

© Самусева Е. С., 2011

УДК: 616.611-002:616.61-004]-092.4

Е. С. САМУСЕВА

**ПЕРВИЧНЫЙ ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ (ФСГС):  
ПРОБЛЕМЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

J. S. SAMUSEVA

**PRIMERY FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS): PROBLEMS OF  
PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS**

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев

**Ключевые слова:** *фокальный сегментарный гломерулосклероз, гистологическая классификация, нефробиопсия, патоморфологическая диагностика.*

**Резюме.** *В обзоре представлена краткая патоморфологическая характеристика гистологических вариантов первичного ФСГС. Указаны основные проблемы диагностики первичного ФСГС на основании данных нефробиопсий.*

**Summary.** *Pathomorphological characteristics of histological subtypes of primary FSGS is reviewed in the article. The main problems of the pathomorphological diagnostics of primary FSGS according to the data of kidney biopsies are pointed out.*

Понятие ФСГС как отдельного морфологического синдрома развивалось в течение 50 лет:

- впервые в 1925 г. фокально-сегментарное поражение клубочков обнаружил Т. Fahr у пациентов с липоидным нефрозом и почечной недостаточностью. Сделанное им изображение ФСГС было опубликовано в атласе патологии человека «Pathologische Anatomie des morbus brightii» [9];
- спустя 32 года А. Rich (1957 г.) более детально описал фокальный склероз на аутопсийном материале, полученном у детей с нефротическим синдромом (НС), ассоциированным с липоидным нефрозом. Rich первый указал на преимущественную локализацию сегментарного склероза в юкстамедуллярных клубочках на ранней стадии болезни, отметив также фокальность склероза [22];
- в 1966 г. R. Neptinstall впервые у некоторых пациентов с липоидным нефрозом обнаружил гиалиноз клубочков, более выраженный в глубокой части коры [11];
- Mc Govern (1964 г.), Hayslett et al. (1969 г.) выявили, что у ряда больных, у которых на первой биопсии была болезнь минимальных изменений (БМИ), повторная биопсия показала ФСГС [18, 10].

Только в 1970-х, в сообщении International Study of Kidney Disease in Children, ФСГС появился как отдельный клинико-морфологический синдром, отличный от БМИ большей устойчи-

востью к стероидам и большей степенью прогрессии к почечной недостаточности. В то же время (1970 г.) J.Churg et al. на 127 случаях биопсийного материала показали, что ФСГС клубочков был вторым самым частым поражением после БМИ у детей с НС [2].

В течение последних 30 лет понятие ФСГС было усовершенствовано на базе более детальных клинико-морфологических исследований, проведенных в различных центрах. ФСГС представляет собой клинико-морфологический синдром, включающий протеинурию, чаще нефротического уровня, фокальный сегментарный склероз клубочков и слияние отростков подоцитов. В процессе прогрессии склеротические изменения в клубочках развиваются до диффузных и глобальных [6].

При описании изменений, развивающихся при ФСГС, необходимо различать понятия «склероз» и «рубец» клубочка, которые нередко используются как взаимозаменяемые. Склероз – «sclerosis» - это процесс, начинающийся с капиллярного коллапса, следующего за этим увеличения экстраклеточного матрикса, состоящего из коллагена IV типа, и лишь потом наступающего разрушения архитектуры клубочка. Рубец клубочка - «glomerular scar» - начинается с разрушения архитектуры клубочка, когда происходит замена коллагена IV типа на коллаген рубцовой ткани I, III, VI типов. Исследование на светооптическом уровне в большинстве случаев не позволяет дифференцировать склероз от «рубцевания».

Патоморфологическая диагностика ФСГС до настоящего времени остается проблематичной, так как развивающиеся гистологические изменения неспецифичны, и могут встречаться при множестве других состояний, а также накладываться на другие патологические процессы в

**Самусева Евгения Станиславовна**  
**e-mail: pathology@inephrology.kiev.ua**

клубочках (табл. 1). Кроме того, гломерулярные изменения при ФСГС – фокальны, и количество клубочков в биоптате часто недостаточно

для точной классификации гломерулопатии при диагностике.

Таблица 1

### Этиологическая классификация ФСГС [6]

<p><b>Первичный (идиопатический) ФСГС</b></p> <p><b>С1q нефропатия</b></p> <p><b>ВИЧ-ассоциированная нефропатия</b></p> <p><b>Героиновая нефропатия</b></p> <p><b>Семейный ФСГС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мутации альфа-актина-4 (аутосомно-доминантные)</li> <li>• мутации подоцина (аутосомно-рецессивные)</li> <li>• митохондриальные цитопатии</li> </ul> <p><b>Нефропатии, вызванные токсическими препаратами:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Памидронат</li> <li>• Литий</li> <li>• Интерферон</li> </ul> <p><b>Вторичный ФСГС (ассоциированный с адаптационными структурно-функциональными изменениями, медируемыми повышением давления в клубочках и гиперфильтрацией):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При потере почечной массы (Олигомеганефрония, односторонний агенез, дисплазия, рефлюкс-нефропатия, кортикальный некроз, хирургическое удаление почки, любое хроническое заболевание почки с уменьшением почечной массы, нефропатия хронического отторжения трансплантата)</li> <li>• Изначально нормальная масса почки (Диабет, гипертензия, ожирение, врожденные цианотические пороки сердца, серповидноклеточная анемия)</li> </ul> <p><b>Неспецифический паттерн ФСГС, ассоциированный с «рубцеванием» почки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, люпус-нефрит, пауци-имунный фокальный некротизирующий гломерулонефрит и гломерулонефрит с полулуниями)</li> <li>• Наследственный нефрит</li> <li>• Диабетическая нефропатия</li> <li>• Гипертензивный артерионефросклероз</li> <li>• Мембранозная гломерулопатия</li> <li>• Тромботические микроангиопатии</li> </ul>
--

Наличие в биоптате 10 клубочков дает 35% вероятность потери фокального изменения, при 20 клубочках такая вероятность снижается до 12% [3]. В оптимальном случае в биоптат должны попасть клубочки юкстамедуллярной зоны, с которой процесс и начинается. Уменьшению вероятности потери фокальных изменений также способствует выполнение множественных серийных секций.

Характерная сегментарность процесса при ФСГС не исключает наличия неспецифического для него глобального склероза, который в норме увеличивается с возрастом (у детей – менее 1%). Существует формула расчета нормального процента глобального склероза у взрослых: половина возраста минус 10. Н-р, в возрасте 80 лет около 30% клубочков будет глобально склерозировано [25].

Морфология первичного и вторичного ФСГС охватывает целый спектр гистологических подтипов, с различным прогнозом и терапевтическими подходами. Однако из-за отсутствия стандартизированных определений полноценные исследования клинической значимости мор-

фологических подтипов ФСГС до последнего времени не проводились. В 2004 г. на конференции нефропатологов в Нью-Йорке была разработана Колумбийская рабочая классификация, согласно которой различают 5 основных гистологических вариантов ФСГС: NOS («not otherwise specified», или ранее называемый - «классический»), перихилярный, клеточный, «tip» и коллапсирующий (коллапсирующая гломерулопатия). Классификация охватывает большую часть первичных и некоторых вторичных форм ФСГС. Она также предполагает предшествующее исключение вторичного ФСГС, вызванного гломерулярным склерозом в ходе других первичных гломерулярных болезней (фибропластического гломерулонефрита, диабетического гломеруло-склероза, мембранозной гломерулопатии, наследственного нефрита и др.).

Предполагается, что гистологические варианты ФСГС различаются также этиологически и патогенетически. Уникальность морфологических форм ФСГС определяет их различную прогностическую значимость, которая до настоящего момента не изучена.

### **Вариант NOS (ФСГС)**

Распространенность «классического» варианта или NOS достаточно высока: в американской популяции – 42% [28], в европейской – 32% [7]. По клинко-морфологическим параметрам, характеризующим тяжесть повреждения, вариант NOS (ФСГС) занимает промежуточное положение среди других вариантов, имея наибольшее сходство с перихилярным вариантом [28].

Вариант NOS (ФСГС) представляет собой общий морфологический паттерн, характерный для всего класса ФСГС. Диагноз варианта NOS (ФСГС) ставится только тогда, когда исключены другие морфологические варианты ФСГС (перихилярный, клеточный, «tip», и коллапсирующий). Изучение результатов повторных биопсий предполагает, что другие варианты ФСГС могут развиваться в NOS по мере прогрессии и хронизации заболевания.

### **Патоморфология**

Для варианта NOS (ФСГС) характерно дискретное сегментарное уплотнение гломерулярного пучка, развивающееся благодаря увеличению внеклеточного матрикса, с развитием облитерации просвета/просветов гломерулярных капилляров (рис. 1). В начале болезни сегментарные поражения чаще всего возникают в юкстамедулярных клубочках. Склероз может развиваться как в области сосудистого полюса, так и по периферии гломерулярного пучка.

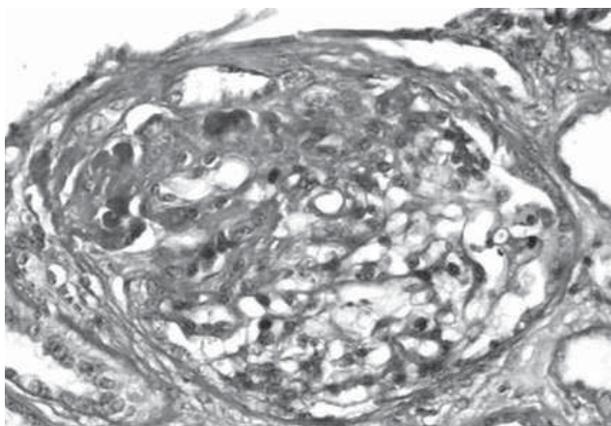


Рис. 1. NOS (ФСГС). Сегментарный склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Уплотнение гломерулярного пучка представлено относительно бесклеточным матриксом, часто наряду с гиалином, содержащим липидные капли (рис. 2), эндокапиллярными пенистыми клетками и сморщиванием гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Нередко между гломерулярным гиалинозом и гиалинозом смежной приводящей артериолы верифицируется связь. Возможен сегментарный коллапс ГБМ, но без гипертрофии/гиперплазии подоцитов. Также встречается мезангиальная гиперклеточность и гломеруломегалия. Характерны спайки или синехии с капсулой Боумена.

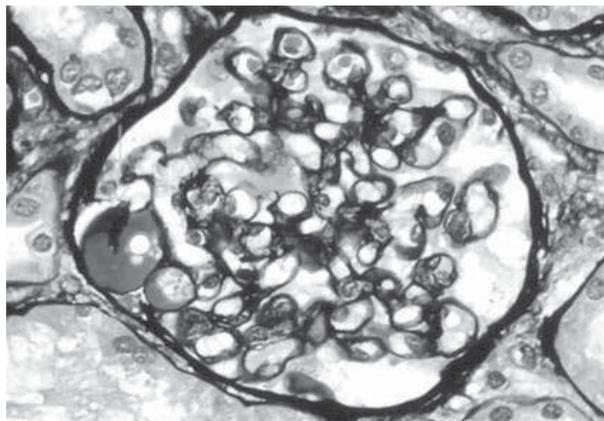


Рис. 2. NOS (ФСГС). Гиалин под ГБМ с липидной вакуолью. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Количество клубочков с сегментарным склерозом зависит от тяжести болезни и количества исследованных серийных срезов. Поскольку склеротическое повреждение развивается в сторону глобализации, прогрессия ведет к постепенному исчезновению клубочков. Дольки, незатронутые сегментарным склерозом, на световой микроскопии обычно выглядят нормальными, за исключением умеренного набухания подоцитов.

Типична очаговая атрофия канальцев и интерстициальный фиброз, соразмерный с тяжестью и распределением гломерулярного склероза. Проксимальные канальцы часто в состоянии белковой и жировой дистрофии. Интерстициальные пенистые клетки могут встречаться как изолированно так и в виде скоплений.

Иногда поражение канальцев и интерстиция бывает непропорционально тяжелым относительно степени гломерулярного склероза. В таких случаях, в канальцах могут возникать дегенеративные и регенеративные изменения, включая эпителиальную симплификацию. Такие изменения характерны для тяжелого, упорного нефротического синдрома, когда длительная, тяжелая протеинурия, вероятно, сама по себе ведет к прогрессирующему тубулоинтерстициальному повреждению.

Для иммунофлуоресцентного исследования характерны фокально-сегментарные гранулярные депозиты IgM, C3, и, реже, C1 с локализацией в местах сегментарного склероза и гиалиноза. Встречаются также более диффузные и менее выраженные мезангиальные депозиты IgM. Иногда находят интрацитоплазматические белковые капельки всасывания - окрашивание белка и некоторых иммуноглобулинов (особенно IgA и IgG) в области подоцитов. Точно так же внутриклеточный альбумин, иммуноглобулины, и иногда C3 могут быть обнаружены в проксимальных трубочках, которые включены в активное всасывание белка.

На электронной микроскопии верифицируют сегментарный склероз, сморщивание и ретракцию ГБМ, а также накопление гиалина под ГБМ, сужение/окклюзию просвета капилляра клубочка. Эндокапиллярные пенистые клетки выглядят как большие внутрикапиллярные клетки, содержащие обильные электронно-прозрачные вакуоли (рис. 3).

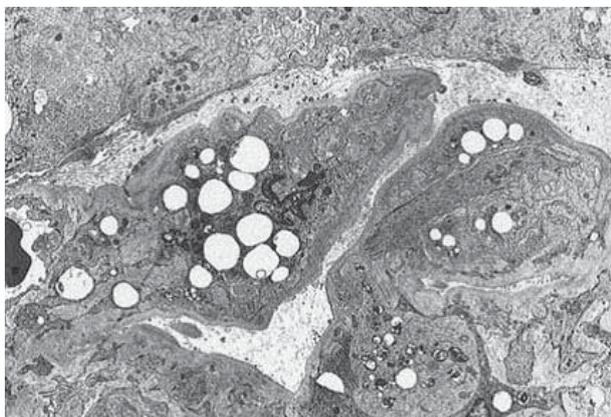


Рис. 3. NOS (ФСГС). Сегментарный склероз с гиалинозом под ГБМ, пенистыми клетками, отрывом подоцитов и полным слиянием их отростков. Электронограмма. Ув.×4000 [4].

Непосредственно над участком сегментарного склероза обычно находят полное слияние отростков подоцитов, сопровождаемое их alterацией в виде гипертрофии, увеличения органелл и фокальной микровиллезной трансформацией.

В несклерозированных гломерулярных капиллярах главная ультраструктурная находка — слияние отростков подоцитов. Степень слияния отростков подоцитов в них варьирует от умеренной до тяжелой, но обычно вовлекается более 50% всей поверхности гломерулярной капиллярной площади. То есть, хотя повреждения, развивающиеся при ФСГС фокальны на светооптическом уровне, alterации подоцитов достаточно диффузны на электронно-микроскопическом уровне.

#### **Вариант «tip» (ФСГС)**

Вариант «tip» (ФСГС) наряду с вариантом NOS (ФСГС) - один из наиболее частых первичных ФСГС, составивший 37% среди ФСГС у европейского населения [7] и 17% - в американской популяции [28].

Впервые в 1984 г. вариант «tip» описали А. Nowie и D. Brewer [26]. Впоследствии определение этого подтипа ФСГС было усовершенствовано в Колумбийской классификации (2004 г.). Считается, что данный патогистологический вариант представляет собой гетерогенную группу повреждений и может являться манифестацией 2-х заболеваний: ФСГС и БМИ [26].

Морфологические черты и исход варианта «tip» (ФСГС) похожи на БМИ [7, 26]. Суммарный

показатель ремиссии среди пациентов с/без иммуносупрессивной терапии составил 57% [7]; аналогичные цифры можно найти и в других работах (53-59%) [1, 26, 28].

Вариант «tip» (ФСГС) диагностируют при наличии, по крайней мере, одного клубочка с сегментарным повреждением, вовлекающим верхушечную или «tip» область клубочка, а именно, периферические 25 % гломерулярного пучка с местом выхода проксимального канальца (проксимальный тубулярный полюс). Рядом с просветом или шейкой проксимального канальца обязательно наличие адгезии либо между капиллярным пучком и капсулой Боумена либо между подоцитами и париетальными или тубулярными эпителиальными клетками (рис. 4). В поврежденном клубочке должен быть верифицирован проксимальный тубулярный полюс. Диагноз варианта «tip» (ФСГС) требует предварительного исключения коллапсирующего варианта.

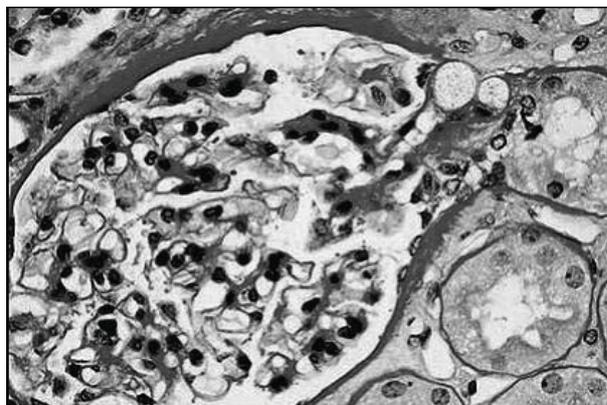


Рис. 4. «Tip»(ФСГС). Сегментарное повреждение с эндокапиллярными пенистыми клеткам, формирующее адгезию с капсулой Боумена в области тубулярного полюса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400 [4].

#### *Патоморфология*

Как впервые описали Nowie и Brewer [12], ранняя стадия повреждения характеризуется слиянием набухших, гипертрофированных висцеральных эпителиоцитов с париетальными или канальцевыми эпителиоцитами у проксимального тубулярного полюса. Поврежденная доляка может демонстрировать эндокапиллярную гиперклеточность с пенистыми клетками и гиалинозом. В некоторых случаях поврежденный сегмент может «выбухать» в просвет канальца (рис. 5). Со временем появляется адгезия гломерулярного пучка с капсулой Боумена в месте её перехода в базальную мембрану проксимального канальца [12]. В более поздней стадии могут сформироваться сегментарные рубцы.

В других клубочках сегментарный склероз или эндокапиллярная гиперклеточность может развиваться на периферии, но без вовлечения верхушечного полюса, или в части пучка, который

не может быть определен как верхушечный или перихилярный. Однако наличие сегментарного склероза или эндокапиллярной гиперклеточности в перихилярной зоне исключает вариант «tip» (ФСГС). Возможно наличие глобально склерозированных клубочков.

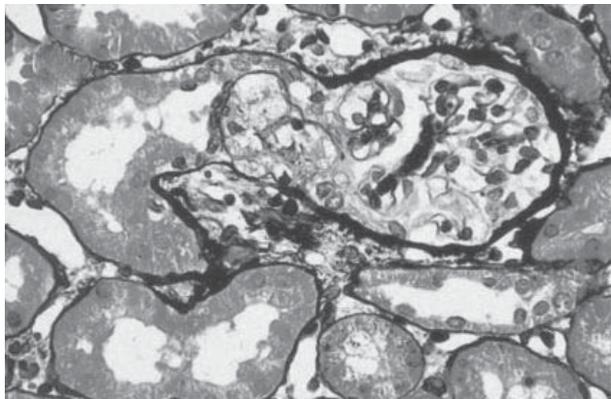


Рис. 5. «Tip»(ФСГС). Поврежденный сегмент «выбухает» в просвет канальца. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400 [4].

На иммунофлюоресцентном исследовании сегментарные повреждения обычно позитивны для IgM и C3. На ультраструктурном уровне морфология повреждений, локализованных в тубулярном полюсе, часто схожа с клеточным вариантом ФСГС.

«Tip» повреждения не специфичны и могут встречаться при различных гломерулярных заболеваниях, включая мембранозную гломерулопатию, IgA нефропатию, диабетический гломерулосклероз и другие [13]. Поэтому, диагноз варианта «tip» (ФСГС) при наличии «tip» повреждения ставится только в случаях, когда морфология остальных клубочков походит на БМИ либо когда были исключены другие варианты первичного и вторичного ФСГС.

#### **Перихилярный вариант**

Данная форма ФСГС нередко вторична и развивается часто в ассоциации с ожирением с характерной гломеруломегалией, а также при уменьшении доли функционирующих нефронов, гиперфльтрации и увеличении гломерулярного давления [4, 15]. Клинически перихилярный вариант чаще сопровождается неполным нефротическим синдромом без гипоальбуминемии [4].

Распространенность перихилярного варианта первичного ФСГС и в европейской популяции и в американской популяциях составила – 26% [7, 28]. Частота нефротического синдрома оказалась самой низкой среди других гистологических подтипов ФСГС: в европейской популяции – 25% [7], в американской - 55% [28].

Необходимо отметить, что Американский институт патологии и Американское общество патологов классифицируют эту форму как вторичную, что, возможно, объясняет её карди-

нальное этиопатогенетическое («не подоцитарное») отличие от других патоморфологических вариантов ФСГС.

#### **Патоморфология**

Диагноз перихилярного варианта ФСГС требует предварительного исключения клеточного, «tip» и коллапсирующего вариантов. Патогномичными являются два признака: 1) минимум 1 клубочек с перихилярным гиалинозом с/без склероза 2) более, чем в 50 % сегментарно поврежденных клубочков наличие перихилярного склероза с/без гиалиноза (Рис. 6). Характерны гломеруломегалия и спайки. Часто встречается артериогиалиноз, иногда в непрерывности с гиалинозом в перихилярном сегменте. В очагах склероза могут встречаться пенные клетки. Не типично, но иногда также верифицируют гипертрофию и гиперплазию подоцитов. В других клубочках возможны сегментарные повреждения как при варианте NOS (ФСГС). Иммунофлуоресценция и ультраструктурные изменения подобны описанным в разделе о варианте NOS (ФСГС).

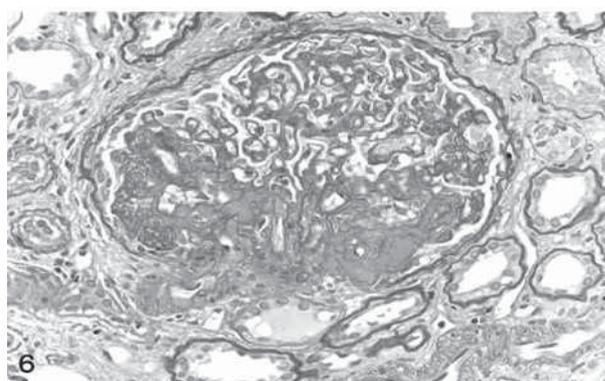


Рис. 6. Перихилярный вариант ФСГС. Перихилярный гиалиноз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

#### **Клеточный вариант**

Одной из редких форм первичного ФСГС является клеточный вариант с распространенностью 3-4,5% [27, 28]. В исследовании населения Дании среди ФСГС не было обнаружено ни одного такого случая [7]. Низкая частота данной формы затрудняет исследование её клинической значимости.

Впервые в 1985 г. клеточный вариант ФСГС был описан Schwartz и Lewis [24]. Диагноз клеточного варианта ставится только тогда, когда исключены «tip» и коллапсирующий варианты ФСГС.

Несмотря на то, что сейчас клеточный вариант представляют как отдельную форму, до сих пор существует множество разногласий по этому поводу [1]. Длительное время клеточный и коллапсирующий варианты были взаимозаменяемы и использовались как синонимы. M. Stokes et al. (2006 г.) впервые исследовали клеточный вариант как отдельную гистологическую форму ФСГС с

определенной прогностической значимостью, сравнимая её с другими вариантами [27].

Сложность постановки диагноза клеточного варианта также может быть связана с особенностями нарезания биоптата. В том же исследовании отмечено, что нередко при более глубоком дорезании биоптатов в 30% диагноз клеточного варианта менялся на «tip» вариант. Авторы считают, что в таком случае диагноз может измениться на коллапсирующий и даже на перихилярный варианты [27].

#### *Патоморфология*

Клеточный вариант характеризуется наличием минимум одного клубочка с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью с окклюзией просвета/просветов капилляров в не менее 25 % площади клубочка (рис. 7). Может быть поврежден любой сегмент (как перихилярный так и периферический). При множественном повреждении клубочков, процесс приобретает сходство с пролиферативным гломерулонефритом [5]. Эндокапиллярный инфильтрат может включать эндотелиальные клетки, пенные клетки и инфильтрирующие лейкоциты, включая моноциты/макрофаги, иногда также лимфоциты и нейтрофилы. Иногда в поврежденном сегменте находят пенный гиалиновый материал, фибрин и кариорексис, что напоминает сегментарный некроз, но без разрыва ГБМ.

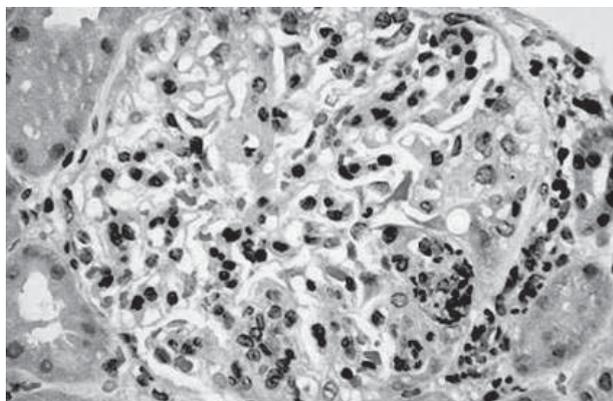


Рис. 7. Клеточный вариант ФСГС. Сегментарная эндокапиллярная гиперклеточность с окклюзией просветов капилляров в не менее 25 % площади клубочка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Хотя клеточный вариант определяется наличием сегментарной эндокапиллярной гиперклеточности, также часто отмечается экстракапиллярная гиперклеточность вследствие гиперплазии подоцитов, иногда формирующих псевдополунуния.

В некоторых случаях клеточные поражения идентифицируются во всех поврежденных клубочках, тогда как в других они повреждают меньшинство клубочков, возможно, отражая другие стадии в развитии склероза. В других клубочках может быть сегментарный или тотальный скле-

роз обычного типа, характерного для варианта NOS (ФСГС).

На иммунофлуоресценции выявляется фокально-сегментарное положительное окрашивание для IgM и C3. На ультраструктурном уровне клеточный вариант обычно демонстрирует выраженное слияние отростков подоцитов, коррелирующее с высокими уровнями протеинурии. Клеточное повреждение состоит из сегментарной окклюзии гломерулярных капилляров эндокапиллярной гиперклеточностью, включая пенные клетки и моноциты (рис. 7). ГБМ интактна, без разрывов.

#### *Коллапсирующая гломерулопатия*

Понятие коллапсирующего варианта (также известного как коллапсирующая гломерулопатия) применяют к случаям ФСГС, когда, по крайней мере, один клубочек демонстрирует сегментарную или тотальную облитерацию просвета капилляров, сморщивание и коллапс ГБМ, ассоциированные с гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Наличие коллапса ГБМ хотя бы одного клубочка исключает другие морфологические подтипы ФСГС.

Впервые понятие гломерулярного коллапса было введено Weiss et al. (1986 г.), при описании необычного клинико-морфологического комплекса тяжелого нефротического синдрома, быстро прогрессирующей почечной недостаточности, и гломерулярного коллапса у 6 пациентов негроидной расы [30].

Для коллапсирующего варианта первичного ФСГС характерно быстрое агрессивное течение с развитием почечной недостаточности [8, 28, 29]. Идентифицированы случаи ФСГС с чертами коллапсирующего варианта - как форма нефропатии, ассоциированная с воздействием памидроната у пожилых пациентов [17]. Коллапсирующий ФСГС встречался также у некоторых больных с вирусными инфекциями парвовируса B19 [19] или SV40 [16]. Коллапсирующий вариант ФСГС может также развиваться de novo при нефропатии отторжения трансплантата [20].

Коллапсирующая гломерулопатия - редкая для европейской популяции форма ФСГС. В исследовании когорты жителей Дании среди первичного ФСГС коллапсирующая гломерулопатия составила только 5% [7]. Установлено, что 54-91% больных коллапсирующей гломерулопатией по происхождению - афроамериканцы [1, 23, 27, 28].

#### *Патоморфология*

Коллапсирующий ФСГС представляет собой фатальный морфологический паттерн повреждения. Просвет гломерулярных капилляров облитерирован сморщивающейся и коллапсирующей ГБМ, преимущественно тотально, нежели сегментарно, и обычно без повреждения перихилярных сегментов (рис. 8).

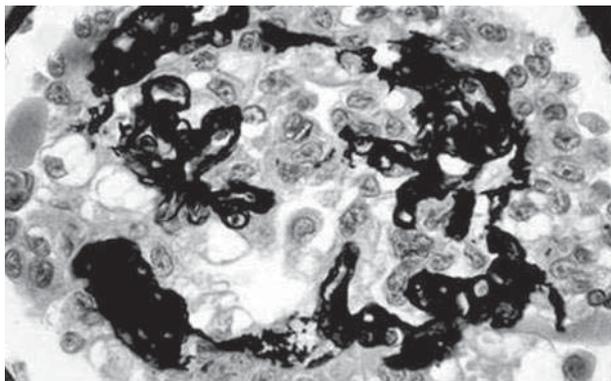


Рис. 8. Коллапсирующая нефропатия. Сегментарная облитерация просвета капилляров, сморщивание и коллапс ГБМ, гипертрофия и гиперплазия подоцитов. Импрегнация серебром по Джонсу. Ув.×400 [4].

Гломерулярный коллапс сопровождается выраженной гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Изредка встречаются двухъядерные формы, митозы. Включение подоцитов в клеточный цикл подтверждается положительной подоцитарной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 (рис. 9). Обилие подоцитов может заполнять мочевое пространство, формируя псевдополулуния, в цитоплазме часто выявляются белковые капельки всасывания (рис. 10).

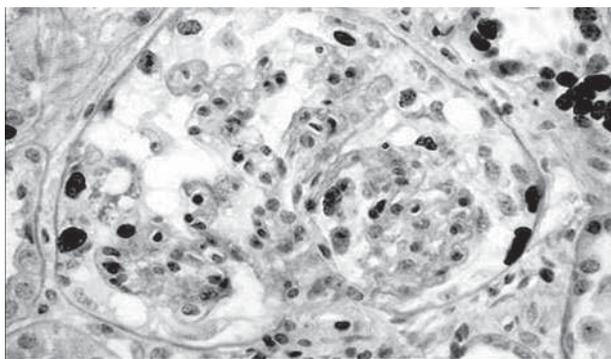


Рис. 9. Коллапсирующая нефропатия. Положительная подоцитарная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в подоцитах. Иммуногистохимическое исследование. Ув.×400 [4].

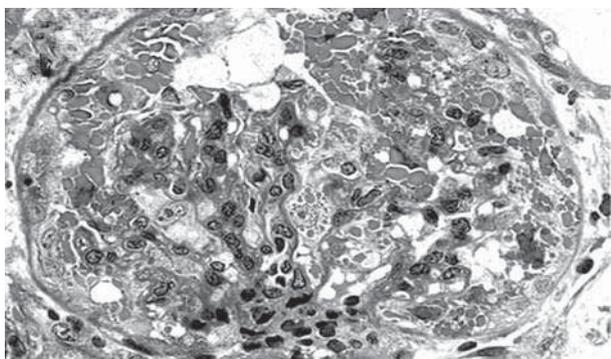


Рис. 10. Коллапсирующая нефропатия. Псевдополулуния в мочевом пространстве. Окраска трихромом по Массону. Ув.×400 [4].

От клеточной формы коллапсирующей ФСГС отличается отсутствием в нем эндокапиллярной гиперклеточности. В коллапсировавших

дольках уменьшено количество гломерулярных эндотелиальных клеток. В отличие от варианта NOS (ФСГС), в коллапсированных клубочках редко встречаются гиалиноз, эндокапиллярные пенистые клетки, адгезии с капсулой Боумена. Мезангиальная гиперклеточность, гломеруломегалия, и артериологиалиноз также нехарактерны.

Важной составляющей этого гистологического подтипа является тубулоинтерстициальное повреждение, которое обычно положительно коррелирует со степенью гломерулярного склероза. В дополнение к тубулярной атрофии, интерстициальному фиброзу, отеку и воспалению, определяются диффузные дегенеративные и регенеративные изменения канальцев. Приблизительно в 40 % случаев встречаются микрокисты канальцев, содержащие белковые цилиндры [29].

Для иммунофлуоресценции характерны сегментарные и тотальные отложения IgM, C3, и, реже, C1 в разрушающихся сегментах. В висцеральных эпителиоцитах часто отмечается окрашивание для IgG, IgA и альбумина подобно окрашиванию белковых капелек всасывания в эпителиоцитах канальцев.

На ультраструктурном уровне в коллапсировавших дольках отмечается сморщивание и незначительное утолщение ГБМ. Подлежащие подоциты - заметно гипертрофированы, с выраженным слиянием отростков. Из-за частого разрушения актинового цитоскелета выявляются клетки с пустой цитоплазмой. В интактных капиллярах также находят выраженное слияние отростков подоцитов. Электронноплотные депозиты не встречаются, за исключением редких маленьких парамезангиальных депозитов, соответствующих мезангиальным отложениям IgM. Кроме ВИЧ-ассоциированной нефропатии, при идиопатическом коллапсирующем ФСГС тубуло-ретикулярные включения не идентифицируются.

Коллапсирующую гломерулопатию необходимо дифференцировать с гломерулонефритом с полулуниями. Проллиферирующим подоцитам при коллапсирующем ФСГС не хватает веретенообразной морфологии и окружающего клетки матрикса, что характерно для пролиферирующих подоцитов истинного полулуния. Для гломерулонефрита с полулуниями также характерны некрозы и разрывы ГБМ в зоне повреждения.

## ДРУГИЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ФСГС

### *S1q нефропатия*

Впервые эту форму ФСГС описали в 1985 г. Jennette и Hipp. S1q нефропатия представляет собой идиопатический нефротический синдром, вызванный гломерулопатией с доминирующими парамезангиальными депозитами S1q (интенсивность не менее 2+ по шка-

ле 0-4+). Большинство исследователей считает C1q нефропатию морфологическим вариантом первичного ФСГС со схожим патогенезом и исходом [14].

#### *Патоморфология*

На световой микроскопии при этой форме встречаются сегментарные изменения, характерные для ФСГС с различной степенью мезангиальной гиперклеточности. Патогномичным признаком являются мезангиальные отложения C1q, обычно в форме запятой, что связано с их парамезангиальной локализацией и расположением над ГБМ. В дополнение к депозитам C1q в большинстве случаев находят отложения IgG, IgM (84,2 %) и C3 (52,6 %), реже - отложения IgA (31,6%) [17]. Электронно-плотные депозиты расположены исключительно в мезангии. Хорошо верифицируется слияние отростков подоцитов разной степени.

#### **ФСГС с диффузной мезангиальной гиперклеточностью**

К первичному ФСГС также относят другую редкую форму – ФСГС с диффузной мезангиальной гиперклеточностью. Чаше данный вариант ФСГС встречается у детей.

Патоморфологическую картину представляют сегментарные повреждения, характерные для ФСГС, причем неповрежденные клубочки демонстрируют диффузную и глобальную мезангиальную гиперклеточность. Отложения IgM, C3 обнаруживают мезангиально и в склерозированных сегментах.

Данный вариант необходимо отличать от гломерулонефритов с фокальным склерозом и мезангиальной пролиферацией (хроническая IgA- нефропатия, люпус-нефрит).

Таким образом, морфология первичных форм ФСГС охватывает целый спектр гистологических вариантов с различным прогнозом и терапевтическими подходами. Точная диагностика вариантов ФСГС осложнена ограниченным количеством материала, необходимого для патоморфологического исследования, и «относительностью» диагностических критериев. Кроме того, на основании только морфологической формы не всегда возможно установить первичность или вторичность ФСГС. Необходимо усовершенствование диагностических критериев гистологических вариантов ФСГС с помощью иммуногистохимического метода исследования и количественного анализа.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Chun M. J. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / M. J. Chun, S. M. Korbet, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // J Am Soc Nephrol. – 2004. – V. 15. – P. 2169–2177.

2. Churg J. Pathology of the nephritic syndrome in children: A report for the International Study of Kidney Disease in Children / J. Churg, R. Habib, R. H. White // Lancet. – 1970. – V. 760. – P. 1299-1302.
3. Corwin H. L. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy / H. L. Corwin, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Am. J. Nephrol. – 1988. – V. 8. – P. 85–89.
4. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // Semin. Nephrol. – 2003. – V. 23. – P. 117–134.
5. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // Kidney Int. – 1994. – V. 46. – P. 1223-1241.
6. D'Agati V.D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Bruijn, J. C. Jennette // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – V. 43. – P. 368-82.
7. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population – epidemiology and outcome / J. K. Deegens, E. J. Steenberg, G. F. Borm and J. F. Wetzels // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – V. 23. – P. 186-92.
8. Detwiler R. Collapsing glomerulopathy: a clinical and pathologic distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis / R. Detwiler, R. Falk, S. Hogan, J. Jennette // Kidney Int. – 1994. – V. 45. – P. 1416-1424.
9. Fahr T. Pathologische anatomie des morbus brightii. In: Henke F, Lubarsch O, eds / T. Fahr // Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. – 1925. – V. 6. – P. 156.
10. Hayslett J. P. Progression of “lipoid nephrosis” to renal insufficiency / J. P. Hayslett, L. S. Krassner, K. G. Bensch et al. // N. Engl. J. Med. – 1969. – V. 281. – P. 181-187.
11. Heptinstall R. H. Nephrotic syndrome, in Pathology of the Kidney / R. H. Heptinstall – Boston : Little, Brown and Co., 1966. – P. 355-396.
12. Howie A. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of focal segmental glomerular abnormality / A. Howie, D. Brewer // J. Pathol. – 1984. – V. 142. – P. 205–220.
13. Hupples W. The glomerular tip lesion: A distinct entity or not? / W. Hupples, R. J. Hene, C. J. Kooiker // J. Pathol. – 1988. – V. 154. – P. 187-190.
14. Jennette J. C. Clinical and pathologic features of C1q nephropathy / J. C. Jennette, A. S. Wilkman, S.L. Hogan et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – V. 4. – P. 681.
15. Kambham N. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic / N. Kambham, G. S. Markowitz, A. M. Valeri et al. // Kidney Int. – 2001. – V. 59. – P. 1498–1509.
16. Li R-M. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease / R-M. Li, M. H. Branton, S. Tanawattanacharoen et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – P. 2320-2330.
17. Markowitz G. S. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following high dose pamidronate / G.S. Markowitz, G. B. Appel, P. L. Fine et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – V. 12. – P. 1164-1172.
18. Mc Govern V. J. Persistent nephrotic syndrome: A renal biopsy study / V. J. Mc Govern // Australas Int. Med. – 1964. – V. 13. – P. 306.

19. Moudgil A. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy / A. Moudgil, C. C. Nast, A. Bagga et al. // *Kidney Int.* – 2001. – V. 59. – P. 2126-2133.
20. Nadasdy T. Zonal distribution of glomerular collapse in renal allografts: possible role of vascular changes / T. Nadasdy, C. Allen, M. S. Zand // *Hum. Pathol.* – 2002. – V. 33. – P. 437-441.
21. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: Cellular variant and beyond / R. Nair // *Kidney Int.* – 2006. – V. 70. – P. 1676-1678.
22. Rich A. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis / A. Rich // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* – 1957. – V. 100. – P. 173-186.
23. Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion / M. Schwartz, J. Evans, R. Bain, S. Korbet // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – V. 10. – P. 1900-1907.
24. Schwartz M. M. Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion / M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *Kidney Int.* – 1985. – V. 28. – P. 968-974.
25. Smith S. M. Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys / S. M. Smith, W. E. Hoy, L. Cobb // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1989. – V. 113. – P. 1253-1256.
26. Stokes M. B. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease / focal segmental glomerulosclerosis spectrum / M. B. Stokes, G. S. Markowitz, J. Lin, A. M. Valeri, V. D. D'Agati // *Kidney Int.* – 2004. – V. 65. – P. 1690-1702.
27. Stokes M. B. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features / M. B. Stokes, A. M. Valeri, G. S. Markowitz, V. D. D'Agati // *Kidney Int.* – 2006. – V. 70. – P. 1783-1792.
28. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. // *Kidney Int.* – 2006. – V. 69. – P. 920-926.
29. Valeri A. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study / A. Valeri, L. Barisoni, G. B. Appel et al. // *Kidney Int.* – 1996. – V. 50. – P. 1734-1746.
30. Weiss M. A. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse." A new clinico-pathologic entity? / M. A. Weiss, E. Daquioag, E. G. Margolin et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1986. – V. 7. – P. 20-28.

Надійшла до редакції 12.05.10

Прийнята до друку 25.03.11