

Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита

В.А. Варшавский, Е.П. Проскурнева, А.Б. Гасанов, Л.О. Севергина,

Л.А. Ше-

стакова

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова, кафедра патологической анатомии

On The Determination Of Clinico-Pathological Classification Of Chronic Glomerulonephritis

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, морфологические формы, классификация, клиническая, клинико-морфологическая.

В настоящее время в морфологической классификации хронического гломерулонефрита [11] светоптически выделяют три основных типа изменений: минимальные, фокально-сегментарные и диффузные. При этом среди диффузных форм хронического гломерулонефрита выделяют мезангиальные (мезангио-пролиферативный и мезангиокапиллярный) варианты.

До настоящего времени среди нефрологов нет единого мнения о том, что подразумевать под термином «минимальные изменения». Одни авторы называют минимальными изменениями (МИ) липоидный нефроз («болезнь малых отростков подоцитов») [12], другие относят МИ к группе первичного гломерулонефрита [16, 17]. Существует и другой подход к классификации гломерулонефрита. Так В.В. Серовым и В.А. Варшавским еще в 1987 г. предложено выделять из группы гломерулонефрита, наряду с МИ, мембранозную нефропатию (МН) и фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз/склероз (ФСГГ) как формы, не удовлетворяющие с морфологических позиций критериям воспаления, и включить их в группу первичного нефротического синдрома.

Проведенные исследования показали [8], что группу МИ (рис. 1 А) составляют различные формы почечной патологии: мезангиальный гломерулонефрит (начальные проявления), МН (1-2 стадия), ФСГГ (начальные проявления), болезнь тонких базальных мембран, гипопластическая дисплазия, липоидный нефроз («болезнь малых отростков подоцитов»). Клинически эти формы проявляются преимущественно нефротическим синдромом, а их морфологический субстрат на светоптическом уровне еще не выражен. Иммуногистохимическое изучение биоптатов почек позволяет разделить МИ на иммунопозитивные и иммунонегативные. К иммунопозитивным формам относятся начальные проявления

мезангиального гломерулонефрита (МезГН), ФСГГ, МН (1-2 стадии). Комбинации выявленных иммуноглобулинов и их локализация могут быть различны. Группу иммунонегативных форм составляют болезнь малых отростков подоцитов (липоидный нефроз), болезнь тонких базальных мембран, гипопластическая дисплазия. Диагностика этих заболеваний возможна только при электронно-микроскопическом исследовании.

Для начальных проявлений **мезангиального гломерулонефрита** иммуногистохимически характерно сочетание иммуноглобулинов всех классов и С3-фракции комплемента с гранулярным характером свечения на/в базальных мембранах капилляров и в мезангии клубочков. Электронномикроскопически выявляются субэндотелиальные, а в части случаев и парамезангиальные депозиты. Гиперклеточность мезангия умеренная, а при наличии парамезангиальных депозитов она часто отсутствует. Накопление мезангиального матрикса – от незначительного до умеренного диффузного.

При **мембранозной нефропатии** (1-2 стадии) выявляется типичное для этой патологии очагово-распространенное свечение IgG и С3-фракции комплемента гранулярного характера на базальных мембранах капилляров клубочков (рис. 1 Б). Электронномикроскопически наблюдаются изменения в базальной мембране капилляров клубочков, составляющие сущность мембранозной трансформации 1 и 2 стадий (рис. 1 Г).

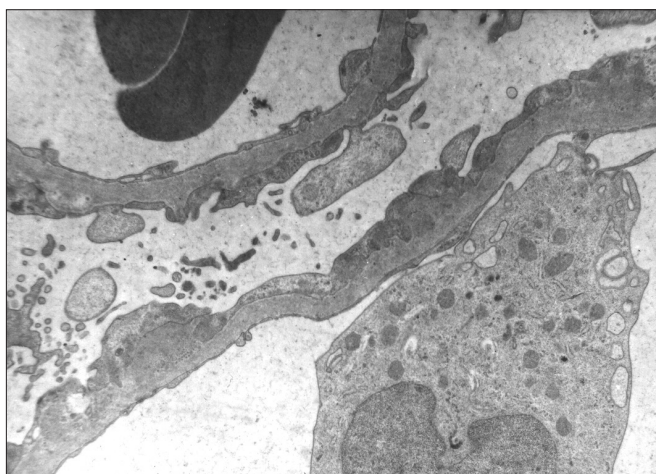
Фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз (начальные проявления) характеризуется иммуногистохимически очаговой фиксацией IgM на базальных мембранах капилляров и в мезангии клубочков комковатого характера. Электронномикроскопически выявляются субэндотелиальные депозиты. Базальная мембрана капилляров на большом протяжении утолщена, lamina densa смещена в сторону lamina rara

Адрес для переписки: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии

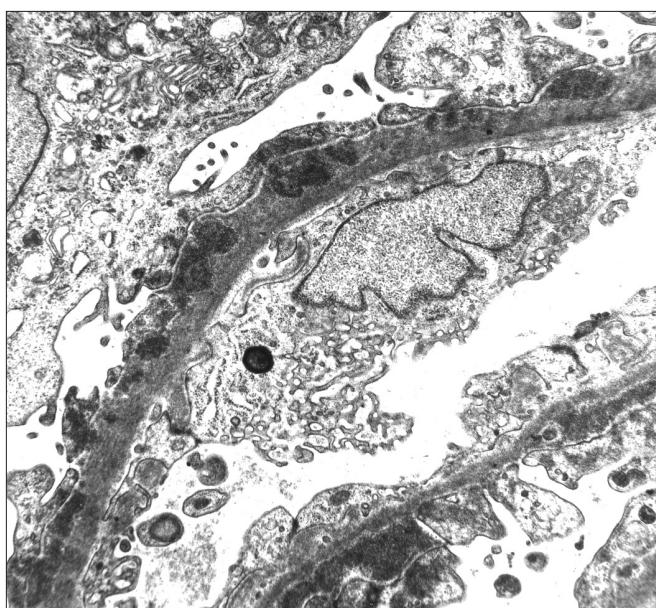
Телефон: (095) 242-91-46. Варшавский Владимир Анатольевич



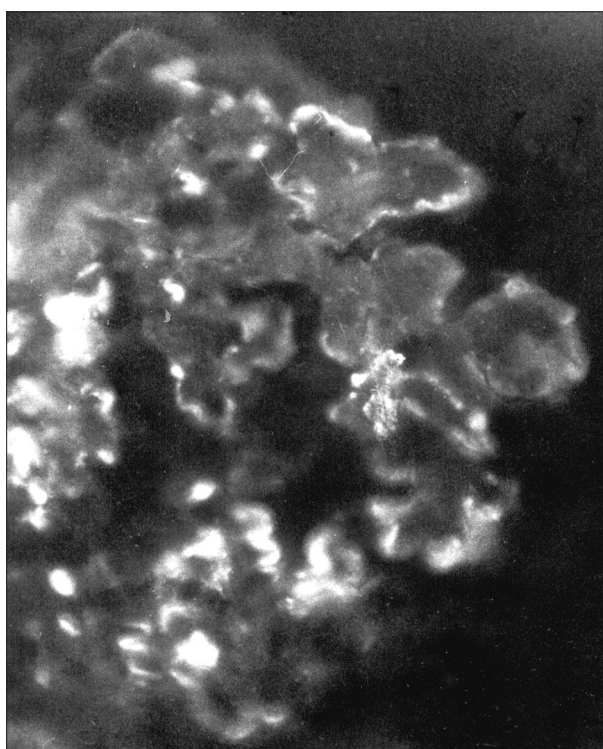
А



В



Г



Б



Д

Рис. 1. Минимальные изменения.

А - минимальные изменения в клубочках. Окр. Серебрение по Джонсу-Моури. $\times 200$.

Б - мембранозная нефропатия (1-2 стадия). Гранулярные депозиты иммунных комплексов, содержащие IgG на базальных мембранах капилляров клубочков. Прямой метод Кунса. $\times 400$.

В - Болезнь тонких мембран. $\times 12000$.

Г - Мембранозная нефропатия (1-2 стадия). $\times 10600$.

Д - Болезнь малых отростков подоцитов. $\times 10600$

externa, lamina rara interna разрыхлена, края ее неровные, «обтрепанные». Эндотелиальные клетки выбухают в просвет капилляров, образуя характерные «аркадные формации».

Болезнь тонких базальных мембран относят к группе иммунонегативных минимальных изменений. Однако в отдельных случаях можно обнаружить иммуногистохимически фиксацию IgG и С3-фракции компонента на базальных мембранах капилляров клубочков очагового линейного характера. Электронно-микроскопически в клубочках выявляется истонченная (часто более, чем в 2 раза по сравнению с нормой) базальная мембрана капилляров (рис. 1 В), в которой субэндотелиально встречаются депозиты, что указывает на возможность перехода этих процессов в воспалительную реакцию (гломерулонефрит), в частности, при неадекватном терапевтическом подходе [8].

Болезнь малых отростков подоцитов (липидный нефроз) не дает положительных результатов при иммуногистохимическом исследовании. При анализе данных электронной микроскопии выявлены следующие типичные признаки: базальные мембраны капилляров клубочков правильно сформированы, равномерной толщины; большинство подоцитов лишено ножек, наблюдается их распластывание на значительном протяжении по базальной мембране, в цитоплазме признаки высокой метаболической активности (рис. 1 Д). В интерстиции определяются пенистые клетки; в эпителии извитых канальцев на фоне гиалиново-капельной дистрофии выявляются включения липидов.

Гипопластическая дисплазия почечных клубочков у взрослых встречается редко. Светооптически она характеризуется гипогенезией: клубочки неправильной формы, с единичными капиллярными петлями; подоциты округлые, разноразмерные, свободно лежат в просвете капсулы; мезангий не развит. Электронно-микроскопически базальная мембрана капилляров клубочков неоднородна: отмечаются участки истончения, повышенной прозрачности, трехслойность отсутствует, встречаются участки расщепления на значительном протяжении.

Морфологическим выражением **фокальных изменений клубочков** являются развитый ФСГГ и очаговый мезангиопротеративный гломерулонефрит (МезПГН), который некоторые авторы считают стадией диффузного МезПГН [9].

Клиницистами и морфологами неоднократно предпринимались попытки найти корреляции между клиническими и морфологическими типами хронического гломерулонефрита. Согласно клинико-морфологической классификации, предложенной в последние годы М.Я. Ратнер, В.В. Серовым и В.А. Варшавским [2, 3, 6], выделены нефритические (активный и неактивный) и нефротические (нефротический и нефротически-гипертонический) типы. Было показано, что активному нефритическому типу свойственны морфологические типы с воспалительными изменениями почечных клубочков – МезПГН и мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МезКГН). При неактивном нефритическом типе чаще всего также обнаруживается МезПГН, хотя и без выраженной пролиферации мезангиальных клеток. При нефротическом типе выявляются липоидный нефроз, МН, ФСГГ, реже МезПГН с весьма умеренной

пролиферацией мезангиоцитов. Нефротически-гипертонический тип морфологически представлен ФСГГ, диффузным фибропластическим гломерулонефритом и МН. Наши многолетние исследования показали, что ряд морфологических форм хронического гломерулонефрита претендует на самостоятельность [1, 4, 5].

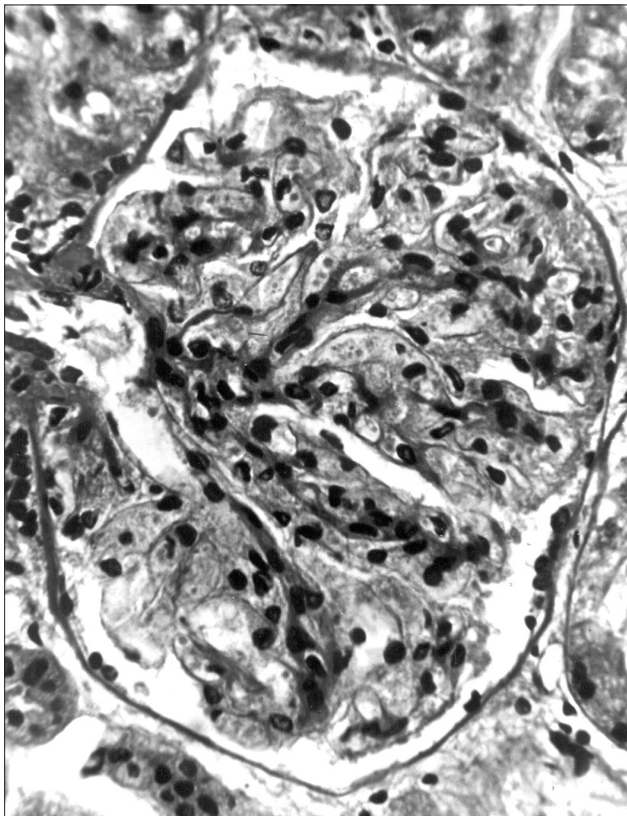
Самой распространенной морфологической формой хронического гломерулонефрита считается **мезангиопротеративный гломерулонефрит** (рис. 2 А). Клиническая картина его значительно варьирует. В терминах клинической классификации, предлагавшейся ранее [7], при МезПГН встречаются все клинические формы хронического гломерулонефрита – гематурическая, латентная, нефротическая, гипертоническая и смешанная [10, 13-17]. Течение доброкачественное; прогноз ранее расценивался как благоприятный [14], однако в последующем все чаще отмечалось, что МезПГН может быть причиной довольно быстрого развития хронической почечной недостаточности [12, 16]. Различия в клинических проявлениях, тяжести и прогнозе МезПГН, в нарушениях при этой патологии гуморального и клеточного иммунитета, в частоте выявления разных антигенов гистосовместимости [10, 17] позволили предположить, что МезПГН – это понятие, объединяющее группу вариантов заболевания.

На основании анализа клинико-лабораторных данных, результатов иммуногистохимического, светооптического, электронно-микроскопического и морфометрического исследований выделены три клинико-морфологических варианта МезПГН. Развитие того или иного варианта определяется, прежде всего, характером иммуноглобулина, чаще в сочетании с третьей фракцией компонента (С3), в иммунных комплексах, повреждающих почечный клубочек [1].

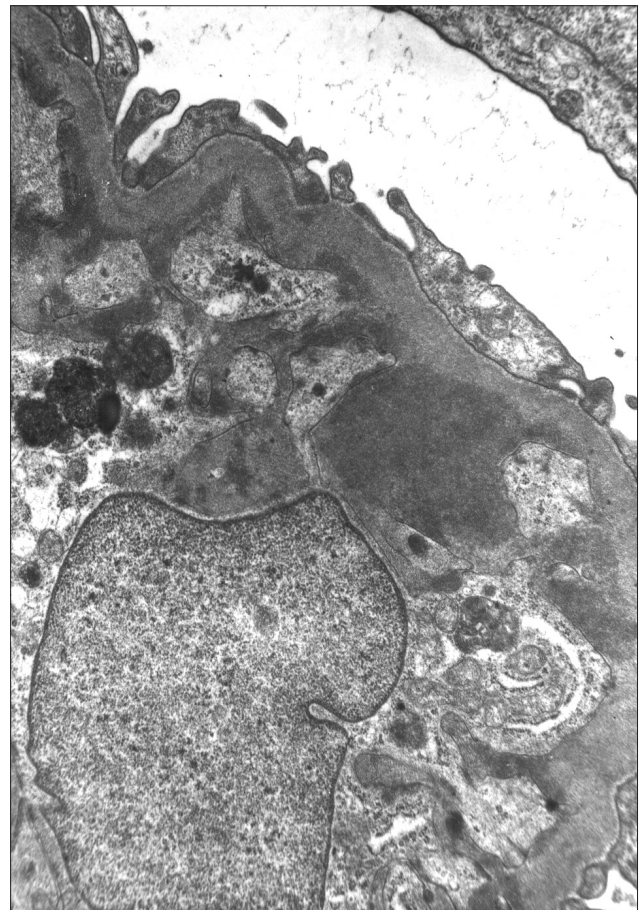
Первый вариант – это **IgA-мезангиопротеративный гломерулонефрит (IgA-МезПГН)**. Для него клинически характерны латентная и гематурическая формы нефрита, сопровождающаяся повышением уровня сывороточного IgA. Иммуногистохимически в гломерулярных иммунных комплексах также обнаруживается IgA (рис. 2 Б), чаще в сочетании с С3. Морфологически выявляется очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса, преобладание в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток. При этом фибропластическая трансформация клубочков обычно отсутствует, а тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) незначителен.

Второй вариант – **IgM-мезангиопротеративный гломерулонефрит (IgM-МезПГН)**. Для него клинически характерна нефротическая форма с доброкачественным течением и с гипер-IgM-емией. Иммуногистохимически выявляются гломерулярные отложения IgM (изолированно или в сочетании с С3). Обнаруживаются диффузная слабая пролиферация мезангиальных клеток и умеренное накопление мезангиального матрикса, наличие в равном количестве фагоцитирующих и синтезирующих мезангиальных клеток (рис. 2 Г), фибропластическая трансформация клубочков и ТИК.

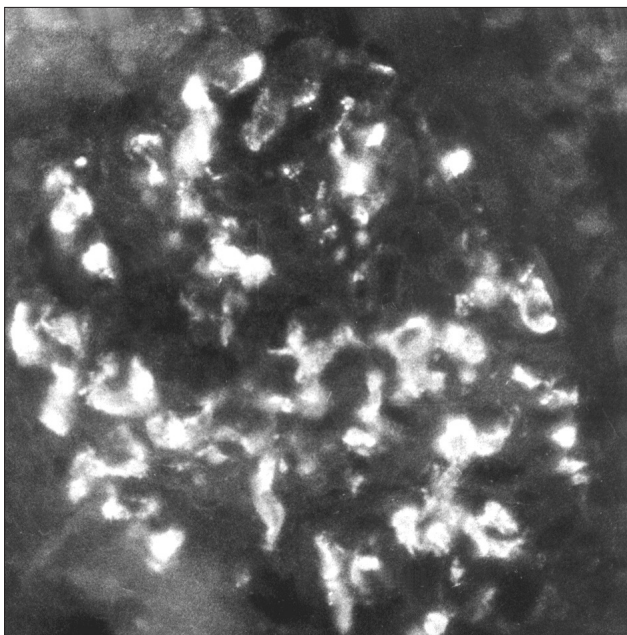
Третий вариант – **мезангиопротеративный гломерулонефрит с IgG-депозитами или без них** (то есть «иммунонегативный» мезангиопротератив-



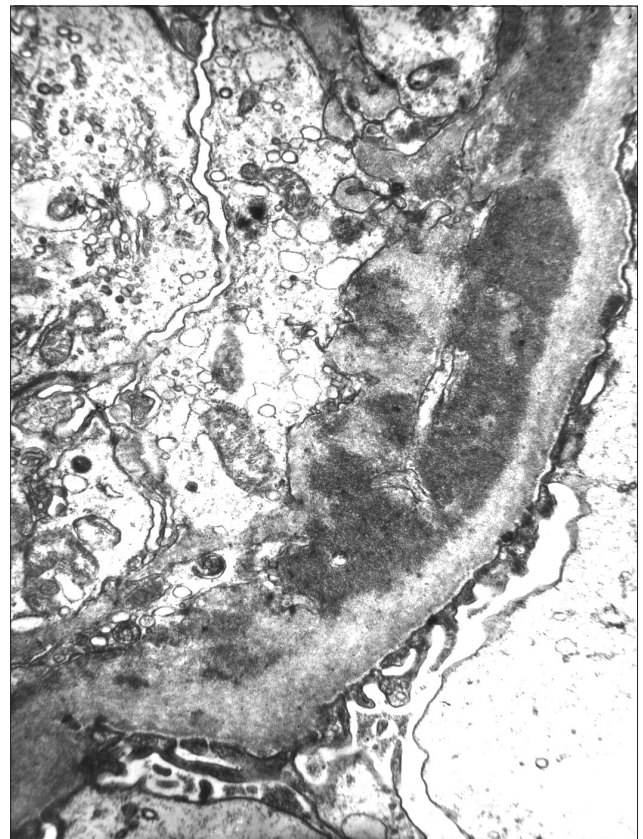
А



В



Г



В

Рис. 2. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит.
А – Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Окр. Гематоксилин и эозин. $\times 400$.
Б – IgA – нефропатия. Мезангиальные депозиты иммунных комплексов, содержащие IgA в мезангии. Прямой метод Кунса. $\times 200$.
В – IgA – нефропатия. $\times 16000$.
Г – IgM – нефропатия

ный гломерулонефрит). Клинически для него типичны гипер-IgG-емия, гипертоническая и смешанная формы нефрита [4, 6]. Иммуногистохимически при этом варианте находят отложения в гломерулах иммунных комплексов, содержащих IgG и C3, либо иммунные комплексы не обнаруживаются. С помощью других морфологических методов выявляются расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса и умеренная пролиферация преимущественно синтезирующих мезангиоцитов. При стимулирующем влиянии на клетки мезангия IgG и гипоксии, которая возникает в результате нарушения гломерулярного кровотока, продуцируется грубый коллаген, что определяет возникновение фибропластической трансформации. Для этого варианта характерно развитие ТИК.

Среди выделенных клинико-морфологических вариантов МезПГН прогностически наименее благоприятен третий вариант, более благоприятны первый и второй.

Среди вариантов хронического гломерулонефрита **мезангиокапиллярный (МезКГН)** является наиболее тяжелым, быстрее прогрессирует и наименее благоприятен в прогностическом отношении (рис. 3 А).

На основании клинических данных, результатов светооптического, иммуногистохимического, электронномикроскопического и морфометрического исследований нефробиоптатов выделены морфологические варианты МезКГН: 1 – с субэндотелиальными депозитами, 2 – болезнь плотных депозитов, 3 – мембранозноподобный, или смешанный, 4 – лобулярный гломерулонефрит [4, 5, 12].

Для первого варианта клинически наиболее характерными оказались нефротический и, реже, нефротически-гипертонический типы хронического гломерулонефрита по классификации Е.М. Тареева [4]. При клинико-морфологическом анализе на основании классификации М.Я. Ратнер и соавт. [2] удалось уточнить, что при этом морфологическом варианте МезКГН нефритический тип, основу которого составляют нефротический и нефротически-гипертонический синдромы с выраженной гематурией, встречается в два раза чаще, чем нефротический тип, для которого характерны изолированный нефротический синдром или выраженная протеинурия. При МезКГН отмечено стойкое снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов и С3-фракции комплемента. Иммуногистохимически для этого варианта характерны сочетания иммуноглобулинов всех классов с С3-фракцией комплемента. Установлено, что признаками первого варианта МезКГН являются умеренная гиперклеточность мезангия и расширение его матрикса, неравномерное диффузное утолщение базальной мембраны капилляров и ее удвоение вследствие интерпозиции мезангиальных клеток (рис. 3 Б), субэндотелиальные депозиты, слабый очаговый склероз и отсутствие гиалиноза сосудистых петель. Перигломерулярный склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация выражены умеренно. ТИК встречается в подавляющем большинстве случаев.

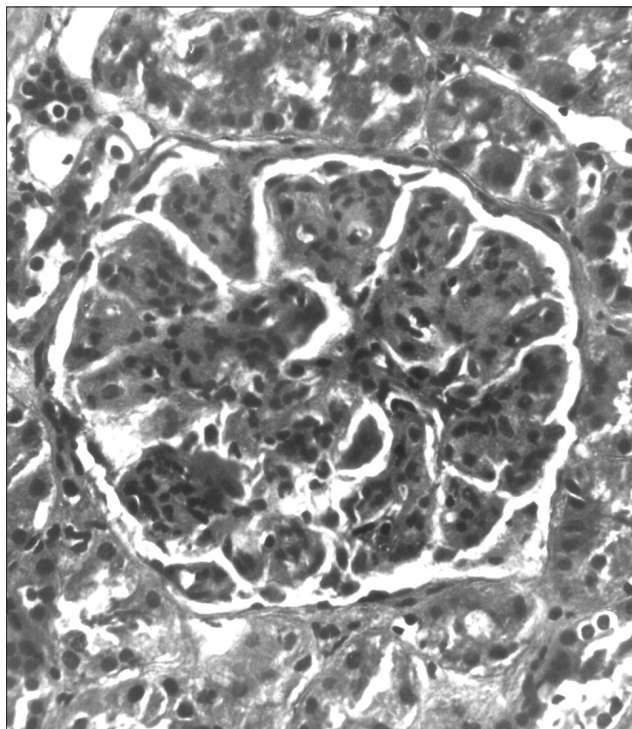
Второй вариант МезКГН – болезнь плотных депозитов [18, 19]. Клинически по классификации Е.М. Тареева [4] она соответствует нефротическому типу, а по классификации М.Я. Ратнер с соавт. [2] – нефротическому или активному нефритическому типам. При этом варианте

МезКГН выявлено снижение содержания IgA и IgG в сыворотке крови в сочетании с гипокомплементемией. Иммуногистохимическое исследование в одних случаях может давать отрицательный результат, в других случаях выявляется С3-фракция комплемента с линейным и гранулярным характером свечения; в ряде случаев возможно сочетание IgA, IgM и С3-фракции комплемента со свечением гранулярного характера. Характерны диффузное утолщение базальной мембраны капилляров, крупные, грубые интрамембранные депозиты, единичные интрамембранные 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 ТИК.

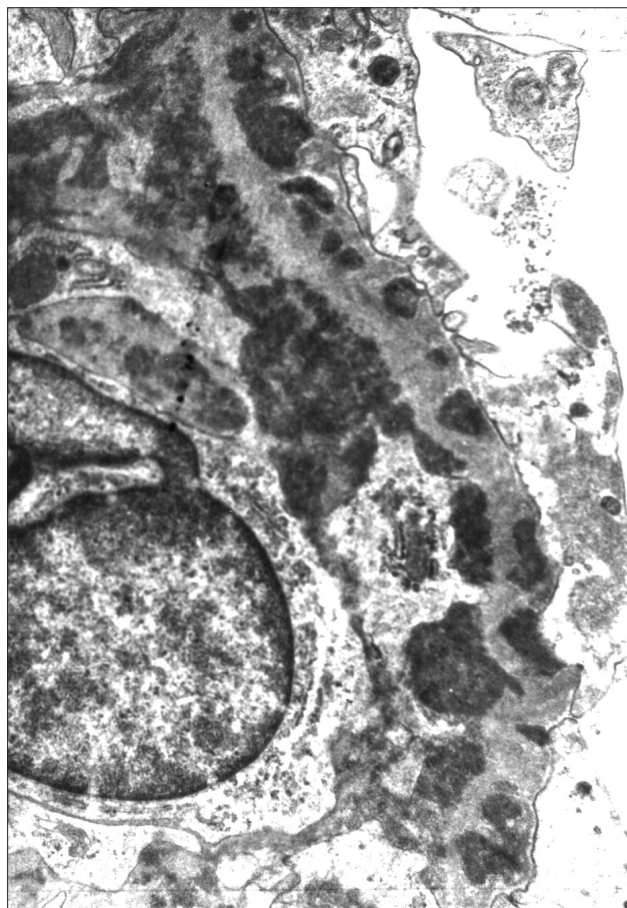
Третий вариант МезКГН – мембранозноподобный, или смешанный [20, 21] – клинически соответствует нефротическому типу по классификации Е.М. Тареева [4], а в отдельных случаях и гипертоническому, который протекает как неактивный нефритический тип [2]. В сыворотке крови больных найдено снижение содержания иммуноглобулинов всех классов и гипокомплементемия. Иммуногистохимически для этого варианта характерны комбинации IgG и IgM с С3-фракцией комплемента или иммуноглобулинов всех классов и С3-фракции комплемента, фиксирующиеся диффузно гранулярно на базальных мембранах капилляров (рис. 3 Г). Выявляются умеренная гиперклеточность мезангия и расширение его матрикса, диффузное утолщение и удвоение базальной мембраны капилляров клубочков вследствие интерпозиции мезангия, комбинация выраженных субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов (рис. 3 В), умеренный склероз сосудистых петель и единичные синехии между ними, незначительный центральный гиалиноз, слабый перигломерулярный склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация. ТИК, как правило, отсутствует, отмечаются единичные очаги склероза интерстиция.

В клинической картине четвертого варианта – лобулярного гломерулонефрита – доминируют смешанный и нефротический типы согласно классификации Е.М. Тареева [4]. В соответствии с классификацией М.Я. Ратнер и соавт. [2] превалирует нефритический вариант, причем максимально активный и активный. В сыворотке крови больных обнаруживается стойкое снижение содержания иммуноглобулинов всех классов и гипокомплементемия. Иммуногистохимически выявляются сочетания иммуноглобулинов всех классов и С3-фракции комплемента с гранулярным характером свечения. Отмечаются расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса, которое превалирует над пролиферацией мезангиоцитов, диффузное утолщение и выраженное удвоение базальной мембраны капилляров, крупные субэндотелиальные депозиты, множество спавшихся капиллярных петель и петель с суженным просветом, их умеренный или выраженный склероз с синехиями, выраженная дольчатость клубочков и очаговый сегментарный склероз мезангия, центральный гиалиноз. ТИК обнаруживается в подавляющем большинстве случаев.

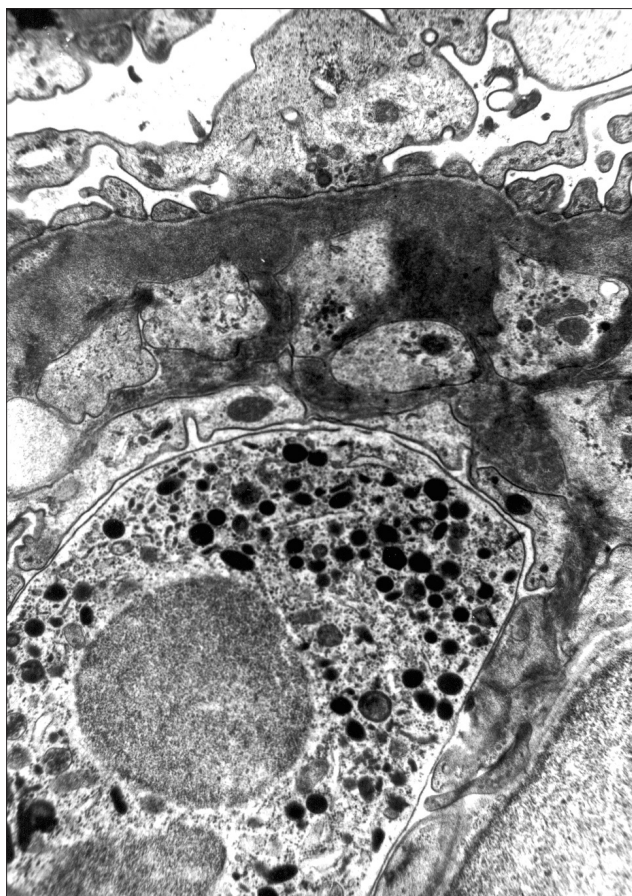
Удалось установить эволютивную связь между



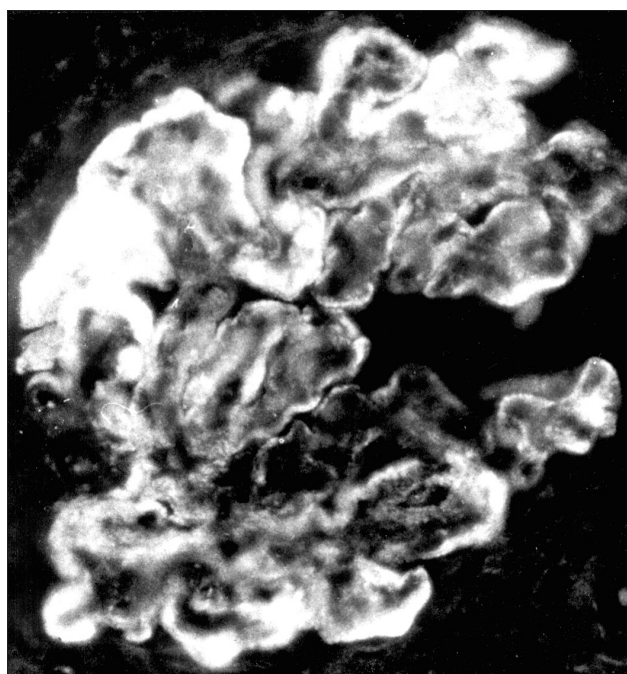
А



В



Б



Г

Рис. 3. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

А - Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (1-3 вариант). Окр. Гематоксилин и эозин. × 240.

Б - Интерпозиция мезангия. × 20000.

В - Мембранозноподобный (смешанный) вариант. × 2000.

Г - Мембранозноподобный вариант МезКГН. Депозиты иммунных комплексов, содержащие IgG на базальной мембране капилляров клубочков гранулярного характера. × 400

первым и четвертым вариантами МезКГН [4]. На основании клинико-морфологических особенностей выделен вариант МезКГН, занимающий промежуточное между ними положение, позволяющий установить их морфогенетическую связь и считать лобулярный гломерулонефрит не самостоятельным заболеванием, а эволютивной формой МезКГН.

Таким образом накопленные в настоящее время данные позволяют уточнить существующую морфологическую классификацию гломерулонефрита, соотносить ее с клинической классификацией и в предложенном варианте рекомендовать для использования в практике. Внесенные уточнения касаются минимальных изменений и мезангиальных форм хронического гломерулонефрита. Термин «минимальные изменения» является светооптическим понятием и объединяет в себе разнородную группу заболеваний или их начальных проявлений. Дифференциальная диагностика этих заболеваний возможна только на электронно-микроскопическом уровне. Группа мезангиального хронического гломерулонефрита (МезПГН и МезКГН) включает в себя варианты, выделенные по совокупности иммуногистохимического, светооптического и электронно-микроскопического методов исследования, причем решающую роль для выявления МезПГН играет иммуногистохимический метод.

Литература

1. **Гасанов А.Б., Варшавский В.А., Серов В.В.** Морфологическая гетерогенность мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Арх. пат. 1990; 9; 46-51.
2. **Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А.** и др. Клини. мед. 1987; 4; 6-11.
3. **Ратнер М.Я., Серов В.В., Федорова Н.Д.** и др. Значение новой классификации хронического гломерулонефрита для определения прогноза заболевания. Арх. пат. 1998; 6; 30-32.
4. **Севергина Л.О.** Сравнительная характеристика морфологических типов мезангиокапиллярного гломерулонефрита (морфологический корреляционный анализ). Арх. пат. 1994; 3; 63-65.
5. **Севергина Л.О., Варшавский В.А., Серов В.В.** Клинико-морфологические корреляции при различных типах мезангиокапиллярного гломерулонефрита. Арх. пат. 1993; 6; 28-33.
6. **Серов В.В., Варшавский В.А.** Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации. Арх. пат. 1987; 1; 67-75.
7. **Тареев Е.М.** Клиническая нефрология. М., 1983; 5-99.
8. **Шестакова Л.А., Варшавский В.А.** Клинико-морфологическая гетерогенность минимальных изменений при гломерулонефрите. Арх. пат. 1994; 6; 22-28.
9. **Шулутко Б.И.** Патология почек. - Л., 1983.
10. **Benе M. C., Huraule de Ligney B., Kessler M.** et al. Confirmation of tonsillar anomalies in IgA nephropathy: a multicenter study. Nephron. 1991; 58; 425-428.
11. **Churg J., Sobin I.H.** Renal disease. Tokyo, N.Y., 1982
12. **Dische F.** Renal Pathology. - Oxford, 1995.
13. **Emancipator S. N.** Immunoregulatory factors in the patho-genesis of IgA nephropathy (clinical conference). Kidney Int. 1990; 38; 1216-1229.
14. **Kashtan C.E., Burke B., Burch G.** et al. Dense intramembranous deposit disease: a clinical comparison of histological subtypes. Clin. Nephrol. 1990; 33; 1-6.
15. **Noble-Jamieson G., Thiru S., Johnston P.** et al. Glomerulonephritis with endstage liver disease in childhood. Lancet. 1992; 339; 706-707.
16. **Mandreoli M., Beltrandi E.** Lymphocyte release of soluble IL-2 receptors in patients with minimal change nephropathy. Clin. Nephrol. 1992; 37; 27-30.
17. **Maruyama K., Tomizawa S.** Inhibition of vascular permeability factor-production by ciclosporin in minimal change nephrotic syndrome. Nephron. 1992; 62; 27-30.
18. **Schmitt H., Bohle A., Reineke T.** et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. Nephron. 1990; 55; 242-250.
19. **Varade W.S., Forristal J., West C.D.** Patterns of complement activation in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis type I, II and III. Amer. J. Kidney dis. 1990; 16; 196-206.
20. **Wieslander J.** Goodpasture antigen. Contrib. Nephrol. 1990; 80; 56-67.
21. **Welch T.R., Beisehel L., Balakrishnan F.** et al. Major-histocompatibility-complex extended haplotypes in membranoproliferative glomerulonephritis. N. Engl. J. Med. 1986; 314; 1476-1481.