

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической анатомии

Автор:

Тищенко Г.В., доцент кафедры патологической анатомии, к.м.н., доцент

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
для проведения практического занятия
по факультативной дисциплине
«Морфологическая диагностика заболеваний внутренних органов»
для студентов
3 курса медико-диагностического, лечебного факультета и факультета
иностранных студентов (обучение на русском языке),
обучающихся по специальности 7-07-0911-01 «Лечебное дело», 7-07-0911- 04
«Медико-диагностическое дело»

Тема: «Этиопатогенез гломерулонефрита, первичного нефротического синдрома. Поражение гломерулярного аппарата при системной красной волчанке. Морфогенез нефритического синдрома»

Время: 4 часа

Утверждено на заседании кафедры патологической анатомии
(протокол от 30.08.2025 № 1)

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

Изучить наиболее важные заболевания клубочкового аппарата почек, лежащие в основе формирования гломерулонефритов, первичного нефротического и нефритического синдромов, а также системных поражений почек при аутоиммунных заболеваниях, в частности при системной красной волчанке. Особое внимание уделяется современным представлениям об этиопатогенезе, патогенетических механизмах иммунного повреждения клубочков и их клинико-морфологическим корреляциям.

Разобрать морфологию основных форм гломерулопатий с акцентом на характер клеточных и структурных изменений, локализацию и тип иммунных депозитов, особенности повреждения эндотелия, подоцитов и базальной мембраны, а также на варианты прогрессирования патологического процесса от острых обратимых изменений к хроническому склерозу и почечной недостаточности.

Дать краткую характеристику современных гистопатологических классификаций гломерулонефритов, люпус-нефрита и нефритических синдромов, включая критерии оценки активности и хронических изменений, используемые в международной нефрологической практике, а также их клиническое значение для прогноза и выбора тактики лечения.

Разобрать вопросы, касающиеся морфогенеза нефротического и нефритического синдромов, механизмов нарушения клубочковой фильтрации, формирования протеинурии и гематурии, патогенеза отёчного и гипертензивного синдромов, а также особенностей морфологических изменений в динамике заболевания.

Коснуться вопроса клинико-анатомических соответствий различных вариантов поражения клубочкового аппарата, подчеркнув значение морфологического исследования почечной ткани для диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии у больных с гломерулопатиями.

Воспитательная цель:

В рамках образовательного процесса по данной теме студент должен не только овладеть современными теоретическими знаниями и практическими навыками в области патологической анатомии заболеваний клубочкового аппарата почек, но и осознать высокую социальную значимость профессии врача. В ходе изучения материала формируется ответственное отношение к выполняемой работе, уважение к этическим нормам медицинской деятельности и принципам деонтологии, осознание необходимости строгого соблюдения профессиональных стандартов и дисциплины как в учебной, так и в будущей клинической практике.

Особое внимание уделяется воспитанию гуманного отношения к пациенту, пониманию ценности жизни и здоровья человека, а также роли врача в профилактике и лечении тяжёлых хронических заболеваний почек, оказывающих значительное влияние на качество жизни больных. Студент должен осознать важность поддержания здорового образа жизни как личного примера для окружающих и будущих пациентов, а также

развить качества патриотизма, социальной ответственности и готовности к активному участию в жизни медицинского сообщества и общества в целом.

Формирование личностных качеств будущего специалиста предполагает развитие аналитического мышления, аккуратности и внимательности при морфологической диагностике, готовности к постоянному профессиональному росту, научному поиску и внедрению современных знаний в клиническую практику.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

- общую характеристику и классификацию заболеваний клубочкового аппарата и почек в целом;
- этиологию, патогенез гломерулонефрита, современные классификации, клинικο-морфологическую характеристику, возможные осложнения и исходы;
- морфологические формы гломерулонефрита на основании световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии;
- этиологию и патогенез люпус-нефрита, его классификацию и морфологическую характеристику, а также клинические последствия;
- этиологию, морфогенез и классификацию нефротического и нефритического синдромов, клинικο-анатомические корреляции различных форм;
- морфологические и патогенетические особенности острой и хронической почечной недостаточности, стадии её развития и характеристики исходов.

уметь:

- определять основные патологические процессы и заболевания почек по гистологическим препаратам при световой микроскопии;
- диагностировать патологические процессы и заболевания по описанию макро- и микроскопических изменений почек и клубочкового аппарата;
- проводить клинικο-анатомические сопоставления при различных формах гломерулопатий и синдромов.

владеть:

- основными приемами работы с микроскопом;
- навыками клинικο-анатомического анализа морфологических изменений;
- умением синтезировать морфологические признаки заболеваний почек и правильно интерпретировать их в причинно-следственных связях.

Мотивация для усвоения темы:

Заболевания клубочкового аппарата почек представляют собой сложную и разнообразную группу патологий, которые имеют ярко выраженные клинические и морфологические проявления. Понимание морфогенеза и структурных изменений клубочков является ключевым для диагностики, стратификации риска и выбора рациональной терапии у пациентов с гломерулонефритом, нефротическим и нефритическим синдромами, а также при системной красной волчанке.

Появление чрескожной почечной биопсии в середине XX века позволило исследовать морфологические изменения в почках в динамике, а не только на конечной стадии заболевания, что значительно расширило знания о развитии и прогрессировании

гломерулопатий. Использование световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии позволило выявить патологические процессы на клеточном и субклеточном уровне, включая изменения подоцитов, базальной мембраны и эндотелия, которые невозможно определить при макроскопическом исследовании.

Иммунофлуоресцентные методы и современные иммунологические исследования доказали, что многие гломерулярные поражения развиваются вследствие иммунных механизмов, включая образование и депозицию циркулирующих и локальных иммунных комплексов. Эти открытия позволяют связывать клинические проявления нефротического и нефритического синдромов с характерными морфологическими изменениями и прогнозировать течение заболевания.

В настоящее время комплексное использование клинических, морфологических и лабораторных методов, особенно при изучении биоптатов почек, обеспечивает принципиально новые возможности для понимания этиологии, патогенеза и морфологии заболеваний клубочков. Это имеет непосредственное значение для практической медицины: точная морфологическая диагностика позволяет назначать эффективную терапию, избегать потенциально вредных вмешательств и прогнозировать исход заболевания.

Изучение морфологии и патогенеза гломерулонефрита, нефротического и нефритического синдромов, а также поражений клубочкового аппарата при системной красной волчанке формирует профессиональную компетентность студента, способствует развитию аналитического мышления и клинико-анатомического анализа, а также повышает значимость соблюдения этических норм и ответственности в медицинской практике.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

- бинокулярные светооптические микроскопы;
- набор микропрепаратов по теме занятий:
 - Амилоидоз почки (окраска конго-красным) (№ 19).
 - Подострый экстракапиллярный гломерулонефрит (№ 184).
 - Хронический гломерулонефрит с исходом в сморщивание (№ 185).
 - Интерстициальный нефрит (№ 45).
- набор макропрепаратов по теме занятий:
 - Вторично-сморщенная почка.
 - Некротический нефроз.
- таблицы;
- телевизор;
- мультимедийная презентация.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. Медицинская биология и генетика:

- правила работы с микроскопом;
- строение животной клетки.

2. Анатомия человека:

- макроскопическое строение внутренних органов и систем органов человека.

3. Гистология, цитология, эмбриология:

- микроскопическое строение внутренних органов и систем органов человека.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Гломерулонефрит. Этиопатогенез. Классификации.
2. Первичный нефротический синдром. Этиопатогенез. Клиническо-морфологическая характеристика.
3. Люпус-нефрит. Этиопатогенез. Морфология.
4. Нефритический синдром. Классификация. Морфогенез. Клинико-анатомическая характеристика.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

1. Гломерулонефрит: определение, этиопатогенез, современные гистопатологические классификации, исходы

Гломерулонефрит представляет собой гетерогенную группу заболеваний почек, объединённых общим морфологическим признаком – воспалительным и/или иммунным поражением клубочкового аппарата. В патологическом процессе преимущественно страдают капиллярные петли и мезангий, однако по мере прогрессирования изменения распространяются на интерстициальную ткань и канальцы, формируя комплексный тубулоинтерстициальный компонент. Классическим клиническим проявлением является нефритический синдром, включающий гематурию, умеренную протеинурию, артериальную гипертензию и различные степени снижения функции почек, а также нефротический синдром при мембранозных и минимально изменённых формах. Морфологическая картина чрезвычайно вариабельна: наблюдаются пролиферативные и экссудативные изменения клубочков, утолщение или дупликация базальной мембраны, отложение иммунных комплексов и комплементных компонентов в различных компартментах, развитие полулунных структур при тяжёлых формах. Этиологическая и патогенетическая многоликость гломерулонефрита обуславливает сложность его классификации и разнообразие клинико-морфологических корреляций.

Этиопатогенез гломерулонефрита представляет собой сложный каскад иммунных и неиммунных реакций, приводящих к повреждению структур клубочка. В основе большинства форм лежат иммунные механизмы, связанные с образованием и/или отложением циркулирующих иммунных комплексов либо с развитием аутоиммунных реакций против компонентов собственных клубочковых структур. Иммунные комплексы могут циркулировать в крови и откладываться в клубочках постфактум (как при постстрептококковом гломерулонефрите), либо формироваться *in situ*, когда антитела связываются с локальными или захваченными антигенами непосредственно в клубочке (характерно для мембранозной нефропатии с PLA2R-ассоциированными антигенами). В обоих случаях активация классического и/или альтернативного пути комплемента является ключевым звеном повреждения: образующиеся C3a и C5a стимулируют

хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, а комплекс C5b-9 (мембраноатакующий комплекс) вызывает прямое повреждение клеток эндотелия и подоцитов.

Следующим важным механизмом является комплемент-опосредованное повреждение клубочков при С3-гломерулопатиях, в основе которых лежат генетические или приобретённые дефекты регуляции альтернативного пути комплемента. В этих случаях патогенез связан не с иммунными комплексами, а с неконтролируемой персистирующей активацией каскада комплемента, что приводит к массивным субэндотелиальным и трансмембранным депозитам С3 без значимого участия иммуноглобулинов. Морфологически это проявляется выраженной дубликацией базальной мембраны и мезангиальной пролиферацией, а при плотнодепозитной болезни – характерной трансформацией ламина денса в плотные электронно-плотные ленты. Данные процессы сопровождаются эндотелиальной дисфункцией, нарушением проницаемости фильтрационного барьера и прогрессирующим гломерулярным склерозом.

Особое место занимает *pauci-immune* гломерулонефрит, наиболее часто ассоциированный с ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела). В отличие от иммунокомплексных форм, здесь нет выраженных депозитов иммуноглобулинов или комплемента при иммунофлуоресцентном исследовании. Патогенетически ANCA активируют нейтрофилы, что приводит к их адгезии к эндотелию и выбросу протеаз и реактивных форм кислорода, вызывающих некротизирующее повреждение капиллярных петель и перикапиллярных структур. Вследствие этого быстро формируются полулуния (*crescent formation*) из пролиферирующего париетального эпителия капсулы Шумлянско-Боумана и мигрирующих макрофагов. Эти процессы лежат в основе быстро прогрессирующего гломерулонефрита с бурным клиническим течением и высоким риском развития терминальной почечной недостаточности без быстрой иммуносупрессивной терапии.

Анти-GBM-опосредованный гломерулонефрит, классически описываемый при синдроме Гудпасчера, является моделью аутоиммунного повреждения с выработкой антител против неколлагенового домена $\alpha 3$ -цепи коллагена IV базальной мембраны клубочков и лёгочных альвеол. Эти антитела связываются линейно вдоль базальной мембраны, что хорошо видно при иммунофлуоресценции в виде интенсивного линейного свечения IgG. Повреждение клубочков носит некротизирующий характер с формированием полулуний и быстрым снижением функции почек. Подобные процессы могут быть спорадическими или развиваться на фоне генетической предрасположенности и экзогенных триггеров, таких как курение и вирусные инфекции. Неиммунные механизмы также могут играть роль в прогрессировании заболевания: гемодинамические сдвиги, гипертензия, метаболические нарушения и токсическое воздействие способствуют ускорению склеротических процессов и хронизации повреждения.

Современные классификации гломерулонефрита опираются как на этиопатогенетические принципы, так и на морфологические критерии. Принято различать иммунокомплексные, комплемент-опосредованные, *pauci-immune* и анти-GBM-опосредованные формы, что отражает основные механизмы повреждения и помогает определять тактику лечения. На морфологическом уровне используются систематизированные гистопатологические классификации, обеспечивающие

унификацию описания биопсий и позволяющие проводить точную клинικο-морфологическую корреляцию. Наиболее значимой является Оксфордская классификация (MEST-C) для IgA-нефропатии, включающая оценку мезангиальной и эндокapиллярной гиперцеллюлярности, сегментарного склероза, степени тубулоинтерстициальных изменений и наличия полулунов. Для ANCA-ассоциированного гломерулонефрита используется классификация Бердена, основанная на доле нормальных, полулуновых и склерозированных клубочков. Для мембранозной нефропатии морфологическая стадийность (от ранних субэпителиальных депозитов до выраженных «шипов») дополняется серологическими маркерами (anti-PLA2R, anti-THSD7A). В области MPGN произошёл пересмотр терминологии: теперь различают иммунокомплексный MPGN и C3-гломерулопатию, что отражает патогенетическую основу заболевания.

Исходы гломерулонефрита зависят от совокупности клинических и морфологических факторов. Ключевыми морфологическими предикторами неблагоприятного прогноза являются степень интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, процент глобально склерозированных клубочков, выраженность сегментарного склероза и доля клубочков с полулуновыми структурами. Прогностическое значение имеют и показатели активности и хроничности воспалительного процесса, оцениваемые по стандартным шкалам для IgA-нефропатии и люпус-нефрита. Важную роль играют серологические и молекулярные маркеры, такие как anti-PLA2R при мембранозной нефропатии или нарушения регуляции комплемента при C3-гломерулопатиях. Эти факторы позволяют прогнозировать ответ на терапию и риск прогрессирования в терминальную стадию хронической болезни почек. Современные клинические руководства подчёркивают необходимость комплексной оценки, сочетающей клинические данные, гистопатологические характеристики и иммунологические маркеры, что позволяет оптимизировать стратификацию риска и индивидуализировать терапевтическую стратегию.

2. Первичный нефротический синдром: определение, этиопатогенез, клинικο-морфологическая характеристика

Первичный нефротический синдром представляет собой клинικο-патологический синдром, характеризующийся массивной протеинурией (более 3,5 г/сутки), гипоальбуминемией, генерализованными отёками, гиперлипидемией и липидурией. В отличие от вторичных форм, развивающихся на фоне системных заболеваний (сахарный диабет, системная красная волчанка, амилоидоз и др.), первичный нефротический синдром обусловлен заболеваниями, поражающими преимущественно клубочковый аппарат почек без системных проявлений. В его основе лежат структурные и функциональные нарушения гломерулярного фильтрационного барьера, включающего эндотелий капилляров, базальную мембрану и подоциты с их ножковыми отростками и щелевыми диафрагмами. Морфологический спектр первичного нефротического синдрома представлен минимальными изменениями (minimal change disease, MCD), фокальным сегментарным гломерулосклерозом (FSGS), мембранозной нефропатией, а также реже встречающимися вариантами, такими как мезангиокапиллярный гломерулонефрит с нефротическим течением и врождённые подоцитопатии.

Этиопатогенез первичного нефротического синдрома является многоуровневым и включает как иммунные, так и неиммунные механизмы повреждения гломерулярного фильтрационного барьера. Центральным звеном является дисфункция и повреждение подоцитов, которые формируют наружный слой гломерулярного фильтра. Подоциты представляют собой высокодифференцированные клетки с уникальной цитоскелетной организацией, обеспечивающей формирование ножковых отростков и щелевых диафрагм. Эти структуры выполняют не только механическую, но и сигнальную функцию, поддерживая целостность фильтрационного барьера. Повреждение подоцитов, независимо от причины, приводит к уплощению ножек (effacement), утрате щелевых диафрагм и увеличению проницаемости для белков плазмы. Именно этот процесс лежит в основе массивной протеинурии, которая является ведущим клиническим симптомом нефротического синдрома.

Иммунные механизмы играют ключевую роль при минимальных изменениях и мембранозной нефропатии. При болезни минимальных изменений предполагается участие Т-лимфоцитов и циркулирующих факторов проницаемости, которые вызывают функциональную дестабилизацию цитоскелета подоцитов и нарушение структуры щелевых диафрагм. Несмотря на отсутствие видимых изменений при световой микроскопии, электронная микроскопия выявляет тотальную или субтотальную утрату ножек подоцитов без отложения иммунных комплексов. Эта форма нередко ассоциируется с аллергическими реакциями, инфекциями, вакцинацией и приёмом нестероидных противовоспалительных средств, однако прямая аутоиммунная агрессия не доказана, и процесс имеет обратимый характер при воздействии глюкокортикостероидов.

Мембранозная нефропатия является типичным примером аутоиммунного подоцитопатического процесса с образованием антител к антигенам подоцитарной поверхности, наиболее известным из которых является рецептор фосфолипазы A₂ (PLA2R). Антитела класса IgG4 связываются с PLA2R на подоцитах, формируя иммунные комплексы *in situ* в субэпителиальном пространстве, что вызывает активацию комплемента по лектиновому пути и повреждение подоцитов через C5b-9. Это ведёт к прогрессирующему нарушению фильтрационной функции и утолщению базальной мембраны вследствие включения депозитов в её структуру. Мембранозная нефропатия может быть первичной (PLA2R- или THSD7A-ассоциированной) или вторичной (при опухолях, инфекциях, аутоиммунных болезнях), но именно первичные формы составляют значительную долю нефротического синдрома у взрослых.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз представляет собой морфологический паттерн повреждения, который может быть первичным (идиопатическим) или вторичным. В патогенезе первичного FSGS также ключевое место занимает подоцитарная дисфункция, нередко связанная с циркулирующими факторами проницаемости, которые повышают фильтрацию белка и вызывают апоптоз подоцитов. Поскольку подоциты не способны к делению и регенерации, их гибель ведёт к обнажению участков базальной мембраны, формированию синехий и склеротических очагов. Эти изменения носят сегментарный характер, что объясняет фокальное распределение склерозов по клубочкам. В отличие от MCD, FSGS часто резистентен к стероидам, имеет прогрессирующее течение и нередко приводит к терминальной стадии хронической болезни почек.

Неиммунные и генетические механизмы повреждения имеют важное значение в определённых клинических группах, особенно у детей раннего возраста и при врождённых нефротических синдромах. Мутации генов, кодирующих компоненты подоцитарного комплекса (NPHS1 – нефрин, NPHS2 – подоцин, ACTN4, TRPC6 и др.), приводят к структурной нестабильности фильтрационного барьера и развитию тяжёлого нефротического синдрома с раннего возраста, часто резистентного к иммуносупрессии. Кроме того, гемодинамические и метаболические факторы (гиперфльтрация, артериальная гипертензия, ожирение) могут способствовать развитию вторичных форм FSGS и ускорять прогрессирование первичных подоцитопатий. В конечном итоге разнообразные этиопатогенетические пути сходятся в едином морфологическом фенотипе – повреждении и редукции подоцитов, утрате ножек, увеличении проницаемости гломерулярного фильтра и развитии прогрессирующего гломерулосклероза.

Клинико-морфологическая характеристика первичного нефротического синдрома определяется типом поражения клубочков. При минимальных изменениях макроскопическая картина почек обычно нормальная, световая микроскопия не выявляет значимых отклонений, иммунофлуоресцентное исследование отрицательно или минимально, а электронная микроскопия демонстрирует диффузное уплощение подоцитарных отростков. Клинически заболевание проявляется внезапным развитием массивной протеинурии и отёков, особенно у детей, и хорошо поддаётся терапии глюкокортикостероидами. Мембранозная нефропатия характеризуется равномерным утолщением клубочковой базальной мембраны, выявляемым при ПАС-окраске, грубым гранулярным отложением IgG и C3 вдоль капиллярных петель по данным иммунофлуоресценции и субэпителиальными электронно-плотными депозитами на электронной микроскопии. Клинически она чаще встречается у взрослых, протеинурия носит стойкий характер, а течение может быть как ремиттирующим, так и прогрессирующим, с риском хронизации.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз проявляется очаговыми сегментарными склеротическими изменениями клубочков, наиболее выраженными в юкстамедуллярной зоне. При иммунофлуоресценции может определяться неспецифическое отложение IgM и C3 в склерозированных участках, а электронная микроскопия выявляет слияние подоцитарных отростков и признаки утраты подоцитов. Клиническое течение характеризуется стойкой протеинурией, нередко нефротического уровня, склонностью к резистентности к терапии и неблагоприятным прогнозом при наличии диффузных склеротических изменений. Независимо от морфологического типа, длительное существование нефротического синдрома приводит к развитию интерстициального фиброза, тубулярной атрофии и прогрессирующей утрате клубочков, что определяет исход заболевания в виде хронической почечной недостаточности.

3. Люпус-нефрит: этиопатогенез, морфология, поражение гломерулярного аппарата при системной красной волчанке

Люпус-нефрит представляет собой иммунокомплексное поражение почек, развивающееся при системной красной волчанке (СКВ) и являющееся одним из основных факторов прогноза заболевания. Почечное вовлечение наблюдается у 40–75 %

пациентов с СКВ, при этом морфологические изменения в клубочках нередко предшествуют клиническим проявлениям. Люпус-нефрит может проявляться широким спектром клинических синдромов – от изолированной микрогематурии и умеренной протеинурии до нефротического синдрома и быстро прогрессирующего гломерулонефрита с развитием почечной недостаточности. Патоморфологической основой поражения является иммунное воспаление с формированием циркулирующих и *in situ* иммунных комплексов, активацией системы комплемента, диффузным повреждением гломерулярного фильтрационного барьера и вовлечением тубулоинтерстициальных структур.

Этиопатогенез люпус-нефрита связан с системными нарушениями иммунной регуляции, характерными для СКВ. Ведущую роль играют дефекты центральной и периферической толерантности, которые приводят к утрате контроля над аутоагрессивными В- и Т-лимфоцитами. Под действием генетических, гормональных и внешнесредовых факторов (инфекции, ультрафиолетовое облучение, лекарственные препараты) происходит гиперактивация В-клеток, сопровождающаяся продукцией широкого спектра аутоантител, преимущественно к компонентам клеточного ядра – ДНК, гистонам, нуклеосомным и рибонуклеопротеиновым комплексам. Образующиеся аутоантитела формируют иммунные комплексы, которые циркулируют в крови и оседают в различных участках клубочка, инициируя воспалительные и пролиферативные процессы.

Ключевое значение в патогенезе имеет активация комплемента, преимущественно по классическому пути, индуцируемая иммунными комплексами. Продукты активации комплемента (C3a, C5a) обладают выраженными хемотаксическими и провоспалительными свойствами, привлекая нейтрофилы и моноциты в зону поражения. Образующийся мембранно-атакующий комплекс (C5b–9) способствует повреждению эндотелиальных клеток и подоцитов. Комплемент-опосредованное воспаление сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки, активацией мезангиальных клеток и отложением фибрина, что в совокупности приводит к выраженным структурным повреждениям гломерулярного аппарата.

Иммунные комплексы могут образовываться как в циркуляции, так и локально в клубочках. В последнем случае аутоантитела распознают нуклеосомные антигены, адсорбированные на поверхности гломерулярной базальной мембраны или мезангия. Эти комплексы фиксируются в субэндотелиальном, субэпителиальном и мезангиальном отделах клубочкового фильтрационного барьера. Характерной особенностью СКВ является полиантигенность и поликлональность аутоиммунного ответа, что приводит к отложению иммунных комплексов разной плотности и состава в нескольких компартментах клубочка одновременно. Такое многоочаговое и мультикомпонентное повреждение определяет полиморфизм морфологических изменений при люпус-нефрите, включая пролиферативные, мембранозные и некротико-склеротические процессы.

Наряду с гуморальными механизмами, важную роль играет активация клеточного звена иммунитета. Т-лимфоциты и плазмоцитоподобные дендритные клетки продуцируют интерферон α , который усиливает аутоиммунное воспаление, способствует экспрессии антигенов и активации врождённого иммунитета. Кроме того, активация врождённых сенсоров нуклеиновых кислот (TLR7, TLR9) в дендритных клетках и В-лимфоцитах стимулирует хроническую продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IFN-

γ), усиливая повреждение эндотелия и мезангия. Генетическая предрасположенность, включая полиморфизмы HLA-DR2/DR3, дефицит компонентов раннего комплемента (C1q, C4) и нарушения клиренса апоптотических клеток, играет важную роль в формировании аутоиммунного фона, предрасполагающего к поражению почек.

Морфологические изменения при люпус-нефрите разнообразны и зависят от локализации и характера иммунных депозитов, интенсивности воспаления и степени хронических изменений. На световой микроскопии выявляются мезангиальные пролиферативные изменения различной степени выраженности, утолщение и дублирование базальной мембраны, некрозы капилляров и пролиферация эндокapиллярных клеток. Иммуногистохимия и иммунофлуоресценция обнаруживают типичный для СКВ «полный дом» (full house) феномен – гранулярные отложения IgG, IgA, IgM, а также C3 и C1q в мезангии и по капиллярным петлям. Электронная микроскопия позволяет детализировать расположение иммунных депозитов: мезангиальные, субэндотелиальные и субэпителиальные электронно-плотные отложения, а также интракапиллярные тромбы и фибриноидные массы.

Наиболее широко для оценки морфологических форм люпус-нефрита применяется классификация ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, 2003; обновлена в 2018 г.). Согласно этой системе, различают шесть классов поражения: I – минимальные мезангиальные изменения; II – мезангиопролиферативный нефрит; III – фокальный пролиферативный нефрит (менее 50 % клубочков); IV – диффузный пролиферативный нефрит (более 50 % клубочков), который подразделяется на сегментарный и глобальный варианты; V – мембранозный нефрит с субэпителиальными депозитами; VI – склерозирующий нефрит, отражающий терминальную стадию поражения. Наиболее тяжёлое течение наблюдается при классах III и IV, которые характеризуются выраженной пролиферацией эндокapиллярных и мезангиальных клеток, некрозами капилляров и формированием полулуний, что клинически соответствует нефритическому или нефритическо-нефротическому синдрому с высоким риском почечной недостаточности.

При люпус-нефрите поражение гломерулярного аппарата часто сопровождается изменениями тубулоинтерстициальной зоны и сосудов. В интерстиции отмечаются лимфоцитарные инфильтраты, фиброз и атрофия канальцев. Артериолопатия включает гиалиноз, отложения иммунных комплексов в стенках артериол и артерий, фибриноидный некроз и тромбозы. Эти изменения усугубляют течение заболевания и влияют на прогноз. Хронические формы сопровождаются прогрессирующим гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным фиброзом и необратимой утратой функционирующих нефронов.

4. Нефритический синдром: классификация, морфогенез, клинко-анатомическая характеристика

Нефритический синдром представляет собой симптомокомплекс, возникающий вследствие преимущественного воспалительного повреждения клубочкового аппарата почек, приводящего к выраженному снижению скорости клубочковой фильтрации, развитию протеинурии умеренной степени, гематурии, артериальной гипертензии и

различной степени задержки жидкости. В отличие от нефротического синдрома, в клинической картине нефритического преобладают признаки остро возникшей гломерулярной дисфункции воспалительного генеза, часто сопровождающиеся нарушением целостности гломерулярного фильтра и активацией иммунных и клеточных механизмов повреждения. Нефритический синдром может наблюдаться как при первичных гломерулопатиях, так и при вторичных поражениях, развивающихся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, инфекций или васкулитов.

С клинической точки зрения различают острый, быстро прогрессирующий и хронический нефритический синдром. Острый вариант чаще всего развивается после стрептококковых инфекций и характеризуется внезапным началом с олигурией, гематурией и отёчным синдромом. Быстро прогрессирующий нефритический синдром представляет собой тяжёлое, нередко жизнеугрожающее состояние, ассоциированное с формированием экстракапиллярных «полулуний» и быстрым снижением почечной функции, часто в течение недель. Хронический нефритический синдром может быть исходом различных гломерулонефритов или манифестацией медленно прогрессирующих иммуновоспалительных заболеваний почек.

Морфогенез нефритического синдрома определяется последовательным развитием иммуновоспалительных и структурных изменений в клубочках. Первым звеном является активация иммунных механизмов – как гуморальных (отложение иммунных комплексов, активация комплемента), так и клеточных (инфильтрация макрофагами, Т-лимфоцитами, активация мезангиальных клеток). Эти процессы приводят к повреждению эндотелиальных клеток и подоцитов, нарушению целостности гломерулярной базальной мембраны и повышению её проницаемости для форменных элементов крови. Одновременно развивается отёк и пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, что вызывает сужение просветов капилляров и снижение фильтрации. Ключевым морфологическим маркёром ранних стадий нефритического синдрома является диффузная эндокапиллярная пролиферация с наличием воспалительного экссудата в капиллярных петлях и просвете клубочков.

По мере прогрессирования воспаления формируются более выраженные структурные перестройки: нарастает утолщение и дубликация гломерулярной базальной мембраны, появляются субэндотелиальные и мезангиальные отложения иммунных комплексов, развивается сегментарный или диффузный склероз. При быстро прогрессирующем течении наблюдается экстракапиллярная пролиферация с образованием полулуний из пролиферирующих клеток Боуеновой капсулы и моноцитарно-макрофагальных элементов, что морфологически соответствует тяжёлому повреждению клубочков с разрывами базальной мембраны и выходом фибрина в пространство Боумена. В хронической фазе преобладают склеротические и гиалинозные изменения, атрофия капиллярных петель, редукция функционирующих клубочков и вторичные изменения канальцев и интерстиция, включая атрофию эпителия, интерстициальный фиброз и лимфогистиоцитарную инфильтрацию.

Классификация нефритического синдрома основана на клиническом течении, морфологических особенностях и этиологии. К основным вариантам относятся: постинфекционный (чаще стрептококковый) острый гломерулонефрит, IgA-нефропатия (болезнь Берже), быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями (включая анти-БМК-нефрит, иммунокомплексные и pauci-immune варианты), а также

нефритический синдром при системных заболеваниях (системная красная волчанка, ANCA-ассоциированные васкулиты, криоглобулинемия). Гистопатологическая классификация опирается на характер клеточной пролиферации, тип иммунных депозитов (мезангиальные, субэндотелиальные, линейные), наличие полулуний и степень склероза клубочков, что имеет прямое прогностическое значение.

Клинико-анатомическая характеристика нефритического синдрома отражает тесную связь между гистологическим типом поражения и клиническими проявлениями. Острые диффузные пролиферативные процессы обычно сопровождаются выраженной гематурией с цилиндрурией, умеренной протеинурией, гипертензией и транзиторным снижением функции почек. Быстро прогрессирующие формы характеризуются стремительным нарастанием азотемии и острой почечной недостаточностью, часто с резистентностью к терапии. Хронический нефритический синдром клинически проявляется постепенным снижением клубочковой фильтрации, умеренной протеинурией и стойкой артериальной гипертензией, что гистологически коррелирует с нарастающим склерозом клубочков и интерстициальным фиброзом. Исходом нередко становится хроническая почечная недостаточность.

Практическая часть

В ходе выполнения практической части занятия, студенты, работая с микроскопом и набором макро- и микропрепаратов, зарисовывают в альбом и отмечают необходимые патологические изменения, на основании описания микропрепаратов, изучают макроскопические изменения органов, на основании описания макропрепаратов.

Список литературы

1. Bajema IM, Wilhelms S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789–796.
2. Berden JH, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628–1636.
3. Cameron JS. Nephrotic syndrome in children and adults. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6418):1185–1189.
4. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 1):10–15.
5. D'Agati VD, Fogo AB. Idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1812–1824.
6. D'Agati VD, Fogo AB, Jennette JC, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
7. Glassock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(Suppl 6):vi52–vi58.
8. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):829–842.

9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
10. Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
11. Joh K. Pathology of IgA nephropathy: recent progress in Japan and other countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(1):18–20.
12. Madaio MP, Harrington JT. Lupus nephritis: pathogenesis and clinical features. In: Tisher CC, Brenner BM, editors. *Renal Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 1235–1261.
13. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(1):1–17.
14. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006;69(12):2131–2147.
15. Tisher CC, Brenner BM, editors. *Renal Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994.
16. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):445–453.
17. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241–250.