

## Патогенетические и морфологические особенности отдельных форм первичного гломерулонефрита

Л.И. Бондарева, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

## Pathogenetic and morphological features in certain types of primary glomerulonephritis

L.I. Bondareva, L.R. Vykhristenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

Почка, как орган, довольно часто является мишенью дисрегуляции иммунной системы в контексте первичного или системного заболевания. Гломерулонефрит (ГН) является наиболее распространенным клиническим и патологическим проявлением этого процесса. В настоящее время не выработано единого взгляда на классификацию ГН. Однако изучение и распознавание патофизиологических механизмов ГН позволило определить иммунологические особенности, биомаркеры и генетические аспекты заболевания. В обзоре мы актуализируем современные представления о генетических факторах, этиологии, иммунопатогенезе первичного ГН, о разнообразии повреждения каждого из компонентов фильтрационного барьера клубочка, включая эндотелий гломерулярных капилляров, клубочковую базальную мембрану и подоциты. Уделено особое внимание патогенезу различных морфологических форм первичного ГН, диагностическим и прогностическим биомаркерам заболевания (маркеры крови, мочи, гистопатологические и генетические маркеры).

### Ключевые слова

Первичный хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, патогенез.

В последние десятилетия достигнут прогресс в понимании патогенетических основ возникновения и прогрессирования ГН. В результате произошли существенные изменения в гистологической и патогенетической классификациях

### Summary

The kidney, as an organ, quite often appears as the target of immune system dysregulation in the context of a primary or systemic disease. Glomerulonephritis (GN) is the most common clinical and pathological manifestation of this process. Currently, there is no unified view on the classification of GN. However, the study and recognition of the pathophysiological mechanisms of GN made it possible to determine the immunological features, biomarkers and genetic aspects of the disease. In the review, we update modern ideas about the genetic factors, etiology, immunopathogenesis of primary GN, and the variety of damage to each of the components of the glomerular filtration barrier, including the endothelium of glomerular capillaries, glomerular basement membrane and podocytes. Special attention is paid to the pathogenesis of various morphological forms of primary GN, diagnostic and prognostic biomarkers of the disease (markers of blood, urine, histopathological and genetic markers).

### Keywords

Primary chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, mesangioproliferative glomerulonephritis, IgA-nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, disease of minimal changes, focal segmental glomerulonephritis, membranous nephropathy, pathogenesis.

болезни, определены клинические прогностические факторы течения ГН и биологические маркеры, разработаны терапевтические подходы к лечению отдельных форм ГН. Заболевание является гетерогенным, со сложным патогене-

незом. Ведущая роль в развитии первичного ГН принадлежит системе врожденного (Толл-рецепторы, макрофаги, мезангиальные клетки, дендритные клетки, естественные киллеры, система комплемента, цитокины) и приобретенного иммунитета (Т-лимфоциты хелперы 1 типа (Th1), Th2, Th17, Т-регуляторные лимфоциты, В-лимфоциты), дисбаланс в работе которых приводит к развитию аутоагрессии и иммунного воспаления в ткани почек. ГН опосредован также неиммунными механизмами – гемодинамическими, метаболическими, коагуляционными нарушениями в почках.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) представляет собой группу заболеваний со сходным иммуновоспалительным патогенезом, манифестирующим первичным поражением клубочков с последующим вовлечением канальцев и интерстиция обеих почек в патологический процесс. Первичный ХГН – одна из ведущих причин развития хронической болезни почек. Заболевание зачастую имеет прогрессирующее течение, в результате чего развивается некроз почечных клубочков, рубцевание и уплотнение почечной ткани, замещение ее соединительной тканью, формированием тубулоинтерстициального склероза. Несмотря на то, что долгое время почки сохраняют свою функциональную способность, болезнь неуклонно прогрессирует и неизбежно приводит к терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). По данным регистров многих стран ХГН занимает 3-е место среди причин начала хронического диализа [1].

Выделяют отдельные нозологии ХГН, патогенез, клинические проявления и прогноз которых имеют некоторые особенности. В статье представлен краткий обзор современного понимания этиологии, патогенеза и морфологии первичного ХГН, изучение которого является основой для определения специфических диагностических и прогностических биомаркеров и выбора персонализированной терапии.

### **Этиологические аспекты первичного ГН**

Выделяют первичные и вторичные гломерулопатии, доля которых составляет 54–69% и 14–16% соответственно [2]. При первичных гломерулопатиях происходит идиопатическое поражение клубочков. Причиной развития вторичных гломерулопатий являются аутоиммунные заболевания, инфекции (вирусный гепатит В, С,) новообразования, лейкозы, инфекционный эндокардит, токсическое воздействие лекарственных средств, солей тяжелых металлов и др. Также

выделяют группу наследственных поражений почек (болезнь тонких базальных мембран, болезнь Фабри, синдром Альпорта) [3].

Развитие острого ГН связано, как правило, с нефритогенными штаммами бета-гемолитического стрептококка группы А, изредка вызывается бета-гемолитическим стрептококком группы С (*Streptococcus zooepidemicus*), другими бактериями (стафилококк, пневмококк), вирусами, простейшими, ядами, аллергенами (пищевые продукты, вакцины, лекарственные средства). Основная группа заболевших острым постинфекционным ГН – это дети в возрасте от 5 до 12 лет, однако, увеличилось количество случаев болезни в пожилом возрасте. Женщины болеют в 2 раза реже мужчин [2].

Хроническая форма ГН в 10–20% случаев может возникать как осложнение острого гломерулонефрита [4]. Чаще первично-хронический ГН возникает без предварительного острого периода, при этом его ведущие этиологические факторы остаются неопределенными. Возникновение первичного ГН связывают с воздействием внешних факторов, к числу которых относят неблагоприятный радиационный фон, химическое загрязнение, антигенную нагрузку (перенесенные инфекции, контакты с аллергенами, прием лекарственных средств), переохлаждение, употребление алкоголя и др.

Заболеваемость некоторыми формами ХГН сопряжена с генетической предрасположенностью. Довольно много молекулярно-генетических исследований посвящены поиску ассоциаций полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с данным заболеванием [5]. Ангиотензин-превращающий фермент играет значительную роль в регулировании баланса электролитов и артериального давления, способствуя расщеплению неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II. Под влиянием ангиотензина II происходит сокращение гладкой мускулатуры артерий и стимулируется секреция альдостерона корой надпочечников. В этих процессах участвуют рецепторы 1 ангиотензина II (AT1R), при стимуляции которых изменяется вазоконстрикция и реабсорбция Na почками.

Выявлена связь между увеличением частоты генотипа DD (маркер гена ангиотензинпревращающего фермента) и стремительным угнетением функции почек у пациентов с ХПН. Показано, что основным фактором развития изолированного нефротического синдрома с гематурией и стероидрезистентного нефротического синдрома является генотип 1166AC AT1R. Установлена

его связь с непролиферативным и пролиферативным ХГН. Этот генотип чаще встречался у пациентов с интерстициальным нефритом, напротив, укорочение среднего времени развития заболевания до терминальной стадии ХПН чаще встречалось у пациентов, имеющих аллель 1166С [6]. Обнаружены мутации генов, кодирующих синтез белков альтернативного пути комплемента при первичном мезангиокапиллярном ГН (МКГН), С3-гломерулопатиях, мезангиопролиферативном ГН (МезГН), наследственные дефекты галактозилирования иммуноглобулина (Ig) А при IgA-нефропатии, генетические мутации подоцитарных структурных белков при болезни минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарном ГН (ФСГН). Более подробная информация о генетических факторах представлена при описании отдельных форм первичного ГН.

### **Иммунопатогенез некоторых форм первичного хронического гломерулонефрита**

#### **Мезангиопролиферативный гломерулонефрит**

Самой распространенной формой первичного ХГН является МезГН. Она характеризуется отложением депозитов IgA, IgG и IgM в мезангиальном пространстве почечной ткани. Наиболее распространен МезГН с отложением в почечном биоптате депозитов IgA – IgA-нефропатия (IgАН) или болезнь Берже.

IgАН при световой микроскопии характеризуется очаговой или диффузной мезангиальной пролиферацией с расширением внеклеточного матрикса. Обнаруживается разной выраженности интра- или экстракапиллярная пролиферация, сегментарный некроз капилляров клубочка и формирование полулуний. На поздних стадиях заболевания встречается образование ангиосклероза, интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Иммунофлюоресцентное исследование (ИФ) способно выявить присутствие депозитов IgA (нередко в сочетании с IgG и/или IgM), депозиты С3, реже С4 в стенках капилляров и в мезангии. Электронная микроскопия демонстрирует отложения в стенках капилляров клубочков и мезангии диффузных гранулярных депозитов IgA часто в сочетании с IgG и С3 депозитами [10].

Патогенез МезГН до конца остается неизученным. В развитии заболевания участвуют генетические и эпигенетические факторы, связанные с микробиотой кишечника и лимфоидной тканью слизистых оболочек, преимущественно желудочно-кишечного тракта [10, 11]. Ведущими являются мутации в генах, кодиру-

ющих гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-3-β-галактозилтрансферазу (C1GalT1) – фермент, участвующий в посттрансляционном галактозилировании циркулирующих лимфоцитов [10, 12]. Полагают, что мутации в генах регуляторных белков комплемента CFHR1-1 и CFHR1-3 (complement factor H related protein -1, -3) играют защитную роль. При отсутствии этих белков повышается активность фактора комплемента Н (способствует расщеплению С3-конвертазы и С3b) с более эффективным ингибированием альтернативного пути активации комплемента и, соответственно, снижением продукции С3а [13].

Пусковым фактором в развитии МезГН является «патогенный» IgA. У 70–80% пациентов с IgАН выявляется дефект галактозилирования сывороточного IgA1. Такие агалактозилированные O-гликаны представляют аутоантигены. В ответ на них формируются антигликановые антитела класса IgG. Сформированные иммунные комплексы (ИК) обладают повышенным сродством к клеткам мезангиума гломерулы. У 15–20% пациентов мезангиальные отложения содержат секреторный IgA1. Взаимодействие IgA1-депозитов с мезангиальными клетками приводит к разрастанию мезангиального матрикса и активации лектинового пути системы комплемента.

При IgАН выделяют 3 этапа развития повреждения почек [14]:

- 1) расположение IgA в мезангиуме почечного клубочка. На данном этапе продуцируется «патогенный» IgA, который способствует формированию ИК с повышенной аффинностью к мезангиальным клеткам почечных клубочков, вследствие чего могут формироваться депозиты IgA в мезангиуме;
- 2) усиление продукции мезангиального матрикса вследствие развития повреждения мезангиума IgA1-содержащими комплексами за счет вовлечения компонентов системы комплемента;
- 3) увеличение почечного повреждения, как ответная реакция на кумуляцию ИК в мезангиальном пространстве почечных клубочков.

В механизме регуляции синтеза IgA1 участвуют располагающиеся на поверхности В-лимфоцитов Толл-подобные рецепторы (toll-like receptor – TLR), которые могут распознавать микробные антигены (ДНК, РНК, бактериальный липополисахарид) в случаях их проникновения через слизистые оболочки мочеполовой системы, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Наиболее изученными являются TLR4, TLR9 и TLR10. При активации TLR9 происходит T-независимое стимулирование расположенных

в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта В-лимфоцитов. Это способствует секреции «патогенного» гипогалактозилированного IgA1 (Gd-IgA1 – Galactose-deficient IgA1) в мезангиальном пространстве [15]. Количественные и структурные изменения Gd-IgA1 играют ключевую роль в развитии заболевания из-за функциональных аномалий двух рецепторов IgA: FcαRI (CD89), экспрессируемого миелоидными клетками крови, и рецептора трансферрина (CD71) на мезангиальных клетках. На нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах/моноцитах, дендритных и купферовских клетках экспрессируется имеющий максимальное сродство к полимерным молекулам IgA специфический рецептор трансмембранный гликопротеин CD89 (FcαRI) [16]. Его активация вызывает каскад воспалительных реакций, таргетированных на элиминацию комплекса антиген-антитело. Аномальный Gd-IgA1 индуцирует «слушивание» CD89 с миелоидных клеток и высвобождение растворимого CD89, который участвует в образовании циркулирующих комплексов IgA1. Эти комплексы связываются с CD71, который сверх экспрессируется на мезангиальных клетках у пациентов с IgАН вместе со сшивающим ферментом транслугуминазой 2, что позволяет формировать патогенный комплекс IgA *in situ* и активировать мезангиальные клетки. Депонирование комплекса IgA1+растворимый CD89 является триггером локальной воспалительной реакции в мезангиуме нефрона [16, 17].

В результате связи с рецепторами на мезангиальных клетках ИК (содержат абберантный IgA1) увеличивается продукция составляющих экстрацеллюлярного матрикса, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β и интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-10, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и продукции специфических рецепторов к IgA1 [18]. ФНО-α занимает ведущее место среди цитокинов, т.к. стимулирует адгезию лимфоцитов и моноцитов к клеткам мезангия *in vitro*, приводя к экспрессии хемокинов – молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) и ICAM-2. Высокий сывороточный уровень ФНО-α может приводить к повышению гломерулярной экспрессии ICAM-1. Активация макрофагального антигена 1 (MAC-1) и ICAM на поверхности эндотелия капилляров приводит к трансэндотелиальной миграции моноцитов и лимфоцитов в клубочек. При этом наблюдается клеточная пролиферация, бесконтрольная лейкоцитарная инфильтрация, накапливаются элементы внеклеточного матрикса и формируются

интерстициальный и гломерулярный фиброз, что определяет прогноз развития IgАН [19, 20]. Произведенный активированными мезангиальными клетками почечных клубочков трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β), способствует накоплению внеклеточного матрикса увеличивая объем синтеза матриксных протеинов (коллаген, фибронектин, протеогликаны) и торможения их деградации.

При повреждении эпителия проксимальных канальцев и подоцитов клинически наблюдается нарастание уровня белка в моче, снижение скорости фильтрации через клубочек и нарастание артериального давления, морфологически – сегментарный склероз и тубулоинтерстициальный фиброз из-за непосредственного воздействия ИК на мезангиальную ткань и повышение активности провоспалительных и профибротических медиаторов [20].

Таким образом, современное представление о МезГН подразумевает вовлечение в образование ИК четырех ключевых молекул: дефицитного по галактозе IgA1, недефицитного по галактозе IgA1, растворимого CD89 (FcαRI) и рецептора мезангиального IgA (рецептор трансферрина CD71). Обнаружена их корреляция с прогрессированием заболевания и рецидивом после трансплантации. Уровень Gd-IgA1 в сыворотке крови, как и наличие антигликановых антител, направленных против шарнирной области Gd-IgA1, представляют собой наиболее перспективные биомаркеры-кандидаты для оценки активности IgАН [21]. Также особый интерес представляет определение плазменной концентрации нового биомаркера – растворимой изоформы белка sST2 (soluble isoforms suppression of tumorigenicity 2), который производится клетками эндотелиальной ткани и относится к членам семейства рецепторов ИЛ-1. Лигандом sST2 является ИЛ-33, при взаимодействии с которым происходит усиление провоспалительного эффекта. Имеются данные, что в развитии патологического процесса IgАН имеют значение уровни sST2 и ИЛ-10, первый из которых снижается после лечения [22].

#### Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Мезангиокапиллярный, или мембранопротрофиеративный, или дольчатый гломерулонефрит является иммунокомплексным и представляется отложением С3 комплемента.

Может возникать как первично (идиопатический), так и вторично на фоне аутоиммунных заболеваний, моноклональных гаммапатий, инфекций (гепатит В или С). Идиопатическая

форма встречается редко. Заболевание возникает с равной частотой у мужчин и женщин. По некоторым данным МКГН составляет около 30% случаев первичного нефротического синдрома у взрослых и является третьей или четвертой причиной развития терминальной ХПН [23].

МКГН включает группу гломерулопатий, различающуюся ультраструктурными и иммуногистохимическими изменениями почечной паренхимы.

Пролиферативный процесс мезангиальных клеток и выраженное диффузное утолщение стенок клубочковых капилляров в расширенном в объёме мезангиальном матриксе являются основными признаками МКГН при световой микроскопии. При этом формируется картина дольчатости клубочка, утолщения базальной мембраны и выраженное уменьшение просвета капилляров, что придает двойственность (вид «трамвайной дорожки») при окрашивании гломерулярной базальной мембраны (ГБМ).

При ИФ видны как IgG, так и компонент комплемента C3, а иногда и IgM (например, МКГН, связанный с гепатитом C) или паттерн «полного дома» – IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4 и легкие цепи каппа и лямбда (при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, онкологических заболеваниях).

В зависимости от расположения электронно-плотных отложений выделяют три основных типа МКГН: тип I – выявляются субэндотелиальные и мезангиальные депозиты; тип II или «болезнь плотных депозитов» – обнаруживаются электронно-плотные отложения внутри клубочковой базальной мембраны, могут присутствовать и мезангиальные депозиты; тип III – кроме субэндотелиальных обнаруживаются субэпителиальные депозиты в сочетании с внутримембранозными отложениями [24].

Выявлено разнообразие отложений C3 при МПГН. При МПГН типа I, как правило, обнаруживаются зернистые или бахромчатые структуры паттернов IgG и C3 вдоль капиллярных петель. При болезни плотных депозитов (тип II) чаще всего выявляют изолированные или доминирующее отложения C3 с линейными или гранулированными образцами в мезангии и в капиллярных петлях, может наблюдаться сегментарное отложение Ig. При МКГН типа III обычно выявляют гранулярные отложения IgG и C3, доминирующим является отложение C3 с или без IgG. Показано изолированное отложение C3 в 8% случаев МКГН типа I и в 10,4% случаев МКГН типа III [25]. Эта подклассификация, ос-

нованная на определении депозитов с помощью электронной микроскопии и ИФ, демонстрирует различные патогенные механизмы, лежащие в основе некоторых случаев МКГН, связанных с дерегуляцией альтернативного пути комплемента.

I и III типы МКГН относятся к первично хроническим формам ГН, этиология которых неизвестна, а патогенез имеет сходство. Циркулирующие ИК, которые образовались в крови или *in situ* в результате инфекции, аутоиммунных процессов или других причин накапливаются в гломерулах в зависимости от размера, при крупном размере – мезангиально, при среднем размере – субэндотелиально, при мелком размере – субэпителиально. С последующим вовлечением системы комплемента по классическому пути. Образовавшиеся в результате каскадной активации комплемента фрагменты C3a и C5a, функционируя хемотаксически, привлекают ИК, макрофаги и нейтрофилы из потока циркулирующей крови. Они участвуют в образовании экссудативно-воспалительной реакции в гломерулах посредством секреции провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов. При повреждении мембраноатакующим комплексом эндотелиоцитов и мезангиоцитов клубочка, запускается выработка провоспалительных цитокинов, избыточная пролиферация и синтез основного вещества (базальные мембраны и мезангиальный матрикс), продукция ТФР- $\beta$ 1. Как следствие формируется удвоение базальных мембран, разрастание мезангиального матрикса и мезангиоцитов с лобулизацией гломерулы, появляются участки склероза (интерстиций, клубочки) – это морфологические признаки МКГН [25]. Клетки мезангия активно разрастаются под влиянием цитокинов, к которым относится тромбоспондин, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста и др. Пролиферация мезангия и поражение мембраны клубочков – это главные звенья патогенетического процесса МКГН ведущие к развитию нефритического и нефротического синдромов.

В развитии МКГН можно выделить два основных варианта: опосредованный иммуноглобулинами – выявляется свечение Ig и комплемента, или опосредованный комплементом – моносвечение компонента комплемента C3 в отсутствие или при минимальном свечении Ig. Современная иммунопатогенетическая классификация базируется на идентификации этих механизмов [26]. Первый вариант – классические иммунокомплексные МКГН (типы I и III). Второй вариант – группа C3-гломерулопатий (или C3-нефропатии), включает C3-гломерулонефрит

(СЗ-ГН) и болезнь плотных депозитов, которые различаются только лишь при электронно-микроскопическом исследовании. Характерной чертой болезни плотных депозитов являются лентовидные высокоэлектронноплотные депозиты, накопление которых можно увидеть чаще в толще клубочковой базальной мембраны, реже в мезангиальном пространстве. СЗ-ГН имеет отличительной особенностью отложения компонента субэндотелиально, субэпителиально, в мезангиуме и интрамембранозно.

Активация альтернативного пути комплемента, инициируемая спонтанным гидролизом С3 [27, 28], играет решающее значение в патогенезе СЗ-ГН. К факторам регуляции комплемента относят факторы комплемента Н, I и В, а также белки, связанные с фактором комплемента Н и мембранный кофакторный белок. Дисфункция факторов регуляции комплемента (аутоантитела к С3-конвертазе, факторам Н, I и В) способствует амплификации С3b, что приводит к усиленной активации альтернативного пути комплемента [29].

СЗ-гломерулопатия отнесена к редким патологиям, т.к. недостаточно изучена по причине малой распространенности и до настоящего времени не существует её специфических диагностических маркеров. Диагноз выставляется на основании морфологического исследования почечного биоптата, включающего ИФ, светооптическую и электронную микроскопию [30, 31].

#### Болезнь минимальных изменений

БМИ – это непролиферативный вариант гломерулопатий, детерминированный иммунным или неиммунным повреждением подоцитов (подоцитопатия). Главным образом диагностируется при ультраструктурном анализе.

БМИ составляет свыше 80% нефротического синдрома у детей раннего возраста, чаще встречается у мальчиков. Не исключены семейные формы заболевания, которые обусловлены генными мутациями структурных подоцитарных белков. У взрослых БМИ встречается реже и составляет около 10–15% случаев нефротического синдрома [2].

Этиологические факторы заболевания различны. БМИ могут спровоцировать аллергические реакции (укусы пчелы, белок коровьего молока, домашняя пыль и др.); прием лекарственных средств (антибактериальные и нестероидные противовоспалительные средства, препараты лития, золота); злокачественные заболевания (рак толстого кишечника, болезнь Ходжкина, неход-

ждинская лимфома и др.), вирусная инфекция, сахарный диабет, вакцинация.

При световой микроскопии БМИ нет значительной пролиферации клеток гломерул, клубочковой инфильтрации иммунокомпетентными клетками и иммунными отложениями. Так же не наблюдается изменений в базальной мембране и тубулоинтерстиции, присущих другим гломерулярным заболеваниям. Электронная микроскопия обнаруживает диффузное сглаживание и потерю висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов), с перестройкой ГБМ и процессами пролиферации в клубочках. ИФ, как правило, отрицательная или показывает низкие уровни С3 и IgM [32].

Подоциты – высокоспециализированные постмитотические клетки с многообразными функциями: сохранение фильтрационного барьера и нормальной структуры клубочка, ремоделирование ГБМ, осуществление эндоцитоза фильтруемых белков, противодействие внутрикапиллярному гидростатическому давлению.

Изменение клеточной структуры подоцита может произойти на любом уровне: повреждение транскрипционных факторов в ядре; нарушение продукции энергии митохондриями в цитоплазме; изменение внутриклеточного Са<sup>+</sup>-гомеостаза или aberrантной лизосомальной активности; аномалии белков, находящихся на люминальной (обращенной к мочевому пространству) или аблюминальной (обращенной к ГБМ) поверхности клеточных мембран; аномалии белков, входящих в состав комплекса щелевой диафрагмы.

Повреждение подоцитов может быть обусловлено генетически или развивается при воздействии внешних факторов. При БМИ подоциты могут подвергнуться стиранию с реорганизацией их цитоскелета и разрушением щелевой диафрагмы. Происходит дисфункция цитоплазматических белков. Фосфолипаза Сe1 (PLCe1), являющаяся сигнальным белком, стимулирует протеинкиназу С и усиливает кальциевую сигнализацию. Недостаток PLCe1 связан со снижением функции нефрина и подоцина [32]. Именно повреждение подоцита определяет дальнейшее формирование нефротического синдрома. Обострения БМИ с течением времени могут переходить в форму фокально-сегментарного гломерулосклероза. В своем развитии, являясь подоцитопатиями, эти две формы очень близки по молекулярному механизму развития и могут накладываться одна на другую. До настоящего времени их связь не выяснена. Анализ определенных генетических особенностей помог бы

в определении варианта данной гломерулопатии. Значение оксидантов, цитокинов Th2, Th17, CD80, CD40 / CD40L, фактор некроза опухоли, uPA / suPAR (soluble urokinase – type plasminogen activator receptor) ещё ждут своего подтверждения, как влияющие на развитие генетически детерминированного заболевания [32].

#### Фокально-сегментарный гломерулонефрит

ФСГН – одна из форм ГН, которая характеризуется следующими изменениями: гиалиноз, мезангиальный склероз, облитерация капилляров, наличие пенистых клеток и адгезии между гломерулярным пучком и капсулой Боумена.

В структуре нефротического синдрома доля ФСГН составляет до 20% у детей и до 35% случаев у взрослого населения. Мужчины составляют 60% больных ФСГН [2].

При световой микроскопии можно обнаружить накопление гиалиновых масс с последующим склерозированием юкстагломерулярной зоны клубочка почки. Процесс развивается в одной или нескольких долях клубочка с образованием гиалиноза, прогрессируют склеротические изменения. Результатом этого служит запустевание клубочков. Ножковые отростки подоцитов набухают и при электронной микроскопии видны закрытые щелевые пространства. Подоциты содержат в себе много органелл и укрупнены в размерах.

Дисфункция подоцитов занимает основное место в развитии ФСГН [33]. Эти клетки являются высокодифференцированными и специализированными, имеют сложную цитоархитектуру. Обертываясь вокруг гломерулярных капилляров, подоциты являются главным компонентом клубочкового фильтрационного барьера. Изучение генетического материала человека продемонстрировало, что ФСГН является подоцитопатией с более 20 генными мутациями подоцитов, участвующих в патогенезе заболевания [34]. Основные белки подоцитов распределяются на сигнальные белки и подоцит-ассоциированные молекулы щелевой диафрагмы, компоненты цитоскелета подоцита, белки гломерулярной базальной мембраны, белки ядерные, лизосомальные, митохондриальные.

Подоцин – представитель семейства белков стоматина. Он кодируется расположенным на 1q25-q31-хромосоме геном NPHS2, сцеплен со слоем липидов и обеспечивает должную функцию фильтрационного барьера. COOH – конечный домен подоцина связывается с NPH-1 – белком подоцитарной щелевой мембраны.

Мутированный подоцин при встраивании в плазматическую мембрану нефрина способен вызывать повреждения, что сравнимо с отсутствием нефрина в щелевой мембране.

CD2-ассоциированный белок (CD2AP) объединяется с нефрином и подоцином. Первично CD2AP экспрессируется в клубочках подоцитов и фиксирует нефрин к цитоскелету. Данный белок необходим для нормального функционирования щелевой диафрагмы. Отсутствие клубочковой экспрессии CD2AP способствует увеличению количества мезангиальных клеток с осаждением внеклеточного матрикса и развитию гломеруло-склероза. Было показано, что нефрин и CD2AP коммуницируют с регуляторной субъединицей p85 фосфоинозитид-3-ОHкиназы (PI3K) и вместе с подоцином индуцируют в подоцитах PI3K-зависимый сигнал [34]. Подоциты, лишённые CD2AP, становятся чувствительны к апоптозу, что ведет к их гибели *in vitro*.

Транспортный рецептор белка катионного канала 6 (transport receptor protein channel, TRPC6) опосредует через гормональную стимуляцию фосфолипазы C поступление кальция, дальнейшее расщепление фосфатидилинозитидов и образование диацилглицерола, который напрямую активизирует TRPC6. В почках TRPC6 выявляется по ходу гломерул и собирательного канальца. Рецептор взаимодействует с подоцином, встроенным в подоцитарный сигнальный комплекс. Описывается шесть мутаций TRPC6 (E897K, K874, P112Q, N143S, R895C и S270T) и человеческие генные мутации TRPC6 (A404V, H218L, G757D, G109S, L395A, L780P, M132T, N125S, N110H, P15S, Q889K, R175Q, R360H, R895L). При функциональном изучении мутантных к ДНК TRPC6 выявлена гибель подоцитов и развитие ФСГН, связанные с увеличением поступления кальция в подоциты [35].

Протеинурия развивается вследствие структурного повреждения, сглаживания ножек, слияния фильтрационных щелей и дезорганизации актинового цитоскелета подоцитов. Нарастает процесс формирования очагов фиброза, т.к. травмированные подоциты обретают свойства фибробластов и принимают участие в синтезе экстрацеллюлярного матрикса. При дальнейшем влиянии повреждающего агента стартуют процессы гибели подоцита, теряется связь с базальной мембраной клубочка, происходит его смещение в мочевое пространство. Базальная мембрана, лишённая покрывающего слоя, обладает высокой адгезией и образует синехии с капсулой Боумена. Завершением этого процесса

является развитие фиброза. Фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция в зонах фокально-сегментарного склероза. Итогом является формирование глобального гломерулярного склероза и фиброза интерстиция.

Кардиотропиноподобный цитокин 1 (из семейства ИЛ-6), растворимый рецептор к урокиназе и гемопексин признаются факторами-кандидатами проницаемости. Их активность зависит от равновесия между расходом их ингибиторов с мочой (предположительно липопротеидов высокой плотности) и образованием этих факторов (нарушается в результате Т-клеточной дисрегуляции). Белки щелевидной диафрагмы (NEPH-1, CD2AP, нефрин, подоцин, транспортный рецептор белка катиона 6 и др.), которые участвуют в сохранении архитектоники и избирательности клубочкового фильтра, могут являться мишенью вышеперечисленных факторов проницаемости [4]. Из-за неэффективной или патологической подачи сигналов через нефрин-подоциновый комплекс происходит нарушение функции подоцитов и протеинурия.

По недавним данным растворимый рецептор урокиназы плазминогенового типа – suPAR (soluble urokinase – type plasminogen activator receptor) является новым предполагаемым фактором проницаемости, участвующем в патогенезе ФСГН. Данный рецептор может действовать, связываясь с интегрином  $\beta 3$  подоцитов – одним из основных белков, которые прикрепляют подоциты к ГБМ. Такое взаимодействие вызывает структурные нарушения в подоцитах, изменяя проницаемость клубочковой фильтрационной мембраны [36]. Однако точный источник циркулирующего suPAR и специфические триггеры его синтеза до сих пор неизвестны.

### Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) – гломерулярное иммуноопосредованное поражение почек, для которого свойственно диффузное утолщение гломерулярной базальной мембраны и изменение ее архитектоники в результате субэпителиального и интрамембранозного отложения ИК и накопления матриксного материала, вырабатываемого поврежденными подоцитами. Характерно либо отсутствие, либо минимальная пролиферация клеток. МН составляет 20–37% от всех морфологических вариантов первичного ГН у взрослых и 1–7% у детей. Наиболее часто первичная МН наблюдается среди взрослых 30–50 лет, при этом больше болеют мужчины (2,2:1), у которых МН протекает тяжелее. МН чаще других

вариантов является причиной развития нефротического синдрома и составляет 20–40% случаев у взрослых, 2% у детей [37].

Для МН характерна следующая гистопатологическая картина. Определяется утолщение ГБМ, что связано с иммунными отложениями. На ранней стадии может присутствовать более жесткая капиллярная стенка, которая не имеет окружающей реакции ГБМ (шипов). Т. к. отложения Ig не окрашиваются серебром, картина приобретает вид кружевного расщепления ГБМ. В конечном итоге отложения реабсорбируются, развивается сегментарный склероз, канальцевая атрофия и фиброз интерстиция. Обнаружения полулуний бывают очень редкими и должны вызывать предположение о развитии системной красной волчанки (класс V волчаночного нефрита) или анти-ГБМ нефрита. При ИФ фигурируют диффузные и гранулярные субэпителиальные отложения IgG, реже – C3 отложения вдоль стенки капилляра. При электронной микроскопии определяются отложения, которые соответствуют стадии заболевания, с переменной окружающей реакцией ГБМ.

Заболевание имеет иммунокомплексный механизм развития. In situ формируются ИК из связанного с подоцитами антигена и IgG-аутоантител (преимущественно IgG4). Вследствие стимуляции реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов путем прямого цитопатического действия мембраноатакующий комплекс вызывает сублетальное повреждение подоцитов, а также реорганизацию активного цитоскелета и диссоциацию белков щелевидной диафрагмы. В результате этого увеличивается проницаемость капиллярной стенки клубочка почки и развивается протеинурия [38]. Исследования взрослых показали, что природа антител, которые нацелены на домены CTLD1 и CTLD7 гликопротеина рецептора фосфолипазы 2 (phospholipase A2 receptor, PLA2R1) влияет на тяжесть заболевания. Трансмембранный рецептор фосфолипазы A2 M-типа высоко экспрессируется в клубочковых подоцитах как целевой антиген подоцитов, который запускает антительный ответ при мембранозной нефропатии. Показано повышение уровня антител против PLA2R, в первую очередь подкласса IgG4, примерно у 60–70% пациентов с первичной МН, продемонстрирована четкая корреляция между титрами антител, клинической активностью заболевания и ответом на лечение. Антитела против PLA2R обнаруживаются у пожилых пациентов с более тяжелой протеинурией, редкой спонтанной ремиссией



и более высоким риском прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Напротив, антитела к PLA2R не были обнаружены в сыворотке крови у пациентов со вторичной МН, вызванной волчанкой или гепатитом В, у пациентов с протеинурическими состояниями, отличными от МН или у здоровых лиц. Таким образом, МН можно подразделить на ассоциированную с PLA2R-антителами и неассоциированную с PLA2R-антителами [39].

Низкий титр антител к PLA2R предполагает спонтанную ремиссию, в то время как высокий титр (>275 МЕ/мл) связан с нефротическим синдромом, высоким риском рецидива и прогрессирующей потерей функции почек [39]. Серопозитивность определяется после развития клинической МН, а спонтанное или вызванное лечением снижение или исчезновение циркулирующих анти-PLA2R антител предшествует клинической ремиссии на несколько месяцев. У реципиентов трансплантата почки антитела против PLA2R могут быть использованы для диагностики рецидивирующей МН [40].

В последние годы получил известность подоцитарный антиген-тромбоспондин типа 1, содержащий домен 7A (THSD7A). Антитела к THSD7A депонируются в субэпителиальной области и выявляются примерно в 5% случаев идиопатической МН. Определение антител к PLA2R и THSD7A в настоящее время используются для диагностики и контроля за эффективностью лечения МН [40].

### **Неиммунные механизмы патогенеза первичных ХГН**

Неиммунные механизмы заболевания опосредованы гемодинамическими факторами, метаболическими и коагуляционными нарушениями, развитием тубулоинтерстициального склероза, прогрессирующего почечного фиброза [4].

Системная и внутривисочечковая гипертензия являются важнейшими гемодинамическими факторами прогрессирования ХГН. В соответствии с подавлением функции почек частота артериальной гипертензии стремительно возрастает, достигая почти 90% в стадии почечной недостаточности. При прогрессировании первичного ХГН развивается усиленная перфузия уцелевших нефронов, из-за снижения функционирующей почечной массы, которое ведет к компенсаторной гипертрофии и гиперфункции сохранившихся почечных клубочков. Ролью принадлежит активизации системы ренин-ангиотензин II, следствием чего является сокращение эфферентных артериол и нарастание клубочково-

го давления, который способствует прогрессу гломерулосклероза. Происходит пролиферация мезангиальных клеток, которые характеризуются сократительной, фагоцитарной и метаболической активностью, и гиперпродукция мезангиального матрикса – соединительнотканного остова клубочков.

В прогрессировании ГН важное значение имеет дезорганизованное отношение между вазодилатирующим эндотелиальным фактором – оксидом азота и сосудосуживающим эндотелиальным гормоном – эндотелином-1. Активация синтеза эндотелина-1 при ГН приводит к ишемическому повреждению почек и стимуляции фиброгенеза. Одновременно снижается образование оксида азота, который регулирует высвобождение ренина и кровотока в почках [41].

В развитии первичного ХГН среди метаболических нарушений ведущее место занимают липидные нарушения, которые чаще наблюдаются при нефротическом синдроме. В крови увеличивается коэффициент атерогенности, увеличиваются показатели холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, неэстерифицированных жирных кислот. Липиды, накапливаясь в почках, оказывают нефротоксическое действие, увеличивая образование мезангиального матрикса. Расстройства жирового обмена сопровождаются инициацией перекисного окисления липидов с образованием перекисных соединений и свободных радикалов. Иницированные продукты травмируют ткань почки и содействуют развитию фиброза. Помимо этого нарастает внутривисочечковая артериальная гипертензия, происходит разрастание мезангия и развивается фиброз из-за аккумуляции кальция почечной тканью [42].

Весомый критерий неблагоприятного прогноза и прогрессирования ХГН – локальная внутрисосудистая коагуляция крови с образованием микротромбов в капиллярах клубочков и отложением в них фибрина. Фибриноидные депозиты стимулируют эндотелиоцитарную и мезангиоцитарную пролиферацию, формирование соединительной ткани в почках, сокращают микроциркуляцию в клубочке и, тем самым, способствуют развитию ишемии в них. Повреждение эндотелия различными эндотоксинами, ИК, медиаторами воспаления и цитокинами, активированным комплементом имеет ведущую роль в развитии внутрисосудистой гемокоагуляции в почках. Наряду с этим активизируются тромбоциты, повышается адгезивно-агрегационная функция и увеличивается продукция ТФР-β.

Вследствие возбуждается коагуляционное звено гемостаза, возникают микроагрегаты тромбоцитов и отложения фибрина, индуцируется синтез соединительной ткани.

Тубулоинтерстициальный склероз в настоящее время признается существенным признаком прогрессирования ХГН. Первостепенную роль в его развитии играют эпителиальные клетки канальцев, участвующие в воспалительном процессе и способствующие травматизации почечного интерстиция и развитию фиброза. К профиброгенным молекулярным медиаторам относят моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, участвующий в тубулоинтерстициальном повреждении, ТФР- $\beta$  – ключевой фактор фиброгенеза в почке, уровень которого зависит от особенностей клинического течения ХГН и выраженности морфологических изменений тубулоинтерстициальной ткани почек [43].

Дополнительное токсическое и повреждающее действие на почечный интерстиций оказывают стойкая протеинурия и последующая реабсорбция белка в почечных канальцах. Ведущую роль в реализации нефротоксического компонента играет альбумин, входящий в состав липидсодержащих комплексов, трансферрин в ассоциации с железом и белки комплементарного каскада. Под воздействием протеинурии эпителиоциты изменяют свой фенотип, преобразуясь из реабсорбирующей клетки в воспалительную. Вышеуказанные компоненты, влияя на канальцевый эпителий, ведут к активации нуклеарного фактора каппа В. Возникает усиленная продукция цитокинов, вазоактивных пептидов, хемокинов, экспрессии адгезивных молекул, и, как следствие, ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани.

Перечисленные составляющие патогенеза ХГН содействуют прогрессированию длительного воспалительного процесса с волнообразным течением (с периодами обострений и ремиссий), что приводит к развитию гиалиноза, склероза, запустеванию клубочков, утяжелению ХПН.

### **Заключение**

С развитием науки в последнее время был достигнут прогресс в более глубоком понимании патогенетических механизмов развития первичной гломерулярной патологии почек. Важно отметить, что повреждения компонентов фильтрационного барьера клубочка разнообразны, могут происходить на уровне эндотелия гломерулярных капилляров, клубочковой ба-

зальной мембраны, подоцитов. При различных вариантах гломерулопатий потеря белка может стать следствием нарушений структуры и функции каждого из слоев фильтрационного аппарата почки и ее комбинированного поражения. Выявление отдельных форм первичного ГН, основанное на светооптической, электронной микроскопии и иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптата, является основой для назначения иммуносупрессивной терапии, которая воздействует на различные патогенетические звенья заболевания. Значительное число исследований направлено на поиск диагностических и прогностических биомаркеров (маркеры крови, мочи, гистопатологические и генетические маркеры) ГН.

Известно, что при IgAN происходит выработка гипогалактозилированного IgA, приводящего к формированию ИК, имеющих повышенное сродство к мезангиальным клеткам клубочков, формированию в мезангиуме отложений IgA, что в перспективе ведет к пролиферации мезангиальной ткани. Оценка уровня Gd-IgA1 в сыворотке крови, определение антигликановых антител, направленных против шарнирной области Gd-IgA1 и сывороточного sST2 представляются наиболее перспективными биомаркерами для оценки активности данной формы ГН.

В патогенезе различных вариантов подоцитопатий (БМИ, ФСГС, мембранозная нефропатия) выявлена роль генных мутаций, которые обуславливают нарушения структуры и функционирования основных белков актинового цитоскелета подоцитов. Дисфункция цитоплазматических белков, например, фосфолипазы Ce1, сопряжена со снижением функции нефрина и подоцина, нарушение функции транспортного рецептора белка катионного канала 6 (TPRC6) приводит к гибели подоцитов. Для диагностики МН используется определение подоцитарного антигена – тромбоспондин типа 1 и антител к рецептору фосфолипазы A2.

В развитии воспалительного процесса при ГН участвует система комплемента. Для диагностики гломерулопатий используется установление фракций комплемента характерных для классического, альтернативного или лектинового пути активации в почечном биоптате.

Дальнейшее исследование патогенеза первичного ГН изучается во многих исследованиях, что позволит расширить возможности выбора терапии, а также повысит вероятность мониторинга ее эффективности.

## Литература

- McGrogan A., Franssen C., De Vries C.S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 414–30.
- Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 597 с.
- Prakash S., Gharavi A. G. Diagnosing kidney disease in the genetic era. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24: 380–87.
- Шилов Е.М., Смирнова А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019, 856 с.
- Smyth L.J., Cañadas-Garre M., Cappa R.C. et al. Genetic association s between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 24.
- Buraczynska M., Ksiazek P., Drop A. [et al.] Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21: 979-83.
- Sethi S., Fervenza F. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology*. 2019; 23: 27-35.
- Mastrangelo A., Serafinelli J., Giani M. [et al.] Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front Pediatr*. 2020; 12: 205.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): glomerulonephritis work group. *Kidney Int*. 2013; Vol. 3: 139-274.
- Monteiro R.C. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Nephrol Ther*. 2018; 14: 1-8.
- Penfold R.S., Prendecki M., McAdoo S. [et al.] Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018; 11: 137–48.
- Yeo S.C., Cheung C.K., Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol*. 2018; 33: 763-77.
- Rodrigues J.C., Haas M., Reich H.N. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 677-87.
- Zhu L., Tang W., Li G. et al. Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2009; 69: 190–98.
- Abu-Rish E.Y., Amrani Y., Browning M.J. Toll-like receptor 9 activation induces expression of membrane-bound B-cell activating factor (BAFF) on human B cells and leads to increased proliferation in response to both soluble and membrane-bound BAFF. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52: 1190–201.
- Aleyd. E., Heineke M.H., Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor FcαRI; its function and potential as target in disease. *Immunol Rev*. 2015; 268: 123–38.
- Sebastian M.L., Papista C., Berthelot L. [et al.] Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2016; 29: 5–11.
- Roberts I.S. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 445-54.
- Perše, M., Večerić-Haler Ž. The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 6199.
- Комиссаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М и др. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии. *Нефрология*. 2014; 18: 47–54.
- Cavanaugh C., Okusa M.D. The Evolving Role of Novel Biomarkers in Glomerular Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77: 122–31.
- Serum Levels of Soluble ST2 and IL-10 Are Associated with Disease Severity in Patients with IgA Nephropathy [Electronic resource]. *J Immunol Res*. Mode of access: <https://doi.org/10.1155/2016/6540937>. Date of access: 09.11.2013.
- Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Ter Arkh*. 2018; 90: 39–47.
- Cook H.T., Pickering M.C. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Rev Nephrol*. 2015; 11: 14–22.
- Hou J., Markowitz G.S., Bomback A.S. [et al.] Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int*. 2014; 85: 450–456.
- Fakhouri, F., Fremeaux-Bacchi V., Noel L.H. [et al.] C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6: 494–99.
- Sethi S., Fervenza F.C., Zhang Y. [et al.] Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1009–17.
- Barbour T.D., Pickering M.C., Cook H.T. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 1685–93.
- Thurman J.M. Complement in kidney disease: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65: 156–68.
- Servais A., Noel L., Fremeaux-Bacchi V. [et al.] C3 glomerulopathy. *Contrib Nephrol*. 2013; 181. – P. 185–83.
- Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis — a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1119–31.
- Bertelli R., Alice Bonanni A., Caridi G. [et al.] Molecular and Cellular Mechanisms for Proteinuria in Minimal Change Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 170.
- Schell C., Huber T.B. New players in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3406–12.
- Kawachi H., Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020; 24: 193–204.
- Gigante M., Caridi G., Montemurno E. [et al.] TRPC6 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome and atypical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1626–34.
- Wei C., Trachtman H., Li J. [et al.] Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 12: 2051–59.
- Couser W.G. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 7: 983–97.
- Бобкова И.Н., Кахсурева П.А., Ставровская Е.В. и др. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45: 553–64.
- Fervenza F.C., Passerini P., Sethi S. [et al.] Membranous Nephropathy. *Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease*. 2013; 1 51–75.
- Debiec H., Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Seminars in Immunopathology*. 2014; 36: 381–97.
- Tousoulis D., Anna-Maria Kampoli A.M., Costas Tentolouris C. [et al.] The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*. 2012; 10: 4–18.
- Agrawal S., Zaritsky J., Fornoni A. et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 57–70.
- Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. *Нефрология*. 2015; 19: 28–37.

### Сведения об авторах:

Бондарева Л.И. – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики ВГМУ. E-mail: [Agape-lubov78@mail.ru](mailto:Agape-lubov78@mail.ru)  
 Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ВГМУ.

Поступила 18.05.2021 г.