине доминирует образование в клубочках

характерных клеточных фигур — *полулуний*. Последние образуются в результате пролиферации париетальных клеток и миграции моноцитов и макрофагов в пространство между капсулой и капиллярным клубочком. Они обнаруживаются в 80–90% клубочков. Между слоями клеток в полулуниях всегда обнаруживаются полоски фибрина. Полулуния облитерируют боуменово пространство и сдавливают сосудистый клубочек. В нем отмечается фибриноидный некроз капиллярной стенки, легкая пролиферация мезангиоцитов. Изредка могут встречаться гигантские многоядерные клетки висцерального эпителия и тромбоз отдельных капилляров.

Морфологические изменения могут различаться и при повторных биопсиях показывают быструю эволюцию процесса. Эпителиальные полулуния проходят стадию фиброэпителиальную, затем фиброзную, которая быстро заканчивается клубочковым склерозом.

В межклубочковой ткани наблюдается отек, расстройство кровообращения, инфильтрация большими и малыми мононуклеарными клетками, включая плазматические, скапливающиеся преимущественно вокруг клубочков. Со стороны канальцев — белковая, жировая дистрофия, в просвете цилиндры, затем слабая или средней степени атрофия.

При электронной микроскопии на ранних стадиях болезни БМ капилляров могут показывать некоторое расширение субэндотелиальных пространств и отсутствие *lamina rara interna*. Позже БМ приобретают неравномерную толщину, выглядят в виде складок или морщин, трещин или разрывов. В некоторых случаях дискретные мелкие электронно-плотные депозиты могут быть видны внутри БМ, в мезангии и, редко, под эндотелием или эпителием. Висцеральные клетки отечны, отмечается диффузное или фокальное уплощение отростков подоцитов.

Иммунофлуоресценция показывает противоречивые данные. У многих пациентов обнаруживаются интенсивные, ровные линейные депозиты IgG и менее распространенные скопления C3 вдоль гломерулярных БМ, что характеризует наличие антибазальных антител. Это может подтверждаться наличием циркулирующих антибазальных антител в сыворотке крови и элюцией этих специфических антител из почек.

Идиопатический полулунный гломерулонефрит следует дифференцировать от других болезней, протекающих с похожими клиническими и патологическими признаками, такими как синдром Гудпасчера, фульминантный постстрептококковый гломерулонефрит, прогрессирующая анафилактическая пурпура, гиперсенситивные васкулиты.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) характеризуется хроническим течением, гетерогенностью клинических проявлений и патогенетических механизмов. Большинство больных — это дети или молодые люди, хотя он встречается в любом возрасте. Многие пациенты имеют предыдущую историю инфекций верхних дыхательных путей стрептококкового генеза. Начальные клинические симптомы различны. У большинства пациентов развивается нефритический синдром. У трети детей начальные признаки характерны для острого гломерулонефрита. У части больных, особенно взрослых, имеются бессимптомные протеинурия и микрогематурия. Может встречаться артериальная гипертензия, что ухудшает прогноз заболевания.

Низкий уровень комплемента отмечается у 60–70% детей, в то время как у взрослых этот признак встречается гораздо реже. Прогноз ранее расценивался как благоприятный, однако в последующем все чаще отмечалось, что МзПГН может быть причиной довольно быстрого развития ХПН.

Различия в клинических проявлениях, тяжести и прогнозе МзПГН, в нарушениях при этой патологии клеточного и гуморального иммунитета, в частоте выявления различных антигенов гистосовместимости позволили предположить, что МзПГН — это понятие, объединяющее группу вариантов заболевания.

На основании анализа клинико-лабораторных данных, результатов иммуногистохимического, светооптического, электронно-микроскопического исследований выделены три клинико-морфологических варианта МзПГН. Развитие того или иного варианта определяется прежде всего характером иммуноглобулина, чаще в сочетании с С3-компонентом комплемента в иммунных комплексах, повреждающих клубочки.

Первый вариант — IgA МзПГН (или IgA-нефропатия, болезнь Берже). IgA-нефропатия — частая причина рецидивирующей макро- и микрогематурии, и, по-видимому, одна из самых распространенных форм гломерулонефритов. Сопровождается повышением уровня сывороточного IgA. Иммуногистохимически в гломерулярных иммунных комплексах в мезангии также обнаруживается IgA, чаще в сочетании с C3, пропердином и небольшим количеством IgG или IgM. При световой микроскопии выявляется очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса, преобладание в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток. В некоторых клубочках встречается сегментарная (по типу фокального пролиферативного гломерулонефрита), в других — диффузная пролиферация мезангиальных клеток или (редко) полулуния. Рубцевание фокальных сегментарных изменений может привести к фокальному склерозу. Диффузная фибропластическая трансформация клубочков обычно отсутствует, а тубулоинтерстициальный компонент незначителен.

Второй вариант — IgM МзПГН. Для него клинически характерна нефротическая форма с доброкачественным течением и с гипер-IgM-емией. При световой микроскопии обнаруживается диффузная пролиферация мезангиальных клеток и умеренное накопление мезангиального матрикса. Стенки капилляров неравномерной толщины, однако интерпозиция мезангия выражена слабее, чем при мембранопротеративном гломерулонефрите (см. ниже). В дальнейшем просветы капилляров частично или полностью суживаются или облитерируются, могут формироваться полулуния, выражен тубулоинтерстициальный компонент. При иммунофлуоресцентной микроскопии в большинстве случаев в мезангии находят IgM (изолированно или в сочетании с C3).

Третий вариант — МзПГН с IgG-депозитами или без них (т.е. иммунонегативный МзПГН). Клинически для него типичны гипер-IgG-емия, гипертоническая и смешанная формы нефрита. Иммуногистохимически в мезангии клубочков обнаруживаются иммунные комплексы, содержащие IgG и C3-компонент компонента, либо иммунные комплексы не обнаруживаются. Микро-

скопически отмечается расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса и умеренная пролиферация преимущественно синтезирующих мезангиоцитов.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МБПГН), или мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Это наиболее тяжелый тип гломерулонефрита, характеризующийся прогрессирующим течением и наименее благоприятным прогнозом по сравнению с другими хронически протекающими гломерулярными болезнями.

МБПГН встречается в 5–10% случаев идиопатического нефротического синдрома у детей и взрослых, вызванного повреждением ГБМ.

Клинические проявления МБПГН отличаются большой вариабельностью, начиная с минимального бессимптомного мочевого синдрома, заканчивая тяжелым нефротическим синдромом или быстрым развитием ХПН. Заболевание встречается в любом возрасте, чаще у детей и молодых женщин, особенно после перенесенного токсикоза при беременности. Больные имеют характерную динамику комплемента сыворотки крови: низкое содержание С3 наряду с нормальными С1q и С4 в большинстве случаев.

Различают три типа МБПГН, выделенных на основе отчетливых ультраструктурных, иммунофлуоресцентных и патогенетических признаков.

Тип I (мезангиокапиллярный) в большинстве случаев характеризуется субэндотелиальными электронно-плотными депозитами. Встречаются также мезангиальные и редкие субэпителиальные депозиты. При иммунофлуоресценции обнаруживаются гранулярные депозиты С3-компонента комплемента, IgG и ранние компоненты комплемента (С1q и С4). В связи с этим предполагается иммунокомплексный патогенез заболевания. Клинически наиболее характерны нефротический и, реже, нефротически-гипертонический типы с выраженной гематурией. Отмечено стойкое снижение содержания в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов и С3-компонента комплемента. Морфологически отмечаются гиперклеточность мезангия и расширение его матрикса, неравномерное диффузное утолщение БМ капилляров и ее «удвоение» («рельсовидная» БМ),

что обусловлено проникновением мезангиальных клеток на периферию капиллярных петель (интерпозиция мезангия) под эндотелием и синтезом ими внеклеточного матрикса. В результате между мезангиальными клетками и эндотелием формируется как бы дополнительная мембрана. Отмечается слабый очаговый склероз и отсутствие гиалиноза сосудистых петель. Перигломерулярный склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация выражены умеренно. Тубулоинтерстициальный компонент встречается в подавляющем большинстве случаев.

При *type II lamina densa* БМ клубочка трансформируется в неправильную, электронно-плотную структуру, появление которой связано с осаждением плотного вещества неизвестной природы. Поэтому этот тип гломерулонефрита называют *болезнью плотных депозитов*. Для нее характерны утолщение БМ капилляров, грубые интрамембранозные депозиты, единичные интрамембранозные депозиты в капсуле, небольшое расширение мезангия преимущественно за счет пролиферации мезангиоцитов, слабый или умеренный склероз сосудистых петель и их единичные синехии, незначительный перигломерулярный склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация. В отдельных случаях возможен тубулоинтерстициальный компонент. Клинически может проявляться нефротическим или острым нефритическим синдромами. В сыворотке крови снижено содержание IgA, IgG и C3-компонента комплемента. Иммуногистохимическое исследование в ряде случаев может быть отрицательным, в других выявляется C3-компонент комплемента с линейным и гранулярным свечением. В единичных случаях возможно сочетание IgA, IgM и C3 со свечением гранулярного характера.

При *type III* (смешанном) имеются признаки, характерные для I типа, но с добавлением многочисленных субэпителиальных депозитов. При световой микроскопии выявляются умеренная гиперклеточность мезангия и расширение его матрикса, диффузное утолщение и «удвоение» мембраны капилляров клубочков вследствие интерпозиции мезангия, комбинация выраженных субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов, умеренный склероз сосудистых петель и единичные синехии между ними, незначительный центральный гиалиноз, слабый перигломерулярный склероз

и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Тубулоинтерстициальный компонент, как правило, отсутствует, отмечаются единичные очаги склероза интерстиция.

Наличие при световой микроскопии выраженной лобулярности клубочков послужило основой выделения так называемого *лобулярного гломерулонефрита*, который большинством авторов рассматривается как поздняя стадия МБПГН. При этом варианте отмечаются расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса, которое превалирует над пролиферацией мезангиоцитов, диффузное утолщение и выраженное «удвоение» БМ капилляров, крупные субэндотелиальные депозиты, множество спавшихся капиллярных петель и петель с суженным просветом, выраженная дольчатость клубочков и очаговый сегментарный склероз мезангия, центральный гиалиноз. Тубулоинтерстициальный компонент обнаруживается в подавляющем большинстве случаев.

Вторичный МБПГН обычно представлен I типом. Он развивается при СКВ, гепатите В, гепатите С с криоглобулинемией, инфицированных предсердно-желудочковых шунтах, дефиците альфа-1-антитрипсина, хронических болезнях печени, некоторых злокачественных опухолях.

Фокальный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит представляет собой гистологический вариант заболевания, при котором пролиферация захватывает сегменты отдельных клубочков, вовлекая в процесс лишь часть почечных клубочков. Повреждение имеет преимущественно пролиферативный характер и отличается от такового при фокальном склерозе. Часто встречаются фокальный некроз и выпадение фибрина в зоне повреждения. Фокальный гломерулонефрит характеризуется тремя особенностями:

– может представлять собой ранние или слабые проявления системного заболевания, при котором в процесс вовлечены все клубочки (СКВ, узелковый периартериит, пурпура Шенлейна — Геноха, синдром Гудпасчера, подострый бактериальный эндокардит, гранулематоз Вегенера);

– может стать компонентом известных гломерулярных заболеваний, таких как IgA-нефропатия;

– может быть связан с какими-либо системными или другими заболеваниями почек и представляет собой форму первичного идиопатического фокального гломерулонефрита.

Диффузный склерозирующий (фибропластический) гломерулонефрит. Фактически этот тип гломерулонефритов представляет собой конечные стадии всех других нефропатий, причем темпы нарастания нефросклероза зависят от этиологического фактора и активности иммунологических реакций. Наличие артериальной гипертензии и нефротического синдрома, особенно у лиц с вторичными нефропатиями, а так же тубулоинтерстициальные расстройства отрицательно влияют на сроки наступления терминальной стадии ХПН. Эта болезнь более свойственна взрослым лицам, чаще пожилым, с равной частотой у мужчин и женщин, но встречается и у более молодых лиц.

При световой микроскопии в почечной ткани имеются различной выраженности склероз, гиалиноз, атрофия клубочков, атрофия канальцев. Нередко сочетание тяжелых морфологических изменений клубочков и менее выраженное — канальцев, что свойственно гломерулярным болезням, обратные взаимоотношения можно видеть при первичном поражении межзубочной ткани почки (интерстициальном нефрите).

Первые признаки начала склерозирующего процесса устанавливаются только морфологически, поскольку в это время основные лабораторные тесты еще не изменены. Зато в поздних стадиях, когда склерозировано большинство клубочков, невозможно дифференцировать первопричину заболевания, в связи с чем поздние стадии нефросклероза являются одним из противопоказаний для пункционной нефробиопсии.

Поражение почек при сахарном диабете (диабетическая нефропатия). Почти у 40% больных сахарным диабетом развивается специфическое поражение почек — *диабетический гломерулосклероз*, который клинически проявляется *синдромом Киммелстийля — Уилсона*, протекающим с высокой протеинурией, отеками, артериальной гипертензией, в финале развивается уремия. Риск поражений почек увеличивается при плохом контроле гликемии, метаболических расстройствах, особенно у женщин, хотя в детском возрасте болезнь чаще встречается у мальчиков.

Протеинурия является первым и наиболее постоянным признаком диабетической нефропатии. Однако у большинства больных сахарным диабетом без протеинурии уже фиксируются характерные морфологические признаки поражения почечных клубочков. Выделяют две формы диабетического гломерулосклероза: узелковую и диффузную. При *узелковой форме* в мезангии клубочков появляются очаговые скопления эозинофильных гиалиновых масс. Некоторые клубочки содержат единичные узелки, расположенные напротив ворот. В других имеется несколько таких узелков в различных участках клубочка. В некоторых биоптатах видно поражение единичных клубочков, в других таких большинство. На ранних стадиях болезни периферические капилляры, окружающие узелки, расширяются и слипаются между собой. Отмечается корреляция таких аневризматических расширений капилляров клубочка с ретинальными микроаневризмами. В конечной стадии болезни клубочки полностью гиалинизированы, что может скрывать природу процесса.

При *диффузной форме* первые изменения происходят в области ворот в виде расширения гломерулярного стебля, постепенного отека мезангия и утолщения стенок периферических капилляров. В противоположность идиопатическому мембранозному гломерулонефриту наблюдается поражение приводящей и отводящей артериол. Диффузный тип поражения встречается более часто, чем узелковый. Он может поражать все клубочки, чего не бывает при узелковой форме, и, естественно, с этим связывается более быстрое развитие клинических проявлений почечной патологии.

Наконец, третий, более редкий признак диабетической нефропатии — это экссудативные изменения клубочка. Они представлены в виде фибриновых и каплеподобных включений, состоящих из высокоэозинофильных, вакуолизированных структур, вызывающих обструкцию гломерулярных капилляров, особенно на периферии клубочка. В отличие от узелковой формы эти включения фуксинофильны и не выявляются при серебрении.

Сосудистые изменения всегда наблюдаются при диабетической нефропатии, причем процесс захватывает все артерии, независимо от калибра, в виде гиалиноза артериол и склероза артерий. В эпителии почечных канальцев (петли Генле) отмечается инфильтрация

гликогеном, изменения канальцев развиваются после наступившего гломерулосклероза. Интерстициальный фиброз идет параллельно клубочковым и артериолярным изменениям и ассоциирован с большим количеством инфильтратов из лимфоцитов и плазматических клеток.

На ранних стадиях болезни электронная микроскопия показывает увеличение центральных мезангиальных зон вместе с расширением субэндотелиального пространства, утолщением БМ капилляров. В последующем эти изменения ведут к сужению просвета капилляров. Висцеральные эпителиальные клетки могут вакуолизироваться и часто содержат липиды. Отростки подоцитов могут уплощаться или истончаться и поддерживать высокую степень протеинурии.

Иммунофлуоресценция почти в половине случаев показывает толстую или лентоподобную БМ с содержанием в ней анти-IgG/IgM и реже альбумина и церулоплазмينا. Присутствие двух последних сывороточных белков и отсутствие комплемента указывает, что накопление иммуноглобулинов происходит неиммунными механизмами.

Поражение почек при системной красной волчанке. СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражаются многие органы, в том числе у 70% больных — почки. Болеют в основном молодые женщины, хотя возможно заболевание у детей, пожилых женщин, редко у мужчин. В этиологии заболевания придается значение парамиксовирусам, однако не исключают, что вирусная инфекция при СКВ развивается вторично на фоне клеточного иммунодефицита. Большое значение имеет наследственная предрасположенность, провоцирующими факторами часто являются инсоляция и прием лекарственных средств.

Патогенез болезни связывают с сенсибилизацией организма компонентами клеточных ядер (ДНК). Гуморальные иммунные реакции связаны с наличием в плазме крови широкого спектра антинуклеарных антител к различным компонентам ядра и цитоплазмы (кДНК, РНК, гистонам, нуклеопротеидам), эритроцитам, лимфоцитам, тромбоцитам, но преимущественно к ДНК. В крови образуются токсические иммунные комплексы, которые вызывают системные васкулиты и полиорганные повреждения.

Васкулит, как правило, возникает на уровне микроциркуляции и чаще представлен *деструктивно-пролиферативными артериолитами, капилляритами и венулитами*, приводящими к склерозу и гиалинозу сосудов.

Для поражения почек при СКВ характерны разнообразные морфологические проявления, в связи с чем все изменения почек при СКВ по современной классификации ВОЗ разделили на 5 классов.

Первый класс. У таких больных при световой микроскопии, иммунофлуоресценции и электронной микроскопии изменения в большинстве случаев не обнаруживаются, за исключением незначительного утолщения БМ капилляров клубочка при электронной микроскопии.

Второй класс — чистая пролиферация мезангиальных клеток. У этих больных световая микроскопия может быть нормальной (класс IIa) или может быть пролиферация мезангиоцитов и увеличение мезангиального матрикса (класс IIb). В обоих случаях в мезангии выявляются иммунные комплексы.

Третий класс — очаговый или сегментарный гломерулонефрит. Для него характерна пролиферация мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток менее чем в 50% клубочков (фокальные изменения), а также тенденция к вовлечению не более 50% полей пораженного клубочка (сегментарные изменения). Если поражения более обширные, то они относятся к классу IV. Повреждения при третьем классе могут быть: 1) высокоактивными с выраженным воспалением и сегментарным некрозом; 2) хроническими с преобладанием процессов склероза; 3) смешанными, с активными и склеротическими изменениями.

Четвертый класс — диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Поражается 50% или более клубочков, имеется тенденция к более глобальному поражению самого клубочка, в остальном изменения такие же, как и в классе III. Этот класс — наиболее частая форма поражения почек у пациентов с СКВ. Такие находки, как эндокапиллярная клеточная пролиферация, инфильтрация нейтрофилами, кариорексис, некроз, клеточные полулуния свидетельствуют об активности процесса («индекс активности»). Склероз клубочков, фиброзные полулуния и интерстициальный фиброз — «индекс

хронизации». Степень выраженности индексов активности и хронизации коррелируют с прогрессированием заболевания.

Пятый класс — диффузная мембранозная нефропатия. Приблизительно у 10% больных СКВ в почках выявляются изменения, характерные для этого класса. И при световой, и при электронной микроскопии изменения идентичны таковым при идиопатической мембранозной нефропатии (см. выше). Тоже относится и к иммунофлуоресценции, хотя могут обнаруживаться иммуноглобулины в мезангии. Часто также отмечается полный набор иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM).

Описывают и шестой класс, который представляет собой фактически склерозирующий гломерулонефрит.

Описанное деление на классы предопределяет не только нарастание процесса по тяжести морфологических изменений, но и особенности патогенеза волчаночной нефропатии.

С классификацией ВОЗ коррелирует и клиническая картина. Так гематурия и лейкоцитурия чаще наблюдаются при классах I–IV, протеинурия — при классах IV и V, ХПН — при классах IV–VI.

Для подтверждения волчаночного процесса важным является нахождение пролиферативных сегментарных изменений в клубочках в сочетании с утолщением БМ, описываемое как феномен «проволочной петли», а так же обнаружение так называемых гематоксилиновых телец. Вполне естественно, что эти признаки выявляются не у всех пациентов и, по большому счету, на них не следует ориентироваться.

Практически всегда отмечается воспалительная инфильтрация в интерстиции разной степени выраженности, изредка даже интерстициальные изменения более выражены, чем изменения в клубочках.

Поражения сосудов являются наиболее важным проявлением СКВ, поэтому этой стороне морфологии следует уделять пристальное внимание, поскольку они гораздо реже описываются при идиопатических формах гломерулонефритов. Фибриноидный некроз, тромбоз сосудов, периваскулярные инфильтраты могут напоминать картину узелкового полиартериита или иного васкулита.

Имунофлуоресцентный анализ играет основную роль в определении природы морфологических сдвигов при СКВ. Частота

фиксации иммунных комплексов при люпус-нефрите очень высока и встречается у 85% больных, причем часто депозиты состоят из IgG или IgG с C3, реже встречаются комплексы IgA и IgM.

Электронная микроскопия определяет плотные депозиты в мезангиуме и субэндотелиальном пространстве или сочетание их в субэндотелиальной и субэпителиальной зонах.

При идиопатическом гломерулонефрите, напротив, депозиты имеют лишь одну локализацию, что и объясняет относительно спокойное течение процесса.

Диагноз волчаночного нефрита, как и других нефритов, должен основываться на совокупности морфологических и клинико-лабораторных сведений, с учетом темпов прогрессирования болезни и ее активности. Такой комплексный подход позволяет избежать диагностической ошибки и получать приемлемые результаты терапии.

Поражение почек при хроническом пиелонефрите. Необходимость в выполнении пункционной нефробиопсии при пиелонефритах возникает редко, поскольку клинико-лабораторная диагностика этого заболевания достаточно проста, а методы лечения унифицированы. Тем не менее, когда клиницист имеет дело с пациентом, у которого имеется минимальный мочевого синдром без четкой клинической симптоматики, он стоит перед диагностической дилеммой: какой основной патологический процесс протекает в почечных структурах? Откуда он исходит — из клубочков или канальцев? Ответ на эти вопросы может дать только пункционная нефробиопсия при условии, что в почках еще не наступил диффузный нефросклероз, делающий невозможным оценку этиологического фактора заболевания.

Поскольку пиелонефрит — это классический вариант поражения в первую очередь канальцев и межтубулярной ткани, то и морфологические изменения начинаются с этих структур. В просвете канальцев при остром воспалительном процессе можно видеть лейкоциты и бактерии, что быстро ведет к атрофии и облитерации просвета канальцев.

При хроническом пиелонефрите в почке выявляются лимфоцитарно-инфильтративная инфильтрация и склероз стромы. Характерны фокусы «тиреоидизации» — кистозная атрофия канальцев с появлением в

их просветах плотных эозинофильных масс, напоминающих коллоид фолликулов щитовидной железы (так называемая «щитовидная почка»). В более поздние сроки изменения захватывают и клубочки, причем спектр их патологии чрезвычайно разнообразен — от пролиферации мезангиоцитов до перигломерулярного фиброза и гиалиноза петель капилляров клубочка, характерных для конечных стадий процесса.

Заканчивая этот раздел морфологических методов исследования в нефрологии нельзя не остановиться вкратце на гистологическом исследовании пересаженной почки, роль которого в диагностике и прогнозировании заболеваний трансплантата существенно возросла.

Морфологические изменения почечного трансплантата

В настоящее время для интерпретации изменений в почечном трансплантате используется Banff-классификация, которая является попыткой стандартизировать многочисленные морфологические изменения в пересаженной почке. Впервые она предложена Kim Solez на конференции, проходившей в городе Banff (Канада) в 1991 г., опубликована в 1993 г. В 1999 г. утвержден ее современный вариант, широко используемый в центрах трансплантации всего мира.

Banff-классификация предлагает использовать либо два отдельных биоптата, либо один, но с двумя полями корковой ткани, содержащей не менее 10 клубочков и двух профилей артерий. Для диагностики используется метод полуколичественной оценки следующих изменений:

1. Количественные критерии тубулита (t).
2. Количественные критерии интимального артериита (v).
3. Количественные критерии интерстициальной инфильтрации (i).
4. Количественные критерии гломерулита (g).
5. Количественные критерии интерстициального фиброза (ci).
6. Количественные критерии атрофии канальцев (ct).
7. Количественные критерии трансплантационной гломерулопатии (cg).
8. Количественные критерии увеличения мезангиального матрикса (mm).
9. Количественные критерии артериального интимального фиброза (cv).

10. Количественные критерии артериологалиноза (ah).

Диагностическими вариантами заболеваний пересаженной почки в различные сроки после трансплантации являются:

- норма;
- антителоассоциированное отторжение (сверхострое и ускоренное острое);
- пограничные изменения — «подозрение» на острое отторжение;
- острое отторжение 5 типов;
- хроническая нефропатия трансплантата трех степеней.

При исследовании тканей почечного трансплантата приходится проводить дифференциальную диагностику между следующими состояниями:

- посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание;
- неспецифические изменения;
- острый тубулярный некроз;
- острый интерстициальный нефрит;
- циклоспоринассоциированные изменения (острые или хронические);
- субкапсулярное повреждение;
- претрансплантационное острое эндотелиальное повреждение;
- сосочковый некроз;
- гломерулонефрит *de novo*;
- возвратная патология;
- предсуществующая патология;
- прочие изменения.

Полуколичественная оценка морфологических находок в биоптатах почечного трансплантата позволила унифицировать протоколы иммунодепрессивной терапии, получать хорошую корреляцию с прогнозом и результатами лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПУНКЦИОННОЙ НЕФРОБИОПСИИ

Абсолютных противопоказаний к пункционной нефробиопсии немного. К ним относятся:

– единственная функционирующая почка (врожденное отсутствие, удаление одной из почек, сморщивание или гипоплазия одной из почек и др.);

– наличие поздних стадий ХПН (интермиттирующая и терминальная);

– психические расстройства и неадекватность поведения больного.

Относительными противопоказаниями к пункционной нефробиопсии служат:

– повышенная кровоточивость при расстройствах гемостаза различного генеза;

– поликистоз почек или нефрокальциноз;

– аномалии строения сосудистой системы почек;

– опухоль почки, которую предполагается пунктировать;

– злокачественный характер артериальной гипертензии;

– возраст больного менее 1 года и более 70 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические методы диагностики являются основополагающими для современного нефролога-клинициста. Знание особенностей поражения элементов нефрона и окружающих тканей при многочисленных заболеваниях почек позволяет избежать не только ошибок в диагностике, но и избавить пациента от риска неэффективного приема ряда лекарственных средств, использование которых может сопровождаться опасными для жизни осложнениями и побочными эффектами.