

(для внутрикафедрального пользования)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии

Утверждено на заседании кафедры
протокол № 8 от «31» августа 2020
Заведующий кафедрой патологической
анатомии, доцент

Л.А.Мартемьянова

**БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ. АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК.
ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.
НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Учебно-методическая рекомендация
для студентов 3 курса всех факультетов
по дисциплине «Патологическая анатомия»

Автор:
ассистент Конопляник О.В.

Гомель, 2020

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ. АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК. ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

(общее время занятия – 3 академических часа)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Болезни почек представляют собой многочисленную и разнообразную как в клиническом, так и в морфологическом проявлении группу болезней. Появление в середине 50-х годов чрескожной почечной биопсии позволило исследовать морфологически патологические процессы, происходящие в почках в динамике, что значительно улучшило знания о почечных заболеваниях. До этого изучались почки у умерших людей, у которых эти изменения резко выражены и, в основном, были характерными для конечной стадии заболевания. Электронная микроскопия позволила увидеть неопределяемые при световой микроскопии нарушения. Иммунофлуоресцентные исследования доказали, что многие гломерулярные заболевания развиваются в результате иммунологических реакций (т.е. из-за накопления антител либо иммунных комплексов).

Таким образом, в настоящее время, благодаря современным методам клинического, иммунологического, биохимического и морфологического исследований, особенно при изучении биоптатов почек, получены принципиально новые данные о сущности, патогенезе и морфологии многих заболеваний почек.

Все больные с заболеваниями почек должны быть обследованы комплексно. В большинстве случаев необходимо проведение биопсии почек для установления патологической основы поражения. Это имеет важное значение, т.к. некоторые состояния требуют неотложной специфической терапии. И наоборот, существуют состояния, при которых терапевтические мероприятия практически не дают эффекта. У таких больных предупреждается проведение потенциально вредной терапии, т.к. препараты, применяемые при заболеваниях почек, обладают серьезными побочными эффектами.

ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

Изучить наиболее важные заболевания почек: гломерулонефрит, нефрозы и нефросклерозы. Дать общую характеристику гломерулонефрита, подчеркнув его инфекционно-аллергическую природу. Перечислить основные клинические проявления болезни: почечные и внепочечные симптомы. Разобрать морфологию гломерулонефрита в зависимости от топографии процесса (интра- и экстракапиллярный) и от характера воспаления (экссудативное, продуктивное и смешанные формы гломерулонефрита). Подчеркнуть, что наибольшее значение в клинике имеет продуктивный интракапиллярный гломерулонефрит, который характеризуется бурной пролиферацией не только эндотелия, но и клеток мезангиума. Дать краткую характеристику мембранозного, мезангиального и фибропластического гломерулонефрита. Провести клинико-морфологические сопоставления острого, подострого и хронического гломерулонефрита, подчерк-

нув тяжесть дистрофических изменений канальцев при подострой форме, связанной с расстройством почечного крово- и лимфообращения. Разбирая хронический гломерулонефрит, обратить внимание на преобладание продуктивно-склеротических изменений в клубочках (фибропластический гломерулонефрит), наличие дистрофических и атрофических изменений в канальцах, а также значительный склероз и гиалиноз артериол. Остановиться на исходах гломерулонефритов (выздоровление, вторично-сморщенная почка) и его осложнениях (уремия, сердечно-сосудистая недостаточность, кровоизлияния в мозг).

Коснуться вопроса вторично-сморщенной почки, указать, что этот процесс является исходом гломерулонефритов. Уместно провести клинко-анатомические параллели между вторично- и первично-сморщенной почкой.

В заключении следует остановиться на клинко-морфологических проявлениях уремии.

ЗАДАЧИ

1. Уметь дать общую характеристику и привести классификацию болезней почек.

2. Знать этиологию, уметь объяснить патогенез гломерулонефрита, дать его классификацию и характеристику, привести осложнения и исходы.

3. Уметь диагностировать формы гломерулонефрита на основании микроскопической картины.

4. Уметь объяснить этиологию и патогенез амилоидоза почек, дать его классификацию и морфологическую характеристику, привести осложнения и исходы.

5. Уметь объяснить этиологию и морфогенез острой и хронической почечной недостаточности, дать классификацию стадий и морфологическую характеристику исходов.

6. Знать классификацию, механизмы развития нефротического синдрома. Уметь провести клинко-анатомические сопоставления при различных формах. Макро- и микроскопическая характеристика, принципы коррегирующей терапии.

ОСНОВНЫЕ УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Классификация болезней почек.

2. Гломерулонефрит. Этиопатогенез. Классификации.

3. Острый гломерулонефрит. Патологическая анатомия. Исходы.

4. Морфологическая картина подострого гломерулонефрита. Исходы.

5. Хронический гломерулонефрит. Морфологические типы, пути морфогенеза, патологоанатомическая характеристика различных форм, исходы, осложнения.

6. Амилоидоз почек. Этиопатогенез. Патологическая анатомия стадий развития. Осложнения. Причины смерти.

7. Острая почечная недостаточность. Этиология. Морфогенез. Стадии ОПН, их морфологическая характеристика. Исходы.

8. Хроническая почечная недостаточность. Причины развития. Изменения в органах. Осложнения.

9. Нефротический синдром. Классификация. Клинико-анатомическая характеристика. Структурные изменения. Исходы.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ

МАКРОПРЕПАРАТЫ: 1. Вторично-сморщенная почка.
2. Некротический нефроз.

МИКРОПРЕПАРАТЫ: 1. Токсико-инфекционная почка (№ 183).
2. Амилоидоз почки (окраска конго-красным) (№ 18).
3. Подострый экстракапиллярный гломерулонефрит (№ 184).
4. Хронический гломерулонефрит с исходом в сморщивание (№ 185).
5. Интерстициальный нефрит (№ 45).

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА УСВОЕНИЕМ ТЕМЫ

Болезни почек представляют собой многочисленную и разнообразную как в клиническом, так и в морфологическом проявлении группу болезней, классификация которых вызывала, да и вызывает до настоящего времени горячие споры у специалистов различного профиля, которым приходится диагностировать и лечить эти болезни. Первая классификация болезней почек была предложена Р. Брайтом в начале прошлого века. Из всех болезней Брайт выделил только те заболевания почек, при которых наблюдаются протеинурия, отеки и гипертрофия сердца. В начале нынешнего столетия клиницист Фольгард и патологоанатом Фар болезнь Брайта, как ее именовали прежде, разделили на три большие группы: нефриты, нефрозы и нефросклерозы. Однако, и эта классификация, несмотря на то, что просуществовала почти полстолетия, не может в полной мере удовлетворить запросы современной науки о болезнях почек, именуемой **нефрологией**.

Болезни почек принято делить на две большие группы:

- **нефропатии;**
- **другие заболевания почек.**

Нефропатии представляют собой заболевания, в основе которых лежит двустороннее диффузное поражение почек. Исходя из структурно-функционального принципа, их разделяют на:

- **гломерулопатии;**
- **тубулопатии.**

Гломерулопатии

Эта группа заболеваний характеризуется первичным поражением клубочкового аппарата почек, как структурным (воспаление, клеточная пролиферация, утолщение базальной мембраны, фиброз, нарушение структуры эпителиальных клеток), так и функциональным (повышенная проницаемость является причиной протеинурии и гематурии клубочкового происхождения). У больных с поражением клубочкового аппарата почек могут наблюдаться следующие синдромы:

Мочевой синдром: рецидивирующая безболевая гематурия, которая может варьировать от макрогематурии до микрогематурии, определяемой только при специальных исследованиях, олигурия, протеинурия, цилиндрурия.

Гипертензия - повышение артериального давления. У таких больных часто наблюдаются боли в пояснице и головные боли.

Нефротический синдром, характеризующийся тяжелой протеинурией и, как следствие, гипоальбуминемией, что приводит к развитию выраженных отеков.

Номенклатура повреждений клубочков

Прежде чем приступить к изучению отдельных типов гломерулопатий, необходимо ознакомиться с номенклатурой повреждений клубочкового аппарата почек. Повреждение может быть:

- **фокальным (очаговым)** при котором поражается часть клубочков, при этом другие клубочки остаются нормальными;
- **диффузным**, когда поражаются все клубочки;
- **глобальным:** когда поражается весь клубочек;
- **сегментарным:** когда поражается только часть клубочка.

Часто используется комбинация этих терминов, например, термин "фокальное сегментарное поражение" означает, что изменения обнаруживаются не во всех клубочках и поражаются они частично.

В дифференциальной диагностике гломерулярных заболеваний первостепенную роль играет точная идентификация морфологических изменений при биопсии. Имеется несколько типов морфологических изменений, которые могут комбинироваться при различных заболеваниях. К ним относятся:

А. Проплиферация клеток в клубочках. Все клетки, входящие в состав клубочка, могут пролиферировать при различных патологических состояниях.

1. Проплиферация мезангиальных клеток выявляется в виде увеличения количества ядер (более трех) в центральной части клубочковой дольки. Мезангиальные клетки участвуют в процессах фагоцитоза в клубочке.

2. Проплиферация эндотелиальных клеток приводит к облитерации просвета сосудов.

3. Проплиферация эпителиальных клеток, при значительной ее выраженности, приводит к формированию масс клеток в виде полулуний, что приводит к облитерации просвета капсулы Боумена.

Морфология изменений не отражает специфики поражения, т.е. механизмов, лежащих в основе патологии. Одинаковые морфологические изменения

могут наблюдаться при различных состояниях. Поэтому для постановки точного диагноза необходимо принимать во внимание также иммунологические и ультраструктурные признаки. Однако определение морфологических изменений и использование этой номенклатуры имеет важное клиническое значение; например, при обнаружении полулуний более чем в 80% клубочках, это состояние описывается как нефрит с формированием полулуний, который в клинике соответствует подострому (быстро прогрессирующему) гломерулонефриту, что определяет плохой прогноз для выздоровления.

В. Инфильтрация клубочков клетками воспаления: в большинстве случаев при острых гломерулонефритах наблюдается инфильтрация клубочков нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами. Острое воспаление сопровождается экссудацией жидкости и отеком клубочков ("экссудативный гломерулонефрит").

С. Утолщение базальной мембраны капилляров: повышение количества структурных материалов в базальной мембране при световой микроскопии выявляется в виде утолщения стенки капилляров. Для специального исследования базальной мембраны используется окраска серебром и электронная микроскопия. Утолщение мембраны связано с накоплением в ней иммунных комплексов, иммуноглобулинов и комплемента. Накапливаться они могут:

- субэпителиально;
- внутри мембраны;
- субэндотелиально.

Их локализация может быть установлена при иммунофлюоресцентных методах окраски и электронной микроскопии. Независимо от причины, утолщение базальной мембраны приводит к повышению проницаемости капиллярной стенки для протеинов, что сопровождается развитием нефротического синдрома.

Д. Увеличение межклеточного вещества в мезангиуме наблюдается при отложении иммуноглобулинов и комплемента в мезангиуме.

Е. Слияние отростков подоцитов: этот признак можно обнаружить только при электронной микроскопии. Это неспецифическое изменение происходит, как предполагается, в результате повышенного выхода белков из капилляров клубочков.

Г. Фиброз (склероз) может быть либо сегментарным (мезангиум, пространство Боумана), либо глобальным. Глобальный склероз приводит к полной утрате функции клубочка и сопровождается атрофией и фиброзом соответствующего нефрона (канальцев). Он может возникать на основе выше описанных изменений или может быть первичным.

Механизмы повреждения клубочков Патогенез гломерулонефритов

Повреждения клубочков могут иметь иммунные или неиммунные механизмы.

Иммунное повреждение наблюдается при большинстве гломерулярных заболеваний почек. Имеется два механизма такого повреждения:

- **действие нефротоксических антител**, в основном против базальной мембраны клубочков (*анти-БМК* антитела);
- **отложение иммунных комплексов**.

Возникающая болезнь называется гломерулонефритом, хотя этот термин неточен в тех случаях, когда воспаление слабо выражено. Более точным является термин гломерулопатия, но он не имеет широкого признания.

В настоящее время установлено, что в реакции антител против антигенов на клубочковой фильтрационной мембране принимают участие два типа нефротоксических антител:

- Антитела против базальной мембраны (*анти-БМК* антитела);
- Антитела против не-БМК антигенов.

В тех случаях, когда организм начинает вырабатывать IgG против антигенных гликопротеинов базальной мембраны клубочков возникает противомембранная болезнь. Эти изменения приводят к развитию ярко выраженного пролиферативного гломерулонефрита с кровоизлияниями.

Обычно она проявляется быстро нарастающей почечной недостаточностью. Иногда у больных может быть гематурия и протеинурия или нефротический синдром. Гистологически характерной картиной является фокальный и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит. При более тяжелых случаях наблюдается сегментарный некроз с отложением фибрина и быстро прогрессирующий "полулунный" гломерулонефрит. Противомембранная болезнь наблюдается при синдроме Гудпасчера.

Фильтрационная мембрана клубочка содержит также и другие антигены, против которых могут реагировать антитела. Эти не-БМК антигены расположены в базальной мембране равномерно, но не сплошную, а на некотором расстоянии друг от друга, поэтому при иммунофлюоресценции накопление будет не линейное, а гранулярное, напоминая картину при отложении иммунных комплексов. Различают два типа антигенов данного класса:

- **Внутренние (собственные) антигены**, которые являются компонентами углублений на поверхности эндотелиальных клеток. Они являются мишенями для антител при экспериментальном нефрите Хейманна у крыс. Сходные антигены могут быть вовлечены в патогенез мембранозного гломерулонефрита у людей.
- **Внешние антигены** (образующиеся из лекарств, растительных лектинов, агрегированных протеинов и инфекционных агентов) могут осаждаться на базальной мембране и становиться мишенью для антител.

Все эти гуморальные реакции в конечном итоге ведут к активации комплемента, в результате чего происходит повреждение клубочков. В некоторых случаях возникает воспаление с эмиграцией нейтрофилов в зону поражения. В других случаях, например, при мембранозном гломерулонефрите, повышается проницаемость мембраны без признаков воспаления.

Почки являются одним из путей, через которые в норме выводятся иммунные комплексы из организма. Клубочки подвержены накоплению иммунных комплексов, т.к. через них фильтруется большое количество крови. Большие иммунные комплексы, которые формируются при наличии антител с высокой

аффинностью к антигену, оседают преимущественно в мезангиуме. Если антитела имеют среднюю или низкую аффинность, то образуются небольшие иммунные комплексы, которые оседают в периферических петлях субэпителиально.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) откладываются на клубочковой фильтрационной мембране или в мезангиуме, в результате чего происходит фиксация комплемента и развитие воспаления. Необходимо подчеркнуть роль комплемента в элиминации иммунных комплексов как в клубочках, так и в системном кровотоке. Это защитное свойство комплемента подтверждается тем, что у больных с дефицитом комплемента часто развиваются гломерулонефриты.

После отложения иммунных комплексов в базальной мембране происходит активация системы комплемента и высвобождение вазоактивных веществ. Эти вещества являются медиаторами острого воспаления и ответственны за повреждение базальной мембраны. Этими веществами являются:

- **комплемент** - играет основную роль в воспалительном процессе при гломерулонефрите. Классический путь активации запускается иммунными комплексами, фиксированными на базальной мембране. При этом привлекаются нейтрофилы, увеличивается сосудистая проницаемость и повреждается мембрана.

- **нефритические факторы** (NeF-AP и NeF-CP) являются иммуноглобулинами, которые инактивируют ингибиторы конвертирующих ферментов каскада комплемента. В результате этого расщепление C3 становится неуправляемым, что приводит к истощению C3 в плазме. Это состояние называется *гипокомплементемией*.

- **полиморфноядерные лейкоциты** привлекаются хемотоксическим влиянием C5a и связываются с иммунными комплексами своими C3 и Fc-рецепторами. Однако они не могут фагоцитировать комплексы, прочно связанные с базальной мембраной, в результате чего они выбрасывают лизосомальные ферменты в ткани рядом с местами отложения комплексов, усиливая повреждение базальной мембраны клубочков.

- **факторы свертывания крови** также вызывают повреждение клубочков. Очень часто при гломерулонефритах обнаруживается фибрин. Фибрин задерживает тромбоциты, которые, благодаря наличию C3 и Fc-рецепторов, формируют микротромбы, дегранулируют и высвобождают вазоактивные пептиды, увеличивая таким образом сосудистую проницаемость.

В каждом конкретном случае могут участвовать не все приведенные факторы. От сочетания различных медиаторов зависит гистологический тип повреждения при гломерулонефритах.

Классификация гломерулопатий представляет большую сложность. Невозможно составить полностью удовлетворяющую всем требованиям классификацию гломерулярных заболеваний на основе какого-либо одного признака. Поэтому существует три параллельные и дополняющие друг друга классификации: *этиологическая, иммунологическая и морфологическая*.

Гломерулопатии могут быть *врожденными и приобретенными*. Врожденные гломерулярные заболевания (наиболее часто встречается синдром Альпорта, при котором нефрит сочетается с дегенерацией слухового нерва и катарактой) наблюдаются очень редко. В данной лекции будут рассмотрены приобретенные гломерулярные заболевания.

Этиологическая классификация включает в себя *иммунологическое и неиммунологическое повреждение*. Иммунологическое повреждение может происходить в результате действия *антигломерулярных антител* (против базальной мембраны клубочков - анти-БМК) или накопления *иммунных комплексов*. Антигены, входящие в состав иммунных комплексов могут образовываться из бактерий, паразитов, лекарств и т.д. Неиммунологические повреждения почек в большинстве случаев являются сопутствующим заболеванием (например, при сахарном диабете).

Гистологическая классификация основывается на типе реакции клубочка на повреждение (например, пролиферация, утолщение мембраны и т.д.). Гистологическая картина помогает в определении этиологии и выборе терапевтической тактики.

Ниже приведена комплексная классификация гломерулонефритов, основанная на **клинических** (врожденный или приобретенный; острый или хронический), **морфологических** (пролиферативный, мембранозный, с минимальными изменениями) и **иммунологических** характеристиках.

Классификация гломерулопатий

Врожденные гломерулонефриты

- Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
- Врожденный нефротический синдром

Первичные приобретенные гломерулонефриты

- Гломерулонефрит с минимальными изменениями
- Постинфекционный (постстрептококковый) гломерулонефрит
- Подострый (полулунный) гломерулонефрит
- Синдром Гудпасчера
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
- Мембранозный гломерулонефрит
- Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит
- Очаговый гломерулосклероз

Вторичные приобретенные гломерулонефриты

Хронический гломерулонефрит

Другие гломерулярные заболевания

- Диабетическая нефропатия
- Амилоидоз

Первичные гломерулярные заболевания

Гломерулярная болезнь с минимальными изменениями (идиопатический нефротический синдром) наиболее часто развивается у детей в возрасте до 8 лет (80%) и редко у взрослых и сопровождается нефротическим синдромом.

Пик заболеваемости лежит между 2 и 4 годами. Чаще болеют мальчики. Это заболевание также известно под названием липоидный нефрит, т.к. при нем часто в клетках канальцев обнаруживаются жиры, что является наиболее значимым микроскопическим признаком.

Этиология и патогенез. Основным изменением при данной патологии является снижение в базальной мембране содержания полианионов (в основном гепарансульфата), что приводит к снижению отрицательного заряда в мембране. В результате ослабевает фильтрационный барьер для анионных молекул плазмы, например, альбуминов, которые начинают проникать сквозь мембрану в больших количествах. При этом из всех белков плазмы теряются в основном альбумины, поэтому для гломерулярной болезни с минимальными изменениями характерна "селективная" протеинурия. Слияние отростков эпителиальных клеток является неспецифическим ответом на повышенную фильтрацию белков. Причина химических изменений в мембране неизвестна. У некоторых больных заболевание развивается после респираторных инфекций и профилактических прививок.

Патологическая анатомия. При световой микроскопии никаких изменений не обнаруживается (отсюда термин "минимальные изменения"). При иммунофлюоресценции также не выявляется отложение иммуноглобулинов и комплемента. При электронной микроскопии обнаруживается слияние отростков подоцитов ("болезнь эпителиальных клеток"). Эти изменения исчезают во время ремиссии.

Клинически проявляется нефротическим синдромом, который хорошо лечится кортикостероидами. Протеинурия в большинстве случаев является "высокоселективной" с потерей только низкомолекулярных анионных белков. Прогноз у детей хороший, у взрослых исход может быть различным.

Заболевания, связанные с накоплением иммунных комплексов

Повреждения, вызванные иммунными комплексами, приводят к развитию различных реакций в клубочках, которые зависят от природы иммунных комплексов. Это повреждение может проявляться в виде диффузного либо фокального пролиферативного гломерулонефрита.

Гломерулонефриты в настоящее время делят на:

- ***постинфекционный (острый диффузный пролиферативный);***
- ***быстро прогрессирующий, злокачественный (подострый);***
- ***хронический.***

Постинфекционный (острый диффузный пролиферативный) гломерулонефрит является одним из типов повреждения клубочков, имеющий инфекционную этиологию. Раньше считалось, что заболевание обусловлено инфекцией, возбудителем которой является β -гемолитический стрептококк (постстрептококковый гломерулонефрит). Однако выяснено, что причиной данного заболевания могут быть не только стрептококки (нестрептококковый гломерулонефрит). Существуют сообщения об этиологической роли таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, плазмодия малярии, *Toxoplasma gondii* и некоторых вирусов. Иммунные комплексы, формирующиеся между антигенами и антителами в организме хозяина,

откладываются на фильтрационной мембране клубочка, происходит фиксация комплемента и развитие воспаления. До сих пор не обнаружен специфический стрептококковый антиген, который участвует в образовании иммунных комплексов.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит является одним из самых распространенных заболеваний у детей. У взрослых он встречается намного реже.

Наиболее частой причиной является β -гемолитический стрептококк группы А. Не все стрептококковые инфекции представляют опасность в плане развития гломерулонефрита. Существуют так называемые "нефритогенные" штаммы стрептококков М-типа, особенно серотипов 1, 4, 12 и 49.

Первичная инфекция обычно проявляется в виде ангины, фарингита, реже отита и воспалительных поражений кожи. У большинства больных постстрептококковый гломерулонефрит начинается внезапно, остро, через 7-14 дней после ангины, с быстрым развитием нефритического синдрома. В крови определяется повышение титра антистрептолизина О и значительное уменьшение фракции С3 комплемента. Тесты на ЦИК обычно положительные. Повышение содержания в крови азотистых шлаков (мочевой кислоты и креатинина) говорит о нарушении функции почек.

Патологическая анатомия. Макроскопически почки слегка увеличены из-за отека. Капсула снимается легко, обнажая гладкую ровную поверхность. В тяжелых случаях на поверхности могут быть многочисленные петехии (красный крап).

При микроскопическом исследовании определяется *диффузный гломерулонефрит*. Клубочки увеличены, отечны, в них увеличено количество клеток. Увеличение количества клеток возникает в результате пролиферации мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также различной степени выраженности инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами. Выраженный отек и набухание эндотелия приводит к сужению просвета капилляров.

При световой микроскопии могут обнаруживаться иммунные комплексы в виде характерных "глыбок", особенно при трихромных окрасках. При электронной микроскопии они представляют собой большие электронно-плотные отложения в виде купола на эпителиальной стороне базальной мембраны. Также часто определяются отложения иммунных комплексов в мезангиуме, в субэндотелиальных и внутримембранных регионах. При иммунофлюоресценции определяются гранулярные отложения IgG и С3 вдоль базальной мембраны клубочка и в мезангиуме.

Прогноз. Благодаря применению противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии 95% пациентов клинически выздоравливают в течение 6 недель. Нормальная функция почек восстанавливается в течение года. Иногда может сохраняться увеличение числа клеток в мезангиуме в течение многих месяцев и даже лет. Нарушения в осадке мочи могут существовать в течение нескольких лет. У небольшого числа больных отмечается прогрессия с быстрым развитием почечной недостаточности в течение 1-2 лет. У этих больных

обнаруживается наличие множественных полулуний (подострый гломерулонефрит).

Быстропрогрессирующий (подострый) гломерулонефрит - это редкое заболевание, которое отражает тяжелое поражение клубочков. **Подострый гломерулонефрит** характеризуется:

- наличием более чем в 70% клубочков эпителиальных полулуний. Полулуния, заполняющие капсулу Боумена, состоят из эпителиальных клеток и макрофагов, пролиферирующих в ответ на выпот фибрина из поврежденных клубочков. Полулуния представляют собой необратимое повреждение клубочка, приводящее к его склерозированию. В полулуниях обязательно находят фибрин, который, как предполагается, и является причиной их образования.

- быстрой прогрессией, приводящей к почечной недостаточности в течение нескольких месяцев. Быстро развивается нефросклероз и гипертензия.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит обычно является конечной стадией многих заболеваний почек, которые приводят к тяжелому повреждению клубочкового аппарата почек. Наиболее часто он развивается после стрептококкового гломерулонефрита и синдрома Гудпасчера. По патогенезу он одновременно является и иммунокомплексным, и антительным.

Причины развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита:

Инфекционные факторы:

- Постстрептококковый гломерулонефрит
- Нестрептококковый гломерулонефрит
- Инфекционный эндокардит

Полиорганные заболевания:

- Синдром Гудпасчера
- Системная красная волчанка
- Пурпура Шенляйн-Геноха
- Болезнь Бергена (IgA нефропатия)
- Узелковый периартериит
- Гранулематоз Вегенера
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Лекарства: пеницилламин

Идиопатический гломерулонефрит:

- Тип I: с анти-БМК антителами (20%)
- Тип II: с иммунными комплексами (30%)
- Тип III: иммунонеактивный (50%)

Патологическая анатомия. Макроскопически почки резко увеличены (массой до 300-500г, в норме 120-150г), дряблые, корковый слой утолщен, набухший, бледный, белого цвета ("большая белая почка") либо желто-серый, тусклый, с красным крапом, хорошо отграничен от темно-красного мозгового вещества почки ("большая пестрая почка"), либо красный и сливается с полнокровными пирамидами ("большая красная почка").

Для постановки диагноза необходимо наличие *не менее 70% клубочков с полулуниями*, т.к. полулуния в небольшом количестве могут обнаруживаться

при различных гломерулопатиях. Выражен тубуло-интерстициальный компонент.

Лечение обычно малоэффективное и прогноз очень плохой без диализа или трансплантации.

Хронический гломерулонефрит

Хронический гломерулонефрит - частое патологическое состояние, которое является конечной стадией многих заболеваний почек, поражающих клубочки. У большинства больных в анамнезе есть указания на хронические почечные заболевания, однако у 20% больных даже при первом обращении может быть обнаружена конечная стадия хронической почечной недостаточности.

Хронические гломерулонефриты делятся на:

- **мезангиопролиферативный;**
- **мембранозный;**
- **мезангиокапиллярный.**

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Проплиферация мезангиальных клеток как самостоятельная патология при исследовании биопсий является неспецифической. Эта пролиферация часто носит одновременно фокальный и сегментарный характер. Патогенез во многих случаях неизвестен. При световой микроскопии определяется увеличение количества мезангиальных клеток (более трех ядер в одной дольке). Мезангиопролиферативный гломерулонефрит классифицируют на основе доминирующего иммуноглобулина, накапливающегося в клубочке. Наиболее часто в мезангиуме накапливается IgG и C3. Накопление IgA наблюдается при пурпуре Шенляйн-Геноха, системном васкулите с вовлечением почек. Известно всего лишь одно заболевание, имеющее фокальный тип поражения почек, при котором почки поражаются первично – IgA-нефропатия.

IgA-нефропатия (болезнь Berger) сейчас признается самой распространенной причиной хронической почечной недостаточности во всем мире. Наиболее часто она встречается у мужчин в возрасте от 10 до 30 лет.

Этиология неизвестна, однако имеются сообщения, указывающие на географическую предрасположенность, причем наиболее часто болезнь встречается во Франции, Австралии и Сингапуре. Имеется слабая связь с HLA-DR4, но большее внимание в исследованиях направлено на обнаружение факторов, которые являются причиной повышения IgA; предположительно, ими могут быть вирусы или пищевые белки.

При световой микроскопии обнаруживается увеличение количества клеток в мезангиуме и увеличение количества мезангиального вещества. При прогрессировании заболевания развивается склероз. При иммунофлюоресцентных методах исследования обнаруживается накопление IgA в мезангиуме в виде сливающихся между собой отдельных гранул. Также часто обнаруживается C3. Хотя болезнь прогрессирует довольно медленно, отдаленный прогноз плохой. У большинства больных в течение 6 лет развивается хроническая почечная недостаточность.

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) имеет определенную гистологию, но множество причин. Как предполагается, морфологические изменения отражают размер и скорость формирования иммунных комплексов.

Этиология. У 85% больных не удается определить причину заболевания и в данном случае говорят о идиопатическом мембранозном гломерулонефрите. Наиболее частыми причинами вторичного мембранозного гломерулонефрита являются:

- инфекционные - сифилис, малярия, гепатит В, шистосомиаз, лепра;
- лекарственные - пеницилламин, золото, ртуть, героин;
- опухоли - злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, бронхогенный рак легкого;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, прогрессирующий системный склероз);
- другие состояния (серповидно-клеточная анемия).

Очень важно выявлять больных, у которых причиной заболевания почек являются выше перечисленные заболевания, т.к. после устранения причины почечные проявления утихают.

Во всех клубочках обнаруживается утолщение стенок капилляров без признаков пролиферации и воспаления. При иммунофлюоресценции обнаруживаются гранулярные отложения IgG и C3 в утолщенной капиллярной стенке. При электронной микроскопии определяется отложение электронно-плотных масс под эпителиальными клетками на внешней стороне базальной мембраны.

Различают **три стадии заболевания:**

Стадия I характеризуется субэпителиальным накоплением электронно-плотных куполообразных отложений ("горбы"). На этой стадии мембрана выглядит почти нормальной, что представляет трудности для дифференциального диагноза при световой микроскопии с гломерулонефритом с минимальными изменениями. Проникновение белков сквозь фильтрационную мембрану приводит к слиянию и исчезновению отростков подоцитов, но при мембранозном гломерулонефрите обязательно обнаруживается накопление электронно-плотных иммунных комплексов.

Стадия II характеризуется появлением остроконечных выростов на базальной мембране в сторону эпителия, проникающих между отложениями, которые заметно увеличиваются. Эти выступы можно обнаружить на световой микроскопии при окраске серебром (отложения при этом не окрашиваются).

На стадии III выросты увеличиваются и сливаются с эпителиальной стороны отложений; при окраске серебром базальная мембрана выглядит расщепленной, двухслойной, слои которой соединены выростами (это создает картину цепи, где неокрашенные зоны представляются собой отложения иммунных комплексов). На этой стадии при обычной световой микроскопии обнаруживается утолщение базальной мембраны.

При чисто мембранозном гломерулонефрите в клубочке не обнаруживается пролиферация каких-либо клеток. При прогрессировании заболевания в результате утолщения мембраны клубочек превращается в гиалиновую массу. Морфологические изменения при идиопатическом и вторичном мембранозном

гломерулонефрите сходны. По мере прогрессирования заболевания стенка все более утолщается в результате накопления отложений, которые в конце концов подвергаются разрушению и лизису. В результате пораженный клубочек склерозируется.

МГН выявляется во всех возрастных группах, но все-таки чаще болеют взрослые (наиболее часто - в возрасте около 35 лет). Мужчины поражаются несколько чаще женщин. У большинства больных наблюдается медленная прогрессия с развитием хронической почечной недостаточности. По современным данным 70% больных живут более 10 лет. Прогноз лучше у женщин и еще лучше у детей. При вторичном МГН прогноз при излечении основного заболевания отличный. При МГН часто наблюдается повышение свертываемости крови, что может привести к тромбозу почечной вены.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) характеризуется наличием двух признаков: утолщения стенки капилляров и пролиферации мезангиальных клеток. При нем также подчеркивается дольчатая структура клубочка.

Тип I мезангиокапиллярного гломерулонефрита (с субэндотелиальными отложениями).

I тип обуславливается иммунокомплексным повреждением; с субэндотелиальными отложениями. Этот тип развивается при различных состояниях - инфекциях, опухолях, системных заболеваниях соединительной ткани, дефиците комплемента, реакциях на лекарства и генетических нарушениях. Однако у большинства больных не удается выяснить причину заболевания. Заболевание проявляется нефротическим синдромом, однако иногда развивается и гематурия. У 2/3 пациентов определяется гипокомплементемия. Хроническая почечная недостаточность развивается в течение 10 и более лет.

При световой микроскопии обнаруживается диффузное утолщение капиллярной стенки и пролиферация мезангиальных клеток. Базальная мембрана обычно расщеплена (с двойным контуром или в виде трамвайных рельсов). При иммунофлюоресценции обнаруживается отложение IgG и C3 в капиллярной стенке. При электронной микроскопии диагностическим является субэндотелиальное отложение иммунных комплексов.

Клинически I тип является болезнью детей и подростков, у которых развивается нефротический синдром или смешанный (нефротически-нефритический) синдром. В крови обычно снижается уровень C3. Скорость прогрессии варьирует, но в целом прогноз плохой.

Тип II мезангиокапиллярного гломерулонефрита ("болезнь плотных отложений")

Патогенез II типа МКГН, несмотря на то, что он еще не полностью раскрыт, связан с активацией комплемента по альтернативному пути без участия иммунных комплексов. Он часто развивается при различных инфекциях, однако отсутствие иммунных комплексов в электронноплотных отложениях исключает участие в развивающемся процессе иммунных комплексов. Поэтому иногда используется альтернативное название - болезнь плотных отложений.

При световой микроскопии обнаруживается эозинофильная, преломляющая свет, однообразно утолщенная базальная мембрана. Пролиферация мезангиальных клеток менее выражена, чем при I типе. При иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживается отложение C3 в сосудистой стенке и мезангиуме. Иммуноглобулины не определяются.

Чаще поражаются дети и подростки. Клинические проявления идентичны таковым при I типе. Уровень C3 в сыворотке снижен, однако уровни C1q, C2 и C4 в пределах нормы, что является подтверждением того, что комплемент активируется по альтернативному пути. Практически у всех больных в крови обнаруживается C3-нефритогенный фактор. Механизм связи его с повреждением клубочков неизвестен. Прогноз плохой.

Патологическая анатомия хронического гломерулонефрита.

Макроскопически почки значительно уменьшены в размерах, кора истончена и имеет неровную, зернистую поверхность ("вторично-сморщенная почка"). На разрезе кора неравномерно истончена, граница между корой и мозговым веществом нечеткая, сосуды почки хорошо выражены из-за утолщения их стенок.

Микроскопически в истонченной коре определяется значительное уменьшение количества нефронов, диффузный склероз клубочков, многие из которых превращаются в гиалинизированные шары. Лежащие между ними канальцы атрофируются, остатки их иногда расширяются и заполняются розовым белковым материалом ("тироидизация"). Часто развивается выраженный интерстициальный фиброз.

При иммунофлюоресценции и электронной микроскопии изменения могут быть различными. В некоторых склерозированных клубочках обнаруживаются отложения электронно-плотных комплексов IgA, IgG и C3. Нахождение этих отложений важно для диагностики хронического гломерулонефрита, т.к. при хроническом пиелонефрите и гипертензионном нефросклерозе, которые макро- и микроскопически могут быть похожими, таких отложений никогда не бывает.

Клинически у больных с хроническим гломерулонефритом часто наблюдается гипертензия, микрогематурия, протеинурия и иногда нефротический синдром.

Фокальный гломерулосклероз

Фокальный гломерулосклероз является важной патологией, так как он является причиной нефротического синдрома у 10% детей и 15% взрослых. Причина неизвестна. Патогенез неизвестен; некоторые авторы считают его осложнением заболевания с минимальными изменениями. У некоторых больных фокальный гломерулосклероз связан с внутривенным введением героина, несколько случаев заболевания было описано у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых вирус обнаруживали в эпителиальных клетках клубочков и канальцев.

Структурные изменения. Фокальный гломерулосклероз характеризуется присутствием фокальных сегментарных склеротических зон (розовый гиалиновый материал) в периферической части клубочка. В склеротических зонах часто обнаруживаются капельки жира. Первоначально поражаются клубочки в юк-

стамедуллярной зоне (глубоко в коре), поэтому при поверхностной биопсии почки они не попадают в срез, в результате чего данным больным ошибочно ставится диагноз гломерулонефрита с минимальными изменениями (предполагается, что из-за данной ошибки при биопсии большинство случаев "стероидорезистентного" гломерулонефрита с минимальными изменениями представляют собой именно фокальный гломерулосклероз). При иммунофлюоресцентных методах исследования в пораженных клубочках находят гранулярные отложения IgM, C3, иногда IgA и фибриногена. При электронной микроскопии определяется увеличение количества мезангиального матрикса и спадение капилляров клубочка в зонах гломерулосклероза. Отростки эпителиальных клеток капсулы Боумена сливаются между собой и исчезают. В некоторых местах эпителиальный покров исчезает. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе играет повреждение эндотелиальных клеток.

При фокальном гломерулосклерозе проявления могут варьировать от асимптомной протеинурии до нефротического синдрома. Протеинурия является неселективной. Прогноз плохой, болезнь медленно прогрессирует с развитием хронической почечной недостаточности в течение 10 лет. Лечение кортикостероидами неэффективно. У некоторых больных подобное заболевание развивается в пересаженной почке.

Макропрепарат «Вторично-сморщенная почка» (хронический гломерулонефрит с исходом в сморщивание). Почка уменьшена в размерах, плотной консистенции, поверхность мелкобугристая (чередование участков атрофии и склероза с участками гипертрофированных нефронов). На разрезе слой почечной ткани тонкий, особенно истончено корковое вещество. Ткань почки сероватого цвета. Поверхность среза зернистая, слои не дифференцируются между собой.

Микропрепарат «Хронический гломерулонефрит с исходом в сморщивание» (окраска гематоксилин-эозин). В отдельных участках отмечается атрофия клубочков и канальцев, замещение их соединительной тканью, клубочки имеют вид рубчиков или гиалиновых «шаров». В других участках клубочки сохранены, иногда гипертрофированы, капиллярные петли склерозированы, клубочки имеют «лапчатый» вид, отмечаются сращения капиллярных петель с капсулой клубочка. Артериолы склерозированы и гиалинизированы. Резко выражены склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы.

Синдром Гудпасчера.

Синдром Гудпасчера встречается редко. Наиболее часто он развивается у подростков, у мужчин несколько чаще, чем у женщин. У 80% больных определяется HLA-DR2 антиген. В сыворотке определяются анти-БМК антитела, направленные против гликопротеиновых антигенов неколлагеновой части коллагена IV типа. Эти антитела обладают способностью реагировать как с базальной мембраной клубочков почек, так и с базальной мембраной альвеол легких.

Патологическая анатомия. Первоначально при световой микроскопии обнаруживается *фокальный (очаговый) пролиферативный гломерулонефрит*. Затем развивается диффузный гломерулонефрит. Пролiferация часто сочета-

ется с некрозом и формированием эпителиальных полулуний. На поздних стадиях определяется выраженный склероз.

При иммунофлюоресценции определяется накопление IgG и C3 с характерным линейным типом расположения вдоль базальной мембраны. Для постановки диагноза важно обнаружение C3, т.к. линейное накопление IgG вдоль мембраны может наблюдаться и при некоторых неспецифических поражениях, например, при сахарном диабете. Такой же тип накопления IgG и C3 определяется и в альвеолах легких. При электронной микроскопии обнаруживается диффузное и неравномерное утолщение базальной мембраны клубочка, однако данные проявления являются неспецифическими. У большинства больных в легких обнаруживается обширное повреждение альвеол и внутриальвеолярные кровоизлияния с наличием в их просвете макрофагов с гранулами гемосидерина в цитоплазме.

При синдроме Гудпасчера в моче определяется гематурия и протеинурия, которые являются проявлениями быстро прогрессирующего гломерулонефрита. У больных с поражением легких наблюдаются повторные кровохарканья, кашель, при рентгенологическом исследовании - билатеральная инфильтрация легочной ткани. У некоторых больных определяются признаки поражения только почек или только легких. В результате потери крови из-за повторного кровохаркания и гематурии у больных часто развивается тяжелая железодефицитная анемия.

Лечение при синдроме Гудпасчера обычно малоэффективное и прогноз плохой. В большинстве случаев почечная недостаточность развивается в течение года после постановки диагноза

Вторичные приобретенные гломерулопатии

Гломерулопатии являются проявлением многих заболеваний соединительной ткани и васкулитов.

Вторичные гломерулонефриты могут быть обусловлены:

- *иммунокомплексным повреждением;*
- *метаболическими нарушениями;*
- *поражением сосудов.*

Амилоидоз почек

Почки поражаются в 80-90% случаев вторичного амилоидоза и приблизительно в 30% при первичном амилоидозе. У таких больных обнаруживается выраженная протеинурия или нефротический синдром. Почечные проявления у 50% больных являются первым проявлением заболевания.

В почках амилоид откладывается в стенках сосудов, в капиллярных петлях, что сопровождается утолщением базальной мембраны, в мезангиуме клубочков, в базальных мембранах канальцев и в строме. При электронной микроскопии выявляется специфический фибриллярный белок амилоида (АА-амилоид). Почки становятся плотными, большими и «сальными». По мере нарастания процесса клубочки и пирамиды полностью замещаются амилоидом,

разрастается соединительная ткань и развивается амилоидное сморщивание почек.

Патологическая анатомия. Различают следующие стадии течения заболевания:

- *латентную;*
- *протеинурическую;*
- *нефротическую;*
- *азотемическую (уремическую).*

В разные стадии изменения почек различны и отражают динамику процесса.

В *латентной стадии* внешне почки изменены мало, хотя в пирамидах (сосочках) обнаруживаются склероз и отложение амилоида по ходу прямых сосудов и собирательных трубок. Изменения клубочков состоят в утолщении и двухконтурности мембран их капилляров, просветы которых аневризматически расширены. В интермедиарной зоне и пирамидах строма пропитана белками плазмы.

В *протеинурической стадии* амилоид появляется не только в пирамидах, но и в клубочках в виде небольших отложений в мезангии и отдельных капиллярных петлях, а также в артериолах. Склероз и амилоидоз пирамид и пограничного слоя резко выражены и ведут к атрофии многих глубоко расположенных нефронов, редукции путей юкстамедуллярного кровотока и лимфотока в мозговом веществе почек. Эпителий канальцев главных отделов в состоянии гиалиново-капельной или гидropической дистрофии; в просвете канальцев обнаруживаются цилиндры. Почки увеличены, плотны, поверхность их бледно-серая или желто-серая. На разрезе корковый слой широкий, матовый, мозговое вещество серо-розовое, «сального» вида, нередко цианотичное (*большая сальная почка*).

В *нефротической стадии* количество амилоида в почках увеличивается. Он обнаруживается во многих капиллярных петлях большинства клубочков, в артериолах и артериях, по ходу собственной мембраны канальцев, однако выраженный склероз коркового вещества отсутствует. Канальцы расширены, заполнены цилиндрами. В эпителии канальцев, в строме много липидов (холестерина). Почки имеют вид, типичный для так называемого амилоидно-липоидного нефроза. Они становятся большими, плотными, восковидными - большая белая амилоидная почка.

В *азотемической (уремической)* стадии в связи с нарастающим амилоидозом и склерозом наблюдаются гибель большинства нефронов, их атрофия, замещение соединительной тканью. Почки обычных размеров или несколько уменьшены. Они очень плотные, с множеством рубцовых западений на поверхности (*амилоидно-сморщенные почки*) В этой стадии нередко развивается гипертрофия сердца, особенно левого желудочка, что связано с развитием нефрогенной артериальной гипертензии.

Клинически отложение амилоида проявляется повышением сосудистой проницаемости гломерулярных капилляров, что приводит к развитию нефротического синдрома.

Амилоидоз довольно быстро прогрессирует. Хроническая почечная недостаточность является основной причиной смерти больных амилоидозом.

Хроническая почечная недостаточность (уремия)

Хроническая почечная недостаточность характеризуется повышением концентрации в крови азотистых шлаков (азотемическая уремия) и другими признаками, такими как анемия, тошнота, рвота, желудочно-кишечные кровотечения и кожный зуд; часто наблюдаются полиурия и никтурия. Пациентов с ХПН делят на две группы: у одних установлено почечное заболевание, которое привело к деструкции паренхимы, у других ХПН развивается *de novo* на фоне заболевания, острая фаза которого не проявлялась клинически.

Клинические проявления ХПН развиваются в результате нарушения нормальной функции почек. Накопление азотистых шлаков происходит в результате снижения фильтрации крови в почках. Анемия развивается в результате снижения продукции почками эритропоэтинов, а также из-за гематурии и гемолиза. С помощью генной инженерии удалось воссоздать структуру эритропоэтинов и синтезировать их вне организма, что позволило корригировать данное проявление ХПН. У больных часто развивается остеодистрофия, очень напоминающая поражение костей при рахите, которая развивается в результате нарушения метаболизма витамина D в пораженных почках, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и является причиной стимуляции паращитовидных желез. Процесс осложняется также задержкой фосфатов в организме. По мере фиброзирования почки продукция ренина повышается, что приводит к развитию гипертензии.

При вскрытии трупа умершего от уремии ощущается запах мочи. Кожа серо-землистой окраски в результате накопления урохрома. Иногда, особенно на лице, она бывает как бы припудрена беловатым порошком (хлориды, кристаллы мочевины и мочевой кислоты). Иногда обнаруживаются кровоизлияния и сыпь как выражение геморрагического диатеза. Часто обнаруживается уремический ларингит, трахеит, пневмония, которые имеют чаще фибринозно-некротический или фибринозно-геморрагический характер. Также можно встретить фарингит, гастрит, энтероколит катарального, фибринозного или фибринозно-геморрагического характера. В печени возникает жировая дистрофия. Селезенка увеличена, напоминает септическую.

Очень часто обнаруживаются серозный, серозно-фибринозный или фибринозный перикардит, уремический миокардит, реже - бородавчатый эндокардит. Возможно развитие уремического плеврита и перитонита.

Головной мозг при уремии бледный и отечный, иногда появляются очаги размягчения и кровоизлияния.

Тубулопатии

Тубулопатии представляют собой заболевания почек с первичным ведущим поражением канальцев, которое сопровождается нарушением их концентрационной, реабсорбционной и секреторной функции. Различают приобретенные и наследственные тубулопатии (обусловленные различными формами

ферментопатий). К приобретенным тубулопатиям относят: острый некротический нефроз и хронические тубулопатии (миеломная и подагрическая почка).

Острый некротический нефроз является наиболее частой причиной *острой почечной недостаточности*; у больных при этом развивается резкая олигурия (менее 100 мл мочи в сутки). Основными причинами ОПН являются ишемия и токсическое поражение.

Ишемический некротический нефроз может развиваться при различных состояниях, например, травмах, ожогах, инфекциях, при которых развивается шоковое состояние. Выраженная гипотензия является причиной критического понижения кровотока в почках. Почки выглядят бледными и отечными. При гистологическом исследовании определяется повреждение эпителия канальцев практически по всей их длине, часто развивается вакуольная дистрофия, разрыв канальцевой базальной мембраны (тубулорексис). Интерстиций становится отечным. Часто образуются цилиндры в дистальных канальцах и собирательных трубочках; цилиндры состоят из клеточного детрита и белков. При краш-синдроме в цилиндрах обнаруживается миоглобин, а при нарушении правил переливания крови - гемоглобин.

Токсический некротический нефроз может развиваться при действии следующих веществ:

- тяжелых металлов (свинца, ртути, мышьяка, золота, хрома, висмута и урана);
- органических растворителей (четырёххлористого углерода, хлороформа);
- гликолей (этиленгликоля, пропиленгликоля и др.);
- лекарственных веществ (антибиотиков - метицилина, сульфаниламидов, полимиксина, цефалоспоринов; нестероидных противовоспалительных препаратов; ртутных диуретиков и др.);
- йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ;
- фенола;
- пестицидов.

Почки выглядят набухшими и красными. Гистологически в эпителиальных клетках канальцев развивается вакуольная дистрофия и некроз, наиболее выраженные в проксимальных канальцах, дистальные канальцы поражаются в меньшей степени. Этим отличается поражение при токсическом некронефрозе от ишемического, при котором поражаются канальцы по всей длине.

Различают две стадии развития заболевания. После **стадии анурии**, которая развивается из-за перекрытия просвета канальцев набухшими и некротизированными клетками, наступает **полиурическая стадия**, связанная с нарушением концентрационной способности почек. В *олигурическую стадию* большой риск для жизни больного представляет развивающаяся *гиперкалиемия*, которая может привести к *аритмии сердца*. Однако в начале *полиурической стадии* может развиваться, наоборот, *гипокалиемия*.

Исход. Если состояние будет вовремя диагностировано, будет проведена адекватная инфузионная терапия и гемодиализ, больной может полностью выздороветь. Эпителий канальцев регенерирует, если сохранена базальная мембрана. При неблагоприятном развитии процесса больные умирают от острой почечной недостаточности.

Тубуло-интерстициальные заболевания - это заболевания почек, которые характеризуются первичным поражением интерстиция и почечных канальцев.

Термин "интерстициальный нефрит" используется для обозначения группы состояний, имеющих сходные клинические и морфологические характеристики, но разные причины. Морфологические проявления характеризуются воспалительной реакцией, при которой в интерстициальной ткани преобладают Т-клетки. Патогенез во многих случаях не выяснен. Поэтому классификация основана на этиологических факторах:

- токсический - в результате действия солей тяжелых металлов (свинца, ртути, золота и др.) и некоторых лекарств (гентамицина, цефалоридина, циклоспорина А);
- инфекционный (вирусы, бактерии);
- иммунологический;
- метаболический - ураты;
- физический - обструкция;
- неопластический - миелома.

Проявлением острого интерстициального нефрита является острая почечная недостаточность; для определения причины необходимо тщательно собрать анамнез о приеме различных веществ, которые могут привести к поражению почек. Некоторые вещества могут быть причиной как острого некроза канальцев, так и острого интерстициального нефрита.

Гистологически определяется отечность интерстициальной ткани, инфильтрация мононуклеарами (лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками) и дистрофия канальцев различной степени выраженности.

Больные с хроническим интерстициальным нефритом обычно обращаются к врачу уже с развившейся хронической почечной недостаточностью. Гистологически определяется выраженный интерстициальный фиброз, атрофия канальцев и лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Обструктивная уропатия (гидронефроз) является частой причиной интерстициального нефрита. Причинами обструкции мочевыводящих путей могут быть:

- врожденные аномалии (*мочеточниково-лоханочный стеноз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс*);
- опухоли (*рак мочевого пузыря и предстательной железы*);
- гиперпластические состояния (*доброкачественная гиперплазия предстательной железы*);
- камни.

Клинические симптомы и прогноз зависят от уровня обструкции. Так, например, камень может стать причиной *почечной колики*, а рак мочевого пузыря или доброкачественная гиперплазия предстательной железы проявиться пузырными симптомами. Острая обструкция нижних отделов мочевого тракта приведут к анурии и болям.

Частичная или односторонняя обструкция может протекать скрытно, иногда бессимптомно в течение нескольких лет. Проявляется она полиурией и никтурией. На ранних стадиях определяется снижение концентрационной функции почек, канальцевый ацидоз и отложение большого количества солей. Часто развивается гипертензия.

Патогенез. Лоханка и чашечки становятся расширенными в результате повышения давления; при острой обструкции расширение выражено не сильно. Перистальтическая активность мочеточников повышается, что приводит к повышению внутрилоханочного давления, которое передается на паренхиму. Первоначально образующийся ультрафильтрат реабсорбируется через лимфатические и кровеносные сосуды. При продолжающемся быстром повышении давления происходит снижение кровотока в клубочках и мозговом слое, что приводит к нарушению фильтрации. В результате длительной обструкции развивается сильное расширение лоханки с истончением паренхимы (гидронефроз).

Пиелонефрит - это инфекционное заболевание, при котором инфекция может попадать в почки гематогенным (нисходящим) или уриногенным (восходящим) путем. В результате обильного кровоснабжения почек они часто поражаются при различных состояниях, сопровождаемых *септициемией*. Наиболее часто возбудителями являются бактерии. Инфекции мочевых путей встречаются достаточно часто, занимая второе место после инфекций дыхательных путей. Однако не при всех инфекциях мочевыводящих путей может развиваться пиелонефрит, для его развития необходим пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Распространенность пиелонефрита коррелирует с частотой различных обструкций мочевых путей. В детстве чаще болеют мальчики, т.к. у них чаще встречаются различные аномалии строения мочевыводящих путей. С пубертатного периода до средних лет чаще болеют женщины, что связано с более частыми травмами мочеиспускательного канала и беременностью. После 40 лет чаще болеют мужчины из-за развития различных заболеваний предстательной железы. Также предрасполагающими факторами являются инструментальные обследования и манипуляции (например, катетеризация и цистоскопия) и сахарный диабет.

Острый пиелонефрит развивается при инфицировании пиогенными микроорганизмами. Начинается заболевание с высокой лихорадки, озноба и боли в пояснице. Дизурические проявления говорят о наличии также инфекции нижних отделов мочевыводящей системы. В моче определяется легкая протеинурия (до 1 г/л), лейкоцитоз, лейкоцитарные (белые) цилиндры и бактерии. Диагноз подтверждают бактериологическим исследованием. Наличие более 100000 микроорганизмов в 1 мл мочи является диагностическим. Острый пиелонефрит встречается во всех возрастах, однако наиболее часто после начала половой жизни и во время беременности.

Этиология и патогенез. Инфицирование почек может происходить гематогенным (нисходящим) или уриногенным (восходящим) путем. Гематогенный занос инфекции встречается довольно редко. Гематогенный занос может происходить при инфекционном эндокардите или бактериемии из других источни-

ков; спектр микроорганизмов широкий, включающий бактерии, грибы и вирусы.

Чаще пиелонефрит развивается в результате восходящего распространения инфекции, особенно при наличии рефлюкса с нижних отделов мочевыводящей системы. Наиболее частые возбудители - это грам-негативные бактерии (*E. coli*, *Proteus* и *Enterobacter*), являющиеся нормальными обитателями кишечника человека. При возникновении заболевания после катетеризации спектр микроорганизмов может быть достаточно широким: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. У взрослых женщин довольно часто встречается асимптоматическая бактериурия (5%, обычно *Escherichia coli*), а при беременности этот процент увеличивается до 20%.

Восхождение инфекции происходит при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса, который имеет важное значение у детей, но встречается и у взрослых. Бактерии распространяются из почечной лоханки на каналы в результате внутривисцерального рефлюкса. Рефлюкс из лоханки в каналы встречается довольно часто, в более чем 60% нормальных почек имеется рефлюкс хотя бы в одном сосочке. Основными способствующими факторами являются:

- короткая уретра у женщин;
- стаз мочи любой этиологии.

Высокая заболеваемость мочевыми инфекциями при беременности связана с повышенным содержанием в крови прогестерона, который понижает сократительную активность гладкой мускулатуры, что приводит к стазу мочи. Структурные нарушения мочевого тракта, предрасполагающие к стазу мочи или приводящие к сообщению с инфицированными местами, например фистулы между мочевым трактом и кишечником, кожей и влагалищем. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. У 50% детей и подростков с пиелонефритом обнаруживается это состояние, которое является наследственным в результате нарушения вхождения мочеточника в мочевой пузырь.

Морфология. Острый пиелонефрит может быть как двух- так и односторонним. Почки увеличены в размерах, в коре обнаруживаются зоны нагноения (абсцессы) с радиальными желтыми полосами, пересекающими мозговое вещество. При гематогенном пиелонефрите небольшие абсцессы располагаются хаотично, преимущественно в верхнем, а при уриногенном заносе инфекции - в нижнем полюсе почки. Также может наблюдаться воспаление чашечек и лоханок, что сопровождается накоплением гноя в просвете лоханок.

При гистологическом исследовании обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты в просвете канальцев, отек и воспаление интерстиция. При заживлении развивается фиброз интерстициума и в воспалительном инфильтрате начинают преобладать лимфоциты и плазмциты.

Осложнения. При остром пиелонефрите могут развиваться следующие осложнения:

- некроз сосочков почки. В результате воспаления может нарушаться кровоснабжение мозгового слоя, что приводит к инфаркту сосочков. Некротизиро-

ванные сосочки отторгаются в просвет лоханки. Данное осложнение наиболее часто встречается у диабетиков.

- пионефроз. Он развивается при высокой обструкции мочеточников (на границе с почкой). При этом жидкость в лоханке и чашечках нагнаивается. Почки становятся увеличенными, заполненными гноем.

- околопочечный абсцесс. При проникновении инфекции через капсулу почки происходит нагноение околопочечной клетчатки.

- эмфизематозный пиелонефрит: это состояние редко встречается у больных сахарным диабетом, когда возбудителем являются анаэробные бактерии, которые расщепляют глюкозу с образованием газов. Обычно гемокультура у больных с острым пиелонефритом позитивная. Клинически диагноз ставится при нахождении полостей с воздухом при рентгенографии почек. Эмфизематозный пиелонефрит является тяжелым заболеванием, которое часто осложняется грам-негативным бактериальным шоком. Оно является показанием к срочной нефрэктомии.

Лечение и прогноз. Лечение антибиотиками является эффективным. Прогноз благоприятный. Большинство больных полностью выздоравливают. При повторных атаках возможно развитие хронического пиелонефрита.

Хронический пиелонефрит является причиной хронической почечной недостаточности у 15% пациентов.

Различают хронический обструктивный пиелонефрит и хронический пиелонефрит, связанный с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Хронический обструктивный пиелонефрит встречается довольно часто и наблюдается во всех возрастных группах. Обструкция может быть механической (например, камнями, при гиперплазии предстательной железы, опухолях, врожденных аномалиях, забрюшинном фиброзе) или обусловлена парезом стенки мочевого пузыря (нейропатический мочевой пузырь). У 50% больных в анамнезе имел место острый пиелонефрит.

Практически всегда при хроническом пиелонефрите обнаруживается пузырно-мочеточниковый рефлюкс, который является или врожденной аномалией, либо развивается во взрослом возрасте из-за обструкции нижележащих мочевыводящих путей. Приблизительно у 50% детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом развивается хронический пиелонефрит; также большое значение имеет регургитация мочи из лоханки в собирательные трубочки. Ранняя диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса с помощью цистографии позволяет скорректировать данное нарушение и предупредить развитие хронического пиелонефрита.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс способствует распространению микроорганизмов из мочевого пузыря в почки. Нарушение возникает в месте вхождения мочеточника в пузырь. В норме он входит в пузырь в косом направлении, под острым углом к поверхности слизистой, поэтому при сокращении стенки пузыря во время мочеиспускания отверстие мочеточника пережимается. У больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом конечный отдел мочеточника короткий и ориентирован приблизительно под углом 90° к поверхности слизистой оболочки; это приводит к тому, что при мочеиспускании отверстие моче-

точника не закрывается и моча под давлением поступает в мочеточники из пузыря. Рефлюкс мочи в почки приводит к повышению внутрилоханочного давления, однако внутриваренхимальный рефлюкс является решающим фактором в развитии пиелонефрита. Для внутриваренхимального рефлюкса основное значение имеет изменение конфигурации сосочков, основное количество которых обнаруживается на полюсах почек, где и наблюдается более выраженное поражение.

Морфология. Поражение почек обычно ассиметричное, определяется различной степенью выраженности сморщивание почек в основном на полюсах. Часто наблюдается деформация чашечно-лоханочной системы. Хронический пиелонефрит отличается от хронического гломерулонефрита ассиметричностью поражения и наличием глубоких рубцов в коре. В области сморщивания наблюдается деформация и расширение чашечек.

Микроскопически определяется интерстициальный фиброз с атрофией и расширение трубочек, в которых обнаруживаются эозинофильные цилиндры, что приводит к появлению своеобразной гистологической картины, напоминающей строение щитовидной железы, поэтому такие изменения называются "тиреоидизацией" почек.

При микроскопии обнаруживаются очаги воспаления и фиброза в интерстиции. Воспалительный экссудат в основном состоит из лимфоцитов и плазматических с небольшой примесью нейтрофилов. Перигломерулярный склероз прогрессирует с развитием глобального склероза нефрона. Может наблюдаться гипертрофия и дилатация выживших канальцев (этот процесс называется тиреоидизацией, т.к. на первый взгляд многочисленные плотно расположенные расширенные канальцы напоминают фолликулы щитовидной железы. При иммунофлюоресценции и электронной микроскопии не обнаруживаются иммунные комплексы в клубочках.

ТЕМЫ СУРС

1. «Современные представления о гломерулонефрите».
2. «Гемолитико-уремический синдром».
3. «Поликистоз почек».
4. «Синдром Гудпасчера».
5. «Первичный нефротический синдром».

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие для студ. учрежд., обеспечивающих получение высш. мед. образ. / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. - Витебск, 2014. - 179 с. - Допущено Министерством образ. РБ.
2. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия : учеб. для студ. учрежд. высш. образ. по мед. спец. / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. - Минск : Вышэйшая школа, 2015. - 678 с., [16] цв. вкл. : ил., табл. - Утверждено Министерством образ. РБ.
3. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. - 6-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 878 с. : ил., цв. ил.
4. Klatt, E. C. Robbins and Cotran Atlas of Pathology : [with Student Consult Online Access] / Edward C. Klatt. - third edition. - Philadelphia : Elsevier, 2015. - 587 p. : il.
5. Robbins Basic pathology / [ed. by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. - 9th ed. - [Philadelphia] : Elsevier ; Saunders. - 910 p. : ill., scheme, tab.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жандаров, М. Ю. Болезни системы кроветворения : учеб. - метод. пособие для студ. лечеб. и мед.диагност. фак. мед. вузов, врачей стажёров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 29 с.
2. Крылов, Ю. В. Краткое практическое руководство по патологической анатомии с элементами судебной медицины : для врачей-клиницистов (хирургов, онкологов, терапевтов, акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения) / Ю. В. Крылов, С. В. Малащенко, А. Ю. Крылов. - Изд. 3-е, доп. - Витебск : ВГТУ, 2016. - 346 с. : ил., цв. портр., табл.
3. Нимер, С. Н. Клинические задачи по патологической анатомии=Clinikal cases for pathological anatomy : учеб.-метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 53 с. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ".
4. Нимер, С. Н. Основы общей патоморфологии=Basis of general pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. по подг. спец. для зарубеж. стран мед. вузов / С. Н. Нимер ; УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 120 с. : табл. - Утв. и рек. НМС УО "ГомГМУ"
5. Нимер, С.Н. Основы системной патоморфологии = Basic of systemic pathomorphology : учеб. - метод. пособие по патологической анатомии для студ. 3 курса фак. подготовке спец. для зарубеж. стран. мед. вузов. / С. Н. Ни-

мер ; УО "ГомГМУ" ; Каф. патлогической анатомии с курсом судебной медицины. - Гомель : ГомГМУ, 2014. - 165 с.

6. Патоморфология туберкулеза : учеб.-метод. пособие для студ. 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-интернов патологоанатомов / УО"ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [С.Ю. Турченко [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 29 с.

7. Ситуационные задачи по патологической анатомии : учеб. - метод. пособие для студ. 3 курса лечеб., мед. - диагност. фак. мед. вузов и врачей - стажёров патологоанатомов / Министерство здрав. РБ, УО "ГомГМУ" , ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ», Каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ; авт. : И. Ф. Шалыга, М. Ю, Жандаров, С. Ю. Турченко, Л, А. Мартемьянова. – Гомель : ГомГМУ, 2015. - 66 с.

8. Тестовые задания по патологической анатомии : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб. и мед.-диагност. фак. мед. вузов, врачей-стажеров патологоанатомов / М-во здравоохранения РБ, УО "ГомГМУ", Каф. патологической анатомии ; [Т. В. Козловская [и др.]]. - Гомель : ГомГМУ, 2017. - 84 с.

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 111 от 01.06.1993 года «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы Республики Беларусь»

ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ

1. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека = Consultant of the doctor. Electronic medical library [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

2. Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза = Student consultant. Electronic library of medical high school [Электронный ресурс] / Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», ООО «ИПУЗ». – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа: 09.05.2017

3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Oxford Medicine Online [Electronic resource] / Oxford University Press. – Access mode: www.oxfordmedicine.com. – Date of access: 09.05.2017.

5. Springer Link [Electronic resource] / Springer International Publishing AG. – Access mode: <https://link.springer.com>. – Date of access: 09.05.2017.