

УДК 616.61-008.6	UDC 616.61-008.6
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРУДНОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИИ ПОДОЦИТОВ (ПОДОЦИТОПАТИЙ) В СООТВЕТСТВИИ С РАЗВИТИЕМ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА	PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES AND DIFFICULTIES IN CLASSIFICATION OF PODOCYTE PATHOLOGY (PODOCYTOPATHIES) IN ACCORDANCE WITH THE DEVELOPMENT OF NEPHROTIC SYNDROME
Поляков Павел Павлович – канд. мед. наук <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Polyakov Pavel Pavlovich – MD <i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Быстров Никита Олегович <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Bystrov Nikita Olegovich <i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Занин Сергей Александрович – канд. мед. наук <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Zanin Sergei Alexandrovich – MD <i>SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
На современном этапе развития нефрологии необходимо внедрение нового обоснования термина и классификации нефротического синдрома на основе патогенеза, преимущественно связанного с повреждением подоцитов (подоцитопатий). Рассмотрены морфологические формы нефротического синдрома, а также патогенез наиболее изученных подоцитопатий.	At the current stage of nephrology development, it is necessary to introduce a new justification for the term and classification of nephrotic syndrome based on pathogenesis, mainly associated with damage to podocytes (podocytopathies). The morphological forms of nephrotic syndrome, as well as the pathogenesis of the most studied podocytopathies are considered.
Ключевые слова: НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ПОДОЦИТЫ, ПОДОЦИТОПАТИЯ, БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ, КОЛЛАПТОИДНАЯ НЕФРОПАТИЯ	Key words: NEFROTIC SYNDROME, PODOCITES, PODOCITOPATHY, MINIMAL CHANGE DISEASE, FOCAL SEGMENTARY GLOMERULOSCLEROSIS, COLLAPTOID NEFROPATHY

Введение

Нефротический синдром (НС) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией – более 3,5 г/сут, гипопротеемией, гиперлипидемией и отеками. Синдром развивается при патологии исключительно клубочкового аппарата нефрона и практически всегда соответствует повреждению подоцитов. Важным доказательством повышения гломерулярной проницаемости являются преимущественная потеря альбуминов и незначительное количество других белков в моче [1].

При диагностике и лечении нефротического синдрома главной проблемой является широкая морфологическая вариабельность, а именно – массивная протеинурия может отражать как минимум пять разных морфологических эквивалентов: болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), коллаптоидная нефропатия, мезангиальный склероз и мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН).

В работе представлена характеристика патогенеза наиболее распространенных и изученных форм подоцитопатий – БМИ, ФСГС и коллаптоидной нефропатии.

На современном этапе известно, что повреждение подоцитов является патогенетической основой большой потери белка с мочой. Следовательно, выделяют отдельную группу патологии клубочка – подоцитопатии. Независимо от нарушения гломерулярного почечного фильтра подоциты всегда вовлечены в патогенез [2].

У подоцитопатий отсутствует единая этиология. Многие заболевания проявляются протеинурией и отеками. Сахарный диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, инфекционные заболевания, лекарственные и наследственные нефропатии составляют неполный список примеров подоцитопатий.

В обобщенных знаниях о факторах риска НС можно выделить основные направления – генетические особенности и сопутствующую патологию, приводящую к гиперфльтрации.

Генетика

Исследования последних лет показали, что варианты нескольких десятков генов у человека значимо влияют на развитие НС. Наибольший вклад в формирование этой патологии вносит ген APOE1 (аполипопротеин 1). Однако изменений только этого гена недостаточно для развития подоцитопатий, требуется дополнительное повреждение (теория «двойного удара») [2]. Отдельно выделяют моногенные формы подоцитопатий, которые связаны с мутациями генов, кодирующих структуры гломерулярного почечного фильтра. Полиморфизмы этих генов увеличивают риск развития НС при добавлении дополнительных факторов. Если точковая мутация будет достаточно значимой (нонсенс-мутация, мутация со сдвигом рамки считывания), то будет меняться проницаемость почечного фильтра, что приводит к протеинурии. Точно идентифицировано более 50 генов, результатом мутации которых являются наследственные подоцитопатии.

В список наиболее распространенных можно включить: ген коллагена IV типа (COL 4A), α -актинин 4 (ACTN 4), транзиторный рецепторный белок 6 (TRPC 6), инвертированный формин 2 (INF 2), нефрин (NPHS 2), подоцин и др. [3]. Изменения большинства перечисленных генов не только приводят к манифестации НС, но и имеют экстраренальные проявления, что упрощает диагностику. Поскольку рутинное генетическое тестирование на НС не проводится ни в одной стране, морфологические аномалии позволяют своевременно заподозрить конкретную нозологию и выполнить раннюю дифференциальную диагностику. Лечение начинают до повреждения гломерулярного аппарата с целью предотвращения потери нефронов и торможения прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3].

Основные формы моногенных НС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Моногенные формы подоцитопатий

Ген	Продукт гена	Болезнь	Основные проявления
COL4A3/4/5	Коллаген IV типа	Синдром Альпорта	Подоцитопатия и нефротический синдром, передний лентиконус, точечно-пятнистая ретинопатия, сферофакия, сенсоневральная тугоухость
NRPS 1	Нефрин	БМИ и/или ФСГС	Раннее начало нефротического синдрома
NRPS 2	Подоцин	БМИ и/или ФСГС	Раннее или позднее начало нефротического синдрома
ACTN 4	Альфа-актинин 4 (α -актинин 4)	ФСГС	Раннее или позднее начало нефротического синдрома
TRPC 6	Транзиторийный рецепторный белок 6	ФСГС	Позднее начало нефротического синдрома
INF 2	Инвертированный формин-2 (INF2)	Болезнь Шарко – Мари – Тута	Двигательные и чувствительные неврологические нарушения: слабость дистальных отделов конечностей, деформация стоп, поздний ФСГС
MT-TL1, MT-TL2, MT-TY	Митохондриальная тРНК	Синдром MELAS	Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз, инсультоподобные эпизоды

Сопутствующая патология, приводящая к гиперфльтрации

Ключевым механизмом адаптации почек при потере нефронов является гиперфльтрация, возникающая вследствие внутриклубочковой гипертензии (ВКГ). Гибель нефронов по любой причине запускает каскад реакций – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшение просвета выносящей артериолы, перенастройка эндотелия и пр. Таким

образом, почка сохраняет способность нормально функционировать в условиях значимой утраты нефронов (до 85–90 %). Результат такого приспособления – при повышении давления внутри клубочка происходит повреждение подоцитов (сглаживание малых ножек, гипертрофия и последующий ФСГС).

Следовательно, любая патология, приводящая к уменьшению количества функционирующих нефронов, является фактором риска подоцитопатий. Среди них первое место занимают сахарный диабет и ожирение. При диабете ВКГ обусловлена увеличением канальцевой реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальном отделе нефрона транспортерами натрия/глюкозы (SGLT 2). В результате уменьшается содержание натрия в фильтрате дистального извитого канальца и запускается ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Возрастающая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в итоге приводит к микротравматизации эндотелия, мезангия и подоцитов, что подтверждается микроальбуминурией. Примерно такой же каскад событий происходит при ожирении и гипертонической болезни. Другие причины потери нефронов (поликистозная болезнь почек, низкая масса нефронов при рождении, экстремально большая мышечная масса и др.) приводят к перестройке почечной гемодинамики и развитию адаптивной подоцитопатии. Результатом ВКГ выступает ФСГС, что не гарантирует развитие нефротического синдрома, но значительно увеличивает его риск.

Патофизиология

Подоциты – эпителиальные клетки висцерального листка капсулы Шумлянского – Боумена, покрывающие ножками капилляры клубочка. Сравнение с осьминогами обусловлено наличием разветвляющихся ножек, обхватывающих сосуды. Классически выделяют три порядка ветвления ножек подоцита. Так называемые «малые ножки» вплотную прилегают к капиллярным петлям, создавая третий компонент гломерулярного почечного фильтра (эндотелий капилляра – общая базальная мембрана – малые

ножки). Расстояние между соседними малыми ножками не превышает 200–250 нм. Отростки подоцитов связаны между собой специальными белками щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин, CD2-ассоциированный протеин и пр.). Создается барьер, не пропускающий молекулы более 60–70 кДа. Благодаря наличию большого количества анионов в составе мембраны барьер не проницаем для отрицательно заряженных молекул.

Основные изменения, происходящие с подоцитами, можно разделить на две группы: количественные и качественные. Вследствие гемодинамической перегрузки, действия токсинов, цитокинов может происходить необратимая гибель подоцитов без восстановления их количества, что увеличивает нагрузку на оставшиеся клетки. Наиболее распространенной гистологической находкой при биопсии в таком случае является ФСГС. Качественные изменения – сглаживание малых ножек, их отслоение, гипертрофия подоцитов. Самый частый вариант – уплощение (сглаживание) малых ножек (как при классической БМИ у детей), происходящее, по-видимому, из-за перестройки цитоскелета.

Ряд исследований описывает функциональный дисбаланс важнейших регуляторов актинового цитоскелета (семейство Rho малых ГТФаз, включая RhoA, CDC42 и RAC1) [3]. Причина сглаживания ножек до конца не ясна, существует несколько гипотез, главная из которых – дисбаланс цитокинов, а именно – гиперпродукция T2-профиля интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и особенно ИЛ-13). Доказательством влияния растворимых факторов на подоциты можно считать огромное количество исследований по иммуносупрессии глюкокортикостероидами и другими препаратами, подавляющими T2-ответ как у мышей, так и у людей [4]. Цитокин не может считаться единственной причиной БМИ. Совместное воздействие множества гуморальных факторов создает необходимый контекст, влияющий на состояние цитоске-

лета подоцитов. Исследуют влияние других молекул – растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа, кардиотрофин-подобного цитокинового фактора 1 и антител против CD40 [4].

Сглаживание считается потенциально обратимым явлением. В результате дополнительной нагрузки на неизмененные подоциты происходят их гипертрофия, дисфункция и гибель. Наблюдается откат подоцитов к более ранним этапам дифференцировки (NOTCH и WNT/ β -катенин), что также считается адаптационным ответом на повреждение. Такая реакция приводит к уменьшению синтеза ключевых белков щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин) [5]. В итоге независимо от молекулярных тонкостей происходят гибель и отслоение подоцитов, нагрузка на оставшиеся увеличивается, все повторяется вновь, но с большей скоростью («порочный» круг).

Из вышесказанного следует, что БМИ и ФСГС являются этапами одной патологии. Дебют БМИ происходит по причине сглаживания отростков подоцитов под действием гуморальных факторов. Если заболевание продолжает прогрессировать, особенно при отсутствии лечения, происходит гибель вначале отдельных подоцитов и капиллярных петель (сегментарность), а затем целых нефронов (фокальность) с замещением их соединительной тканью (склероз). Уменьшение количества нефронов вновь запускает адаптационные реакции (РААС, ВКГ) и приводит к переходу процесса на ранее интактные нефроны. Способность подоцитов к регенерации ограничена, они могут гипертрофироваться и пролиферировать, в результате происходит уменьшение их количества [6].

Особая гистологическая форма НС – коллаптоидная нефропатия и ее патогенетические особенности. Многие исследователи считают ее разновидностью ФСГС, однако не все с этим согласны [6]. Наиболее изученным «возбудителем» коллаптоидной нефропатии можно назвать вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Морфологически ВИЧ-ассоциированная нефро-

патия представляет сочетание тубулоинтерстициального нефрита с образованием микрокист и коллапса клубочка (массивная пролиферация всех гломерулярных клеток с вовлечением подоцитов). Коллапс клубочка – не обязательный, но частый компонент, иногда у ВИЧ-инфицированных наблюдается типичный ФСГС с протеинурией или без нее. Патогенез изучен недостаточно, однако, очевидна роль аллельных вариантов APO1, которые увеличивают риск коллапса клубочков. Вирус иммунодефицита человека способен проникать в подоциты, активируя провоспалительные внутриклеточные пути трансдукции, заставляет подоциты экспрессировать циклин D, ингибирует синтез p27 и p57, что приводит к дедифференцировке и дисфункции висцерального листка капсулы Боумена [7].

Коллапсирующая нефропатия и ФСГС могут быть вызваны другими инфекциями: *Mycobacterium tuberculosis*, филяриатоз, лейшманиоз, *Campylobacter*, вирусный гепатит С, вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19, SARS-CoV-2 (вирус, вызывающий COVID-19) и т. д. Хронический вирусный гепатит С часто вызывает подоцитопатию с исходом в ФСГС/коллаптоидную нефропатию. Предполагается, что вирус тропен к подоцитарным клеткам, может проникать в них, вызывая гибель и дальнейший каскад событий, описанный выше. Вирус повреждает клубочек иммунными механизмами (криоглобулинемический васкулит, отложение иммунных комплексов) [8]. Элиминация вируса с помощью современной терапии останавливает повреждение клубочков, предотвращая развитие хронической болезни почек (ХБП) [9].

Другие причины ФСГС/коллапса: аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка (СКВ)) и болезнь Стилла у взрослых), злокачественные новообразования (лейкоз НК-клеток и гемофагоцитарный синдром (ГФС)), лекарства (альфа-, бета- и гамма-интерферон, памидронат) [10], посттрансплантационные реакции отторжения почки и др.

Заключение

Исторически принято разделять формы нефротического синдрома на первичный и вторичный. Первичный НС развивается по причине, связанной с патологией собственно почек (БМИ у детей, ФСГС при синдроме Альпорта и т. д.), а вторичный возникает из-за системной патологии, затрагивающей почки (СКВ, амилоидоз, васкулиты и др.). Такое деление условно и не помогает в диагностике и лечении. На современном этапе изучения проблемы логично отказаться от этой классификации в пользу патогенетической (этиопатогенетической), комбинируя ее с гистологической [11].

Согласно основным механизмам развития можно выделить четыре группы подоцитопатий и НС:

1. Подоцитопатия, обусловленная растворимым фактором, повышающим проницаемость гломерулярного фильтра (классическая БМИ у детей и некоторые формы ФСГС).

2. Токсическая подоцитопатия, развивающаяся вследствие действия на нефрон лекарств, инфекций и пр.

3. Генетически обусловленная, связанная с конкретными мутациями (таблица 1).

4. Адаптационная, т. е. обусловленная компенсаторными реакциями, возникающими в ответ на значимое повреждение нефронов (сахарный диабет, ожирение, поликистоз, гипертоническая болезнь (ГБ) и т. д.).

Классификация, имеющая ряд недостатков, позволяет оперативно соотносить особенности патогенеза и диагностические возможности лечебного учреждения. Актуальна необходимость в биопсии почек и интерпретации гистологических изменений. Морфологические паттерны в случае патологии клубочка не свидетельствуют об этиологии и патогенезе, а только косвенно указывают на разные их аспекты.

Список литературы

1. *Politano S. A. Hamiduzzaman N. Nephrotic syndrome / S. A. Politano, G. B. Colbert // Primary Care: Clinics in Office Practice. – 2020. – Т. 47, № 4. – С. 597–613.*
2. *Podocytopathies / J. Kopp B. et al. // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 68.*
3. *Fragility of foot process morphology in kidney podocytes arises from chaotic spatial propagation of cytoskeletal instability / C. V. Falkenberg et al. // PLoS computational biology. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 100.*
4. *Minimal change disease / M. Vivarelli et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 332–345.*
5. *Jefferson J. A. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis / J. A. Jefferson, S. J. Shankland // Advances in chronic kidney disease. – 2014. – Т. 21, № 5. С. 408–416.*
6. *Podocyte mitosis-a catastrophe / L. Lasagni et al. // Current molecular medicine. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 13–23.*
7. *Chandra P. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review / P. Chandra, J. B. Kopp // Clinical kidney journal. – 2013. – Т. 6, № 1. С. 1–5.*
8. *Gupta A. Glomerular diseases associated with hepatitis B and C / A. Gupta, R. J. Quigg // Advances in chronic kidney disease. – 2015. – Т. 22, № 5. – С. 343–351.*
9. *Angeletti A. HCV-associated nephropathies in the era of direct acting antiviral agents / A. Angeletti, C. Cantarelli, P. Cravedi // Frontiers in Medicine. – 2019. – Т. 6. – С. 20.*
10. *Paueksakon P. Drug-induced nephropathies / P. Paueksakon, A. B. Fogo // Histopathology. – 2017. – Т. 70, № 1. – С. 94–108.*
11. *Ahn W. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: core curriculum 2020 / W. Ahn, A. S. Bomback // American journal of kidney diseases. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 955–964.*