

© С.А. Орлова, И.К. Клемина, Ю.А. Никогосян, И.Г. Каюков, 2002
УДК 616.611-002:612.017.1

С.А. Орлова, И.К. Клемина, Ю.А. Никогосян, И.Г. Каюков

IgA НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

S.A.Orlova, I.K.Klemina, Yu.A.Nikogosyan, I.G.Kayukov

IgA NEPHROPATHY: CLINICO-MORPHOLOGICAL PARALLELS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

Ключевые слова: IgA нефропатия, клиника, морфология, течение, прогрессирование.

Key words: IgA nephropathy, clinical picture, morphology, course, progressing.

ВВЕДЕНИЕ

В 1968 году J.Berger совместно с N.Hingails впервые применили флюоресцирующие антитела к IgA при исследовании нефробиоптата человека. Примерно в 25 % случаев была выявлена сильная флюоресценция IgA. Хотя некоторые биоптаты были взяты у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Шенлейн-Геноха и другими диффузными заболеваниями соединительной ткани, большая их часть была получена от больных без признаков системной патологии. Отмечались отложения IgA, в меньшей степени IgG и IgM, гранулярного характера, главным образом в мезангии. Они сопровождалась отложением C3 и фибрин-связанных антигенов, но не C1q или C4. Пациенты страдали повторными приступами макрогематурии или персистирующей микрогематурией. В последующие годы эти данные были подтверждены при многочисленных исследованиях, и заболевание стало известно как болезнь Берже, гломерулонефрит с отложением IgA/IgG, IgA мезангиальная нефропатия или просто IgA нефропатия [15].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время IgA нефропатия является одной из наиболее распространенных первичных гломерулопатий. Преобладание ее широко варьирует в различных географических областях. Она определяется в 2-10% всех биопсий, выполненных в случае первичной нефропатии, в США, Великобритании и Канаде, от 18 до 40% во Франции, Японии, Италии и Австралии [48]. Такой разброс можно объяснить не только этническими факторами, влиянием окружающей среды, но и различным уровнем диагностики в каждом регионе.

Выраженные мезангиальные отложения IgA могут быть выявлены также при различных мультисистемных и инфекционных заболеваниях и классифицируются следующим образом [28]:

Первичные

- IgA нефропатия

Вторичные

1. Мультисистемные заболевания
 - Болезнь Шенлейн-Геноха
 - Целиакия
 - Герпетиформный дерматит
 - Болезнь Крона
 - Серонегативная артропатия (анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориаз)
2. Опухоли
 - IgA моноклональная гаммапатия
 - Муцинсекретирующая карцинома
 - Карцинома легких, гортани, глотки, поджелудочной железы
 - Mycosis fungoides
 - Синдром Sezary
3. Инфекции
 - Лепра
 - Токсоплазмоз
4. Другие
 - Порто-системные шунты
 - Наследственная иммунная тромбоцитопения
 - Эписклерит
 - Легочный гемосидероз

Традиционно принято было считать, что IgA нефропатия характеризуется доброкачественным течением, редко приводит к выраженным нарушениям функционального состояния почек и, как правило, не требует патогенетической терапии. Однако в последние годы многие нефрологи начали пересматривать общепринятые представления об этом заболевании. Дока-

зано, что в 15-30% случаев она является причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), которая требует назначения заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почек) [6,19]. Однако в целом прогноз заболевания может быть лучше, так как пациенты с умеренной гематурией очень часто не подвергаются нефробиопсии и поэтому не включаются в исследуемые группы [51]. При проведении экстенсивных долгосрочных наблюдений за больными с IgA нефропатией во Франции, Италии и Испании выявлено, что у 20-30% развитие прогрессирующей почечной недостаточности наступает через 20 и более лет от момента дебюта заболевания [28].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на то, что заболевание известно уже более 30 лет, патогенез его остается до конца не изученным. В развитии IgA нефропатии играют роль многие факторы. Доказано, что это заболевание обусловлено отложением циркулирующих иммунных комплексов, главным образом в мезангии, вызывающим запуск альтернативного пути активации комплемента. В состав комплексов входит IgA1, молекула которого отличается от других иммуноглобулинов тем, что содержит определенную последовательность гликопептидов в области легкой цепи. Она состоит из набора аминокислот (пролин-серин-треонин), в котором серин и треонин могут нести O-связанные олигосахариды, состоящие из сиаловой кислоты, галактозы, и N-ацетилгалактозамина с микрогетерогенностью. Некоторые исследователи выявили присутствие дефективных O-гликанов в области легкой цепи молекул IgA, полученных из сыворотки пациентов с IgA нефропатией. Это было подтверждено японскими учеными экспериментально с использованием кроличьих поликлональных антител против синтетического пептида, аналогичного легкой цепи IgA человека. Доказано, что центральный пептид легкой цепи молекулы IgA1 подвергается дегликозилированию, что изменяет его свойства и ведет к запуску определенных иммунных реакций [32,37, 56]. Более того, в некоторых работах было показано, что именно альтернативный путь активации комплемента имеет существенное значение в патогенезе IgA нефропатии [35].

В отношении антигенов, входящих в состав иммунных комплексов, не существует однозначного мнения. Многочисленные сообщения об

IgA нефропатии у пациентов с синдромами поражения IgA-секреторного эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, реже грудных желез, говорят о том, что по крайней мере у некоторых пациентов антитела вырабатываются как часть специфического иммунного ответа на различные поврежденные антигены этих областей. IgA, вырабатываемый в костном мозге, также может вовлекаться в этот процесс. IgA-антитела на пищевые антигены (глютен, бычий альбумин), на инфекционные антигены, такие как цитомегаловирус, вирус герпеса, *H. parainfluenzae*, аденовирус, могут быть обнаружены у некоторых пациентов с IgA нефропатией. Это усиливает возможную связь иммунитета слизистых и IgA нефропатии [28,58].

Однако не все работы подтверждают концепцию, что увеличение выработки IgA и циркулирующих иммунных комплексов у некоторых пациентов с IgA нефропатией направлено на антигены, связанные с эпителием слизистых. IgA-ревматоидный фактор, обнаруженный у некоторых больных, говорит о другом источнике Ig. Кроме того, увеличение количества IgA-секретирующих лимфоцитов было выявлено в крови больных болезнью Берже. У некоторых пациентов обнаружено скорее нарушение выделения иммунных комплексов, нежели их синтеза или синтеза IgA [28].

МОРФОЛОГИЯ

При световой микроскопии мезангиальные области обычно расширены за счет отложений, которые четко выявляются при трехцветной окраске по Масону. Характерна также гиперклеточность мезангии различной степени – от слабой до выраженной, причем она может быть различной в разных клубочках и в отдельных долях одного клубочка, что дает картину очагового сегментарного пролиферативного гломерулонефрита [16]. Гиперклеточность говорит о ранней стадии поражения, в то время как преобладание матрикса означает поздние изменения с рубцеванием клубочков [28]. В дополнение к этому могут быть полулуния, сращения с Боуменовской капсулой, а также сегментарный склероз клубочков, который свидетельствует о далеко зашедшем заболевании и сочетается с выраженной протеинурией. Полулуния чаще встречаются во время эпизодов макрогематурии. Острая почечная недостаточность, возникающая на этом фоне, может самостоятельно разрешиться при наличии менее 50% клубочков с полулуниями. При обнаружении более 50%

клубочков, содержащих полулуния, очень часто отмечается быстро прогрессирующий гломерулонефрит [28,48]. Стенки капилляров, как правило, тонкие и одноконтурные, хотя отдельные петли в небольшом проценте клубочков могут иметь двойной контур. Канальцы обычно без особенностей, но у некоторых больных с макрогематурией развивается острая почечная недостаточность и тубулярный некроз. Считается, что гемоглобин, который высвобождается в больших количествах в результате лизиса эритроцитов в просветах канальцев, тубулотоксичен [16,28].

При далеко зашедшей IgA нефропатии выражены атрофия канальцев и фиброз интерстиция. Отмечается также инфильтрация интерстиция макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Большое количество В-лимфоцитов может быть показателем плохого прогноза [28].

При развитии артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности стенки артериол утолщены, отмечается гиалиноз. У некоторых пациентов с нефротическим синдромом световая микроскопия не выявляет практически никаких изменений, имеются только отложения IgA в мезангии. Большинство из таких больных хорошо отвечают на гормональную терапию [16].

При электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптата видны крупные электронно-плотные депозиты в парамезангиальных областях, ограниченных парамезангиальной базальной мембраной. В некоторых клубочках встречаются субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты, что обычно сочетается с изменениями базальной мембраны – участками истончения, меньшей плотности, слоистости, разрывами. Возможно, что именно эти изменения приводят к клубочковой гематурии. При высокой протеинурии наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов [16].

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата является главным для подтверждения диагноза – выявляются отложения легких цепей IgA в мезангии, часто в сочетании с C3 (64% по данным A.Mitsioni), иногда с IgG или IgM, дающими менее интенсивное свечение [48]. В некоторых клубочках могут быть незначительные гранулярные отложения IgA вдоль отдельных капиллярных петель, что является прогностически неблагоприятным [28]. C1q и C4 практически никогда не выявляются. Это свидетельствует о вовлечении альтернативного пути активации комплемента в патологический

процесс. Следует отметить, что если нефробиопсия выполняется у пациентов с длительным стажем заболевания, когда есть артериальная гипертензия, протеинурия и почечная недостаточность, отложения IgA все равно будут определяться. Это позволяет выявить причину ХПН у таких больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хотя клинический спектр существующих признаков заболевания достаточно варьирует, наиболее частым проявлением являются повторные эпизоды макрогематурии. Это самое распространенное первичное проявление болезни во всех случаях, описанных в Европе. IgA нефропатия может быть выявлена в любом возрасте, но все-таки реже возникает до 10 и после 50 лет. Более 80% пациентов находятся в возрасте от 16 до 35 лет на момент выявления заболевания. Неясными остаются преобладание мужчин в изученных группах и принадлежность к определенной расе. В частности, отношение мужчины/женщины может быть как высоким 6:1, особенно в Европе, так и низким (в Азии) [28].

В целом же клинические проявления IgA нефропатии варьируют от асимптоматической микрогематурии до острой почечной недостаточности. В настоящее время выделяют 5 клинических синдромов дебюта заболевания [48]:

1. макрогематурия
2. асимптоматическая микроскопическая гематурия или протеинурия
3. острый нефритический синдром
4. нефротический синдром
5. смешанный нефритико-нефротический синдром.

Эпизоды гематурии (макро- или микрогематурии) часто случаются через короткий промежуток времени (1-3 дня) после появления вирусоподобных симптомов или симптомов интеркуррентной инфекции. Описаны они также после тонзиллэктомии. Такие случаи часто путают с постстрептококковым гломерулонефритом. В некоторых работах из Европы и США по изучению IgA нефропатии у детей отмечено, что более 80% пациентов имели в дебюте заболевания макрогематурию, в то время как в Японии она была выявлена только у 26% детей. Это связано с введением в медицинскую практику школьных скрининговых программ, которые позволяют выявить асимптоматическое течение заболевания, представленное лишь изменениями со стороны анализов мочи [48]. Для IgA нефропатии типичен рецидивирующий характер

гематурии, как правило, она сохраняется в течение 1-7 дней, затем резко уменьшается. При длительном ее существовании иногда появляется шум в ушах, развивается слабость, адинамия, могут быть обморочные состояния. Макрогематурия может вызвать появление дизурии, что часто заставляет ошибочно думать о бактериальном геморрагическом цистите и иногда ведет к ненужным урологическим вмешательствам и назначению антибиотикотерапии [28].

Уровень АД, как правило, остается нормальным, однако у пациентов с более поздней стадией заболевания может быть как умеренная, так и выраженная артериальная гипертензия. Отеки бывают редко, нефротический синдром у детей описан в 10% случаев. Может развиваться острая почечная недостаточность, чаще всего она связана с эпизодами макрогематурии и является обратимой. У некоторых больных течение заболевания может быть быстро прогрессирующим. Чаще это встречается тогда, когда при морфологическом исследовании почечной ткани выявляется большой процент полулуний в клубочках. Обзор опубликованных случаев IgA нефропатии с полулуниями показал, что 41% пациентов были моложе 16 лет [48].

При обследовании пациентов с IgA нефропатией в общем анализе мочи практически всегда присутствует микрогематурия, которая может чередоваться с эпизодами макрогематурии. Протеинурия чаще средняя и может иногда отсутствовать. Суточная потеря белка (СПБ) менее 1 г/сут имеет место более чем в 60 % случаев [28].

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

Функциональное состояние почек при IgA нефропатии изучено сравнительно мало. На момент выявления заболевания азотовыделительная функция почек обычно не изменена. Однако происходит медленно прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что нередко приводит к терминальной почечной недостаточности [8,24,25,27,49,62].

C.Pluvio и соавт. при изучении связи между морфологическими изменениями в клубочках и гемодинамическим ответом почек на нагрузку аминокислотами доказали, что при IgA нефропатии для более тяжелых форм гломерулярного повреждения характерно снижение базального уровня СКФ и отсутствие гемодинамического ответа на гипераминоацидемию. Это связано с комплексным нарушением регуляции клубочковой гемодинамики [53].

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ IgA НЕФРОПАТИИ

В настоящее время ведутся энергичные поиски предикторов прогрессирования заболевания. Уверенное предсказание степени прогрессирования очень важно не только в отношении IgA нефропатии, но и других хронических заболеваний почек [8]. Это может позволить дать как клиницисту, так и пациенту надежную информацию о возможном исходе болезни. Несомненно, что правильное понимание этого в свою очередь может оказать влияние на всю дальнейшую жизнь больного. Кроме того, идентификация факторов прогрессирования ведет к разработке профилактических мер.

В качестве предикторов исхода заболевания рассматриваются патоморфологические изменения ткани почек, выявляемые при традиционной светоптической микроскопии, при электронной микроскопии, некоторые генетические факторы, клинические и лабораторные проявления, такие как величина суточной потери белка, характер протеинурии, выраженность артериальной гипертензии, наследственный ее характер, уровень скорости клубочковой фильтрации, частота эпизодов макрогематурии и обострений заболевания, ожирение, возраст и другие [20,22,29,38,41,47,55,63].

В многочисленных работах последних десятилетий по изучению предикторов заболевания большое внимание уделяется оценке выраженности гломерулярного и интерстициального поражения почек и их влияния на исход заболевания. Остаются спорными некоторые вопросы: превалирование поражения каких компонентов (клубочков, интерстиция, канальцев) играет большую роль в прогрессировании заболевания? Коррелирует ли степень клубочкового поражения с тубулоинтерстициальными изменениями? Какой характер поражения клубочков имеет большую прогностическую значимость? Может ли объективный метод оценки степени гистологического повреждения быть развит и использован для предсказания почечной выживаемости?

Метод полуколичественной оценки тяжести поражения впервые был разработан G.L.Pirani и L.Salinas-Madrigal для изучения гломеруло-нефритов, а в дальнейшем был модифицирован и применен некоторыми исследователями к IgA нефропатии [41]. Позже S.R.Meadow и соавт. разработали гистологическую классификацию, позволяющую предсказать исход гломеруло-нефрита при болезни Шенлейн-Геноха, который имеет сходную гистологическую картину с

**Классификация морфологических изменений в почечной ткани при IgA нефропатии
(по S.M.K.Lee и соавт. [41,42]).**

Стадии	Клубочковые изменения	Тубулоинтерстициальные изменения
1	Главным образом норма. Иногда небольшое увеличение мезангия (сегментарное) с наличием или без наличия гиперклеточности.	Отсутствуют
2	< 50% клубочков с очаговой мезангиальной пролиферацией и склерозом. Редко – небольшие полулуния.	Отсутствуют
3	Диффузная мезангиальная пролиферация и утолщение (фокальное или сегментарное). Могут быть небольшие полулуния и адгезии.	Изредка выявляется фокальный интерстициальный отек и инфильтрация. Атрофия канальцев наблюдается редко.
4	Выраженная диффузная мезангиальная пролиферация и склероз. До 45 % клубочков с полулуниями. Часто сегментарный или тотальный гломерулосклероз	Атрофия канальцев, интерстициальное воспаление, иногда интерстициальные пенистые клетки
5	Изменения, аналогичные ст.4, но более выраженные. Более 45% клубочков с полулуниями.	Изменения, аналогичные ст.4, но более выраженные.

IgA нефропатией [46]. Это в свою очередь привело S.M.K.Lee и соавт. к мысли о том, что данная классификация может быть применена непосредственно к IgA нефропатии. В 1982 году после некоторой модификации S.M.K.Lee выделил следующие стадии заболевания [41,42] (табл. 1).

S.M.K. Lee и соавт., используя эту классификацию при обследовании 20 пациентов с IgA нефропатией, показали высокую степень клиникопатологической корреляции. Выявлено, что 70% пациентов с 4 и 5 ст. достигли ХПН за время наблюдения (6,5 лет), в то время как пациенты с 1 – 3 ст. имели более благоприятное течение заболевания [42]. С 1982 года результаты, полученные в ходе исследования многих групп больных с IgA нефропатией, подтвердили логическое обоснование этой классификации. B.P.Crocker и соавт., D.Droz и соавт., M.Levy и соавт., G.D'Amico и соавт. обнаружили, что риск развития почечной недостаточности увеличивался с ростом степени клубочкового повреждения, которое также значительно коррелировало с тяжестью тубулоинтерстициальных изменений. В 1989 году это также было подтверждено корейским нефрологом H.S.Lee. Однако со временем некоторые исследователи столкнулись с определенными проблемами распределения пациентов по указанным группам. Главным образом это касалось 3 ст. классификации S.M.K.Lee. В 1987 году A.B.Magil и H.S.Ballon обследовали 40 больных с 3 ст. повреждения, чтобы затем определить гистологические и клинические параметры, которые можно использовать для предсказания степени прогрессирования заболевания. Они обнаружили, что 13 больных с фокальным сегментарным

гломерулосклерозом, захватывающим более 10% клубочков, имели плохой прогноз [44]. Согласно классификации S.M.K.Lee и соавт., эти пациенты могли быть отнесены ко 2-й стадии, которая предполагает хороший прогноз. Другой проблемой этой классификации явилось недостаточное выделение интерстициального фиброза как независимого прогностического показателя почечной выживаемости. Хотя большинство исследователей выявляли, что тяжелые клубочковые повреждения чаще всего сопровождаются выраженным интерстициальным фиброзом, в некоторых случаях последний не выявлялся, и почечная выживаемость была хорошей [30]. С другой стороны, выраженный интерстициальный фиброз без поражения клубочков приводил к плохому исходу. Поэтому появилось противоречие: к какой группе относить таких пациентов? В итоге в 1996 году M.Наас модифицировал классификацию S.M.K.Lee и выделил следующие классы (в авторской редакции – подклассы), (табл. 2) [29,41].

Как видно из табл. 2, классификация M.Наас построена на классификации S.M.K.Lee. Отличие состоит в том, что отдельно во 2-м подклассе автор выделил пациентов с изменениями по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза без полулуний и выраженного интерстициального фиброза, тем самым четко разделив 2-й и 3-й подклассы, последний из которых включает полулуния. Кроме того, определена важность тубулоинтерстициального фиброза как плохого прогностического признака. M.Наас отнес таких пациентов к 5-му подклассу, не принимая во внимание тип клубочковых повреждений.

Следует отметить, что классификация как

**Классификация морфологических изменений в почечной ткани при IgA нефропатии
(по M. Haas [29,41])**

Классы	Клубочковые изменения	Тубулоинтерстициальные изменения
1	Минимальные гистологические изменения. В клубочках не более чем минимальное увеличение клеточности мезангия, без сегментарного склероза. Полулуния отсутствуют.	Отсутствуют
2	В клубочках выявляются фокальные и сегментарные склеротические изменения, напоминающие первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз, с минимальным увеличением клеточности мезангия. Полулуния отсутствуют.	Отсутствуют
3	Фокальный пролиферативный гломерулонефрит. Гиперклеточность в 50 или менее % клубочков. Увеличение клеточности может быть ограничено областью мезангия, либо может наблюдаться обтурация клубочковых капилляров пролиферирующими клетками эндотелия. Могут присутствовать полулуния.	Отсутствуют
4	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Гиперклеточность имеет место в более чем 50 % клубочков. Также как в 3 кл., она может быть сегментарной и глобальной. Могут присутствовать полулуния.	Отсутствуют
5	Четко выраженные признаки хронического гломерулонефрита. Более 40 % клубочков полностью склерозированы. Любые гистологические проявления повреждения клубочков.	Более 40% атрофированных канальцев или потеря коркового вещества при окрашивании методом PAS. Более 40% атрофированных канальцев или потеря коркового вещества при окрашивании методом PAS.

S.M.K.Lee, так и M.Haas относится только к гистологическим признакам, которые полезны для определения прогноза заболевания. Несомненно, что внедрение других клинических параметров, таких как степень протеинурии, уровень артериальной гипертензии, степень почечной недостаточности на момент выполнения биопсии, в каждый из этих подклассов могло бы быть полезным для построения более значимой модели предсказания исхода почечной патологии у таких пациентов.

Известно, что протеинурия > 1 г/л, артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации на момент выявления заболевания ухудшают прогноз. Это доказано в многочисленных исследованиях при ретроспективном анализе больших групп пациентов, в том числе и с различными вариантами гломерулонефрита, у которых риск развития терминальной почечной недостаточности определен на основе клинических и гистологических признаков на момент дебюта заболевания [40,47,63].

Протеинурия – кардинальный симптом любого хронического гломерулонефрита. Она является маркером активности патологического процесса. Отражая, с одной стороны, выраженность морфологических изменений клубочков, протеинурия является одним из неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии [1]. Само по себе проникновение крупных белковых молекул через базальную мембрану клубочковых капилляров, мезангий и эпите-

лиальные клетки может оказывать повреждающее действие на эти структуры, так же как и на клетки эпителия проксимальных канальцев, где происходит частичная реабсорбция профильтрованного белка [2,14]. Во-вторых, протеинурия приводит к развитию вторичной гиперлипидемии, накопление же липопротеидов в мезангиальных клетках ведет к развитию гломерулосклероза [14]. Кроме того, выраженная протеинурия может вызывать нарушения агрегации тромбоцитов через изменение состава плазменных белков за счет снижения концентрации сывороточного альбумина, увеличения уровня фактора Виллебранда, потери антитромбина 3. Поэтому она считается одним из наиболее важных прогностических факторов [4,14,21].

По сравнению с другими морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита, при IgA нефропатии протеинурия более 1 г/л еще более значительно ухудшает прогноз заболевания [47]. Кроме того, доказано, что не только величина протеинурии, но и ее селективность существенно влияют на исход болезни [7, 31, 65, 66]. В принципе это относится не только к IgA нефропатии, но и ко всем гломерулопатиям, сопровождающимся протеинурией. O.Bakoush и соавт. определяли индекс селективности протеинурии на основе IgM. Было выявлено, что высокий индекс значительно коррелировал с более выраженными морфологическими изменениями, в то время как степень альбуминурии

не носила такой связи. Таким образом, определяя уровень IgM мочи, что является технически несложным и может быть выполнено в любой лаборатории, можно более надежно предсказать скорость прогрессирования заболевания [7].

Как известно, макрогематурия является одним из ведущих симптомов IgA нефропатии. Появление ее в дебюте заболевания и рецидивирующий характер в последующем являются благоприятными прогностическими признаками [10,21,50]. Также благоприятный прогноз отмечен при изолированной микрогематурии [3]. Причем важная роль этого симптома в прогнозе болезни подтверждается отсутствием различий в выживаемости больных с изолированной гематурией и при сочетании ее с протеинурией [10]. Сравнение групп с макро- и микрогематурией показало, что у больных с макрогематурией менее выражена клиническая и морфологическая симптоматика и дольше сохраняется достаточная функция почек [9,28,29,68]. С другой стороны, на фоне эпизодов макрогематурии может развиваться транзиторное снижение функции почек, что связано, как указывалось выше при описании морфологических изменений, с появлением тубулярного некроза [28,54]. Прогностическое значение такого сочетания признаков продолжает изучаться. По данным некоторых авторов, эпизоды острой обратимой азотемии обладают отрицательным прогностическим влиянием [11,12].

С тех пор, как Volhard в 1918 году впервые отнес артериальную гипертензию к факторам, ухудшающим прогноз гломерулонефрита, ее важная роль в прогрессировании заболевания показана достаточно определенно в значительном количестве работ последнего времени для различных морфологических вариантов ХГН, в том числе и для IgA нефропатии. Ухудшение прогноза при анализе выживаемости связывают с выраженностью артериальной гипертензии, ее частотой и осложнениями, а также с присоединением ее в ранние сроки от момента начала заболевания. Она может являться как маркером гистопатологических изменений, так и оказывать самостоятельное повреждающее действие на нефрон. Y.Osawa и соавт. доказали в своей работе, что поддержание оптимального уровня АД (систолическое АД <120, диастолическое АД <80 мм.рт.ст.), предложенного ВОЗ в 1999 году, предотвращает развитие выраженного гистологического поражения [52].

По данным Y.Konishi и соавт., у пациентов

с IgA нефропатией выявлена соль-чувствительность артериального давления [39]. В ходе проведения данной работы был выведен индекс соль-чувствительности, представляющий собой зависимость АД-экскреция натрия на фоне двух диет – с обычным содержанием соли и ограничением ее приема. Основная цель этой работы – определить, появляется ли эта соль-чувствительность до формирования артериальной гипертензии и связана ли она с гистологическими изменениями. Показано, что индекс чувствительности, выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального повреждения были значительно выше у пациентов с АД 120-139/80-89 мм.рт.ст., расцененного как «высоконормальное», и у пациентов с АД ≥ 140 / ≥ 90 мм.рт.ст., расцененного как гипертензия, чем у больных с АД <120/<80 мм.рт.ст., расцененного как «оптимальное». Индекс чувствительности значимо коррелировал с выраженностью гломерулосклероза и тубулоинтерстициальных изменений. У пациентов 2-й группы (высоконормальное АД) ограничение потребления поваренной соли с диетой снижало АД до оптимального уровня и уменьшало протеинурию. При этом предполагается, что у пациентов с IgA нефропатией соль-чувствительность артериального давления, связанная с гистологическим поражением, появляется раньше самой гипертензии. Кроме того, появились работы, указывающие на то, что отягощенная наследственность по артериальной гипертензии сама по себе также является независимым фактором риска прогрессирования заболевания [43].

Роль такого важного клинического показателя, как концентрация креатинина в крови и его клиренса в прогнозе любого хронического гломерулонефрита, признается большинством авторов [5,33,36,57,64,67]. Важную роль креатинина в прогнозе гломерулонефрита также подтверждают более или менее удачные попытки определения индивидуального прогноза с использованием моделей, отражающих динамику клиренса креатинина.

Информация о выраженности креатининемии и изменениях клубочковой фильтрации может быть полезна не только в случаях с определенной азотемией, но и в пограничных случаях. Так, повышение креатинина уже более 0,13 ммоль/л считают маркером неблагоприятного прогноза, поскольку оно приводит к существенному снижению выживаемости [4,10,64]. По всей видимости, важная роль концентрации сывороточного креатинина в прогнозе гломерулярных

заболеваний почек объясняется тесной связью данного показателя с такими важными морфологическими и клиническими параметрами, как выраженность тубулоинтерстициальных изменений и мезангиальной пролиферации, глобальным склерозом клубочков, образованием полулуний, артериологипертензией, артериальной гипертензией, протеинурией [5,45,50,60].

Таким образом, определение уровня креатинина сыворотки крови является скрининговым тестом для выявления нарушения функции почек. Однако очень часто при нормальном уровне креатинина СКФ оказывается сниженной, и, следовательно, может свидетельствовать о начальном нарушении функции почек. Так, при исследовании большой группы больных в Канаде было выявлено существенное преобладание значительно нарушенной функции почек среди пациентов, имеющих нормальный уровень креатинина сыворотки [23].

Известно, что нарушенная функция почек при первичном выявлении заболевания является очень важным предиктором развития терминальной ХПН. Это показано многими исследователями при ретроспективном анализе больших групп пациентов с IgA нефропатией. Для статистической обработки полученных данных используются различные программы, но чаще всего – регрессионный анализ и модель пропорциональных интенсивностей Кокса, адаптированная к анализу данных типа времени жизни. Этот статистический метод позволяет при параллельном анализе совокупности различных параметров выявлять признаки, которые значимо и независимо от других влияют на длительность дожития до определенного момента, например, развития ХПН или смерти больного от уремии [17,18]. С другой стороны, попытки оценки влияния на прогноз заболевания только одного признака, без учета его связи с другими, могут привести к неадекватным выводам из-за тесных взаимосвязей исследуемых параметров между собой. Поэтому в течение последних лет все шире применяют мультивариантные методы выявления прогностически значимых факторов, которые в настоящее время являются наиболее адекватными для решения настоящей проблемы и позволяют максимально приблизиться к индивидуальному прогнозу [8].

Таким образом, в результате многочисленных исследований было выявлено несколько факторов, ухудшающих прогноз заболевания. К ним, как уже указывалось выше, относят сте-

пень протеинурии, артериальную гипертензию, выраженность гистологических изменений, а также нарушение функции почек на момент выявления заболевания. Однако только небольшое число больных с IgA нефропатией имеют почечную недостаточность в дебюте заболевания, и ее наличие мало помогает предсказанию темпов прогрессирования заболевания. L.P.Bartosik и соавт. в своей работе, используя одновариантный линейный регрессионный анализ и пошаговую множественную линейную регрессию, попытались определить связь между возможными предикторами заболевания и снижением скорости клубочковой фильтрации, которая была рассчитана по клиренсу креатинина с использованием метода Cockcroft-Gault. Авторы пришли к выводу, что только два параметра из всех выделенных при предыдущих исследованиях имеют значение – это протеинурия и среднее артериальное давление за время наблюдения. По их данным, гистологические критерии не имели прогностической значимости. Только тяжелая степень интерстициальных изменений коррелировала с уровнем снижения СКФ при проведении одновариантного анализа, в то время как предшествующие исследования выявляли связь как гломерулосклероза, так и интерстициального фиброза с риском развития терминальной ХПН [20,38,61]. В этой работе выявлено также неравномерное распределение больных по различным классам двух гистологических классификаций S.M.K.Lee и M.Naas [8]. Таким образом, дебаты по гистологической оценке IgA нефропатии продолжаются и единой гистологической классификации пока не выработано.

Постоянно появляются работы с описанием новых факторов, влияющих на прогноз заболевания, продолжают изучаться уже известные предикторы риска терминальной почечной недостаточности. В частности, большое внимание в последнее время уделяется генетическому полиморфизму IgA нефропатии [26], в нескольких работах показано, что ожирение является также фактором риска прогрессирования IgA нефропатии [13]. J.Syrjanen и соавт. [59] и R.J.Johnson и соавт. [34] в своих работах отметили, что гипертриглицеридемия и гиперурикемия встречаются в начальной стадии почечной недостаточности чаще, чем раньше считалось. Они предположили, что при IgA нефропатии эти факторы могут быть вовлечены в прогрессирование заболевания. Так или иначе, количество работ по данной теме невелико и эта проблема продолжает изучаться.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Добронравов В.А. Морфологические и клинические признаки в оценке прогноза хронического идиопатического гломерулонефрита // Нефрология. – 1997. – Т.1, №4. – С.32-39.
2. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх. – 1988. – Т.60, № 6. – С.19-24.
3. Рябов С.И. Хронический гломерулонефрит // Клин. Мед. – 1984. – Т.62, №1. – С.24-30.
4. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде // Тер. арх. – 1994. – Т.66, № 6. – С.15-18.
5. Тов Н.Л., Валентик М.Ф., Влазнева В.А. и др. Сравнительная оценка клинического течения и динамики морфологических изменений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. – 1986. – Т. 58, № 7. – С.10-13.
6. Ariceta G., Gallego N., Lopez-Fernandez Y. et al. Long-term prognosis of childhood IgA nephropathy in adult life // Med. Clin. – 2001. – Vol. 116, № 10. – P. 373-374.
7. Bakoush O., Torffvit O., Rippe B., Tencer J. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 7. – P.1357-1363.
8. Bartosik L.P., Lajoie G., Sugar L., Cattran D.C. Predicting progression in IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38, №4. – P.728-735.
9. Beukhof J.R., Ockhizen Th., Halie L.M. et al. Subentities within adult primary IgA nephropathy // Clin. Nephrol. – 1984. – Vol. 22, №4. – P.195-199.
10. Bogenschuts O., Bohle A., Batz A. et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients // Amer. J. Nephrol. – 1990. – Vol. 10, № 2. – P.137-147.
11. Bohle A., Gise H.V., Mackensen-Haen S., Stark-Jacob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli // Klin. Wochenshr. – 1981. – Bd. 59. – S.1043-1051.
12. Bohle A., Wehrmann M., Bogenschutz O. et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases // Path. Res. Pract. – 1992. – Vol. 188, №7. – P.908-924.
13. Bonnet F., Deprele C., Sassolas A. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37, №4. – P.720-727.
14. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular diseases // Amer. J. Nephrol. – 1990. Vol. 10, Suppl. 1. – P.81-87.
15. Clarkson A.R. IgA-nephropathy. – Boston, 1987.
16. Cohen A.H., Nast C.C. (Коэн А., Наст С.) Иммуноопосредованные гломерулопатии. Перевод с англ. И.Б.Варшавской // Нефрология. – 1997. – Т.2, №2. – С.95-106.
17. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // J. R. Statist. Soc. – 1972. – В. 34. – P.187-220.
18. Cox D.R., Oakes D. (Кокс Д.Р., Оукс Д.) Анализ данных типа времени жизни. Перевод с англ. О.В.Селезнева. – М.: Финансы и статистика, 1988 – 191 с.
19. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors // Amer. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36, № 2. – P.227-237.
20. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients // Quart. J. Med. – 1986. – Vol. 59, № 178. – P.363-378.
21. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med. – 1986. – Vol. 59, № 228. – P.363-378.
22. Daniel L., Saingara Y., Giorgi R. et al. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P.13-20.
23. Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O., Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P.1042-1046.
24. Fofi C., Pecci G., Galliani M. et al. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome // J. Nephrol. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P.280-285.
25. Frimat L., Briancon S., Hestin D. et al. IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol. 12, №12. – P.2569-2575.
26. Frimat L., Kessler M. Controversies concerning the importance of genetic polymorphism in IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P.542-545.
27. Genel F., Arslanoglu S., Durmaz B., Bak M. Primary IgA nephropathy in children: association of clinical and pathological findings with prognosis // Indian J. Pediatr. – 2001. – Vol. 68, № 5. – P.409-412.
28. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular diseases // The kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C. Rector. 5-th ed. – 1996. – P.1392-1497.
29. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P.829-842.
30. Haas M. IgA nephropathy histologically resembling focal-segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 18 cases // Amer. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28, № 3. – P.365-371.
31. Harrison D.J., Thomson D., MacDonald M.K. Membranous glomerulonephritis // J.Clin.Pathol. – 1986. – Vol. 39, № 2. – P.167-168.
32. Hiki Y., Odani H., Takahashi M. et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59, № 3. – P.1077-1085.
33. Hogg R.J. IgA nephropathy: clinical features and natural history – a pediatric perspective // Amer. J. Kidney Dis. – 1988. – Vol. 12, № 5. – P.358-361.
34. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease (editorial) // Amer. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol.33. – P.225-224.
35. Julian B.A., Tomana M., Novak J., Mestecky J. Progress in the pathogenesis of IgA nephropathy // Adv. Nephrol. Necker. Hosp. – 1999. – Vol. 29. – P.53-72.
36. Kobayashi Y., Hiki Y., Fujii K. et al. Moderately proteinuric IgA nephropathy: prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases // Nephron. – 1989. – Vol. 53, № 3. – P.250-256.
37. Kokubo T., Hashizume K., Iwaze H. et al. Humoral immunity against the prolin-rich peptide epitope of the IgA1 hinge region in IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol.15, №1. – P.28-33.
38. Konishi Y., Imanishi M., Okamura M. et al. Relationship of renal histological damage to glomerular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18, № 9. – P.1341-1343.
39. Konishi Y., Okada N., Okamura M. et al. Sodium sensitivity of blood pressure appearing before hypertension and related to histological damage in immunoglobulin A nephropathy // Hypertension. – 2001. – Vol. 38, № 1. – P.81-85.
40. Koyama A., Igarashi M., Kobayashi M. et al. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P.526-532.
41. Lee S.M.K. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: emergence of a new histologic grading system // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, №6. – P.953-958.
42. Lee S.M.K., Rao V.M., Franklin W.A. et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease // Hum. Pathol. – 1982. – Vol.13, № 4. – P. 314-322.
43. Li P.K.T., Ho K.K.L., Szeto C.C. et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese – clinical and pathological perspectives // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, №1. – P.64-69.
44. Magil A.B., Ballon H.S. IgA nephropathy: evaluation of prognostic factors in patients with moderate disease // Nephron. – 1987. – Vol. 47, № 4. – P.246-252.
45. Matousov K., Rossmann P., Prat V., Chadimova M. Tipe

- 1 and 3 membrano-proliferative glomerulonephritis. Clinical picture and prognosis // *Cas. Lek. Ces.* – 1990. – Vol. 129, № 25. – P.778-781.
46. Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H.R. et al. Schonlein-Henoch nephritis // *Quart. J. Med.* – 1972. – Vol. 41, № 163. – P.241-258.
47. Mera J., Uchida S., Nagase M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy // *Nephron.* – 2000. – Vol. 84, №2. – P.148-157.
48. Mitsioni A. IgA nephropathy in children // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16, Suppl.6. – P.123-125.
49. Mustonen J., Syrjanen J., Rantala I., Pasternack A. Clinical course and treatment of IgA nephropathy // *J. Nephrol.* – 2001. – Vol. 14, № 6. – P.440-446.
50. Ng W.L., Loke S.L., Yeung C.K. et al. Clinical and histopathological predictors of progressive disease in IgA nephropathy // *Pathology.* – 1986. – Vol. 18, № 1. – P.29-34.
51. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, № 1. – P.348-349.
52. Osawa Y., Narita I., Imai N. et al. Determination of optimal blood pressure for patients with IgA nephropathy based on renal histology // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24, №32. – P.89-92.
53. Pluvio C., Giordano M., Cirillo D. et al. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11, № 12. – P. 2421-2425.
54. Praga M., Gutierrez-Millet V., Navas J.J. et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy // *Kidney Int.* – 1985. – Vol. 28, №1. – P.69-74.
55. Radford M.G., Donadio J.V., Bergstralh E.J., Grande J.P. Predicting renal outcome in IgA nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1997. – Vol.8, № 2. – P.199-207.
56. Sano T., Hiki Y., Kokubo T. et al. Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 50-56.
57. Schmitt h., Bohle A., Reineke T. et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases // *Nephron.* – 1990. – Vol. 55, № 3. – P.242-250.
58. Suzuki S., Fujieda S., Sunaga H. et al. Synthesis of immunoglobulins against Haemophilus parainfluenzae by tonsillar lymphocytes from patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, №5. – P.619-624.
59. Syrjanen J., Mustonen J., Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, № 1. – P.13-42.
60. Tateno S., Kobayashi Y. Quantitative analysis of mesangial areas in serial biopsied patients with IgA nephropathy // *Nephron.* – 1987. – Vol. 46, № 1. – P.28-33.
61. To K.F., Choi P.C., Szeto C.C. et al. Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P.392-400.
62. Usui J., Yamagata K., Kai H. et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features // *Inter. Med.* – 2001. – Vol. 40, № 8. – P.697-702.
63. Vleming L.J., de Fijter J.W., Westendorp R.G. Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 49, № 6. – P.337-344.
64. Wehrmann M., Bohle A., Bogenschutz O. et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes // *Clin.Nephrol.* – 1989. – Vol. 31, № 2. – P.67-76.
65. Woo K.T., Lau Y.K., Yap H.K. et al. Protein selectivity: a prognosis index in IgA nephritis // *Nephron.* – 1989. – Vol. 52, № 4. – P. 300-306.
66. Woo K.T., Wong K.S., Lau Y.K. et al. Hypertension in IgA nephropathy // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 1988. – Vol. 17, № 4. – P.583-588.
67. Yagame M., Tomino Y., Ishida K. et al. Evaluation of prognostic features in patients with IgA nephropathy // *Jap. J. Nephrol.* – 1987. – Vol. 29, № 4. – P.71-75.
68. Yoshikawa N., Ito H., Yoshiara S. et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children // *J. Pediat.* – 1987. – Vol. 110, № 4. – P.555-560.

Поступила в редакцию 11.10.2002 г.