

© Коллектив авторов. 1998  
УДК 616.611-002-07-08

*S. Kodra, M. Barbullushi, A. Koroshi, M. Tase*

## МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПО ДАННЫМ НАБЛЮДЕНИЯ 40 БОЛЬНЫХ)

*S. Kodra, M.V. Barbullushi, A. Koroshi, M. Tase*

## MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS (CLINICO-BIOLOGICAL FEATURES AND TYPE OF ITS PROGRESSION BY THE DATA OF 40 CASES)

Отделение нефрологии Университетского Медицинского центра, Тирана, Албания

### РЕФЕРАТ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — первичное хроническое заболевание клубочков почек, отнесенное к группе пролиферативных гломерулярных заболеваний. Для оценки исхода и прогностических критериев были обследованы 40 пациентов с биопсией доказанным МПГН. Средний возраст больных — 27 лет (от 14 до 60). Соотношение мужчины:женщины — 2:1. У всех пациентов предполагали первичный МПГН. Эпизоды инфекции предшествовали первым проявлениям почечной патологии в 37% случаев. Протеинурия выявлялась у всех пациентов, тогда как нефротический синдром наблюдался у 65% (24 пациента) больных. Микро- и макрогематурия присутствовала в 92% случаев. Первоначально гипертензия имела место у 40% (15) больных, однако только 5 из них получали антигипертензивную терапию. Анемия была выявлена у 52% больных, у половины из них клинически ничем не проявлялась. Азотемия (креатинин сыворотки крови более 1,5 мг/дл) на момент биопсии была обнаружена в 16% (6). Уровень С3 был снижен в 70% случаев. Морфологические варианты МПГН были представлены: I тип — 24 случая (65%), II тип — 13 случаев (35%). Таким образом, заболеваемость МПГН в Албании остается высокой, что связано с инфекциями. При этом наблюдается высокая частота макрогематурии. МПГН является наиболее частым вариантом первичного хронического гломерулонефрита.

**Ключевые слова:** мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, нефритический синдром.

### ABSTRACT

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a primary chronic glomerular disease which is included in the proliferative group of glomerular diseases. The outcomes and prognostic indicators were estimated in 40 patients with biopsy confirmed MPGN. Mean age of the patients was 27 years (from 14 to 60 years). The male/female ratio was 2:1. All the patients were suspected to have primary MPGN. The episodes of infection preceded the first symptoms of renal disease in 37% of the cases. Proteinuria was diagnosed in all the patients while the nephrotic syndrome was noted in 65% (24 cases). Haematuria (micro and macro) was present in 92% of the cases. Initial hypertension occurred in 40% (15 patients) whereas only 5 patients had hypertension requiring treatment. Anemia was found in 52%, in half of them there were no clinical signs of it. Positive rates of azotemia (Cr > 1,5 mg/100 ml) at the time of biopsy were found in 16% (6 patients). The level of C3 was low in 70% of the cases. The morphological variants of MPGN were as follows: type I — 24 cases (65%) and type II — 13 cases (35%). So, the incidence of MPGN in Albania remains high which is probably due to infections, high incidence of macroscopic hematuria being observed. MPGN is the most common form among chronic primary forms of glomerulonephritis.

**Key words:** membranoproliferative glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — это первичное хроническое заболевание клубочков почек, отнесенное к группе пролиферативных гломерулярных заболеваний [1, 2]. Главными морфологическими особенностями данного заболевания являются пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса в сочетании с повреждением стенок капилляров клубочка [3, 6].

Термин МПГН используется с 1962 г. Он отражает патологию капиллярной стенки, связанную с отложением иммунных комплексов в субэпителиальной, субэндотелиальной и интрамембранозной частях базальной мембраны [3, 4, 6]. Некоторые авторы предпочитают использовать термин мезангиокапиллярный гломерулонефрит [5, 7, 8]. Причина этого в том, что описанные выше изменения чаще связаны с врастанием мезангиальной ткани в стенку капилляра клубочка, что проявляется ее утолщением. Мы предпочитаем термин МПГН, так как он наиболее широко представляет все формы с мезангиальной пролиферацией и расширением мезангиального пространства вокруг и внутри капиллярных стенок.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 40 пациентов с МПГН, которых хотя бы однажды госпитализировали в нашу клинику. Диагноз основывался на комплексе анамнестических, клинико-биологических и морфологических характеристик заболевания.

Все пациенты, внесенные в протокол исследования, были подобраны в строгом соответствии с морфологическими критериями на основе оптической микроскопии. Все случаи с биологическими или клиническими признаками системного заболевания были исключены из исследования.

В протокол было включено следующее:

а) подробное клиническое обследование: возраст пациента на момент начала заболевания, пол, как было диагностировано заболевание, точное время начала артериальной гипертензии (АГ) и (или) хронической почечной недостаточности (ХПН), личный и семейный инфекционный и аллергологический анамнез и т. д.;

б) клинико-биохимические исследования: анализы периферической крови, лейкоцитарной формулы, суточная потеря белка, подсчет клеточных элементов в моче по Аддису, общий белок и белковые фракции крови, уровень креатинина и мочевины крови, клубочковая фильтрация, липидный спектр, иммуноэлект-

рофорез белков (у 14 пациентов), LE-клетки, Waler—Rose, Гамма-Латекс, Hbs антиген, общий сывороточный комплемент. Все исследования производились несколько раз;

в) гистологическое исследование: всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия почки. Гистологическое исследование биопсийного материала проводилось с помощью оптической микроскопии;

г) лечение: 30 пациентов получали один или более медикаментозный препарат;

е) исход и прогноз: оценка исхода и прогноза у пациентов осуществлялась периодически амбулаторно и во время повторных госпитализаций. Принимались во внимание такие важные клинические данные как АГ, отеки и т.д.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст начала заболевания — 27 лет, более 80% пациентов были моложе 30 лет, тогда как медиана этого показателя оказалась на уровне 22 лет (от 12 до 60 лет). Соотношение полов было следующим М:Ж — 2:1 ( $p < 0,01$ ). Мужчины оказались старше (медиана — 23 года), чем женщины (медиана — 20 лет). Анамнез выявил повторяющиеся эпизоды инфекций до клинических проявлений патологии почек у 37% больных. У 65% больных гломерулонефрит был обнаружен во время или после инфекционного заболевания. Более половины данных инфекций относились к верхним дыхательным путям. Наблюдался скрытый период длительностью менее 7 дней от начала инфекции верхних дыхательных путей до появления почечных симптомов. Мы обнаружили высокий титр антистрептолизина О (АСЛО) у 11 пациентов. Не найдено особенностей в анамнезе жизни и семейном анамнезе, однако у одного пациента гломерулонефрит развился после гиподистрофии, которой больной страдал несколько лет назад. Начало клинической манифестации было представлено большим числом симптомов. Первоначально около 90% больных имели один или два из следующих трех важнейших клинических проявлений: нефротический синдром (37,5% пациентов), нефритический синдром (30%), макрогематурия (20%).

Мы, имея в виду комбинированный нефротическо-нефритический синдром, считаем необходимым подчеркнуть, что нефротический синдром часто сочетался с нефритическим.

Согласно нашим данным (табл. 1), 100% больных на момент обнаружения заболевания имели различный уровень протеинурии, что учитывалось при диагностике нефротического и (или) нефритического синдромов. У 92% больных наблюдалась макро- или микрогематурия.

70% пациентов страдали отеками, что чаще, но не всегда, при нефротическом или нефритическом синдромах. Более половины наших пациентов имели персистирующую транзиторную АГ и около половины — анемию, в большинстве случаев не связанную с ХПН. Боли в пояснице, дизурия, повышение температуры тела и т.д. встречались редко.

Протеинурия выявлялась у всех пациентов. У большинства уровень протеинурии не превышал 5 г/сут, в четверти случаев обнаруживался высокий уровень протеинурии (более 5 г/сут), а у 3 больных экскреция белка составила менее 1 г/сут. Стоит отметить, что протеинурия не была стабильной у одних и тех же пациентов в повторных анализах. У всех протеинурия была неселективной. В 90% выявлялись те или иные уровни гематурии. Макрогематурия наблюдалась у 8 пациентов и у 1 из них данный эпизод повторился. У 15 больных количество выделяемых эритроцитов достигало 100 000 в 1 мин. У половины больных с гематурией наблюдалась также лейкоцитурия, однако ее уровень был всегда ниже гематурии. Лейкоцитурия не была связана с инфекцией мочевыводящих путей.

У 26 пациентов наблюдался нефротический синдром: либо в постоянной, либо в транзиторной форме. В 52,5% случаев имелась различного уровня анемия, причем в половине случаев не связанная с ХПН. Анемия была нормохромной, без признаков гемолиза или иммунной природы. В некоторых случаях анемия сочеталась с сидеропенией. У 70% больных была повышена СОЭ, у большинства из них в дальнейшем прогрессировала ХПН, и данные пациенты были отнесены к группе, составляющей тяжелую форму МПГН.

Изменения, наблюдаемые при проведении иммуноэлектрофореза, не были специфичными. Они отражали изменение уровней иммуноглобулинов, однако без корреляции с другими клиническими и биологическими параметрами и исходом заболевания.

У всех пациентов LE-клетки и антинуклеарные антитела не обнаруживались, тест Waler—Rose был отрицательным. У 23 больных (57,5%) наблюдалось постоянное снижение уровня сывороточного комплемента, степень которого, однако, варьировала у одних и тех же пациентов при повторных исследованиях. Средний уровень комплемента составлял  $58 \pm 2,5$  CH50. К моменту диагностирования заболевания у 30% больных уровень комплемента был ниже 60 CH50, а у 3 пациентов — ниже 30 CH50. У 8 пациентов мы выявили снижение С3 фракции комплемента. В процессе прогрессирования заболевания мы повторно исследовали уровень комплемента. У некоторых пациен-

Таблица 1

**Частота клинических симптомов на момент начала заболевания**

Клинический симптом	Число случаев	Процентное отношение
Протеинурия	40/40	100
Гематурия	37/40	92,5
Отеки	28/40	70
Артериальная гипертензия	21/40	52,5
Боли в пояснице	6/40	15
Анемия	21/40	52,5
Дизурия	7/40	17,5
Почечная недостаточность	8/40	20

тов гипокомplementемия сохранялась, у других — наблюдались периоды нормализации уровня комплемента, у остальных — происходило изменение уровня комплемента от нормальных цифр к пониженным. Наибольшие изменения уровня комплемента в повторных анализах наблюдались у пациентов с изначально умеренно сниженным его содержанием. Выраженность гипокомplementемии у этих больных нарастала даже с развитием ХПН. Как показано в табл. 2, больные с нормокомplementемией были моложе больных с гипокомplementемией. У больных с гипокомplementемией чаще развивались нефротический синдром и анемия, тогда как АГ чаще встречалась у больных с нормальным уровнем комплемента.

Во всех случаях гистологического исследования биопсийного материала четко определялась классическая картина МПГН в лобулярной или полулунной форме. К концу 1985 г. длительность заболевания у данных 40 больных варьировала от 10 до 30 лет (среднее значение — 13 лет 9 мес). АГ развилась у 34 больных

Таблица 2

**Сравнительная характеристика клиничко-лабораторных данных по пациентам с нормо- и гипокомplementемией**

Клинический признак	ГК	НК
Пол	14 М/ 9 Ж	12 М/ 5 Ж
Возраст	29	25
Частота нефротического синдрома	16/23 (69,5%)	8/17 (47%)
Анемия	14/23 (60%)	5/17 (29%)
Артериальная гипертензия	9/23 (34,4%)	12/17 (70%)
Почечная недостаточность	5/23 (22%)	5/17 (29,4%)

Примечание. ГК — пациенты с гипокомplementемией; НК — пациенты с нормокомplementемией.

(85%), однако у 12 из них АГ явилась сопутствующей гломерулонефриту патологией. В 6 случаях АГ была выявлена до развития ХПН, у остальных больных — на фоне ХПН. Время от начала гломерулонефрита до манифестации АГ варьировало в пределах 1—9 лет. Средний возраст больных на момент обнаружения АГ составлял 35,9 лет. У двух наших пациентов АГ приобрела злокачественное течение с тяжелыми церебральными осложнениями. 28 пациентов (70%) перешли в терминальную стадию ХПН или умерли. У половины из них это случилось менее чем через 2 года от начала заболевания.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

МПГН — хроническое заболевание, поражающее преимущественно мужчин молодого возраста, хотя в литературе приводятся разноречивые данные по этому поводу. Все известные нам авторы [4, 7, 9, 11, 13, 18] согласны, что заболевание может развиваться и у детей и людей пожилого возраста, однако преобладает у молодых. Самегон обнаружил, что 86% пациентов с МПГН были моложе 30 лет [7, 10, 12]. Не очень четко определена частота встречаемости заболевания. Некоторые сообщения говорят об относительной редкости заболевания и представляют цифры 2—8% от всех случаев хронического гломерулонефрита [3, 18, 20]. В других работах сообщается о том, что болезнь встречается часто, в 25% — у взрослых пациентов с гломерулонефритом [2, 15, 16, 20]. По нашим данным, МПГН — наиболее частая форма хронического первичного гломерулонефрита по данным биопсии почек.

Существует много доказательств того, что различные инфекционные агенты, в особенности стрептококки, инициируют иммунный конфликт, приводящий к развитию заболевания. Мы обнаружили у 37% наших пациентов предшествующую инфекцию и у большинства из них наблюдался повышенный уровень АСЛО. Некоторые исследователи находят не только повышенную частоту инфекций при МПГН в целом, но и особенную склонность к инфекциям при лобулярной и полулунной формах болезни [16—18]. В любом случае причинно-следственные связи между инфекциями и МПГН до сих пор не доказаны [7, 8, 12, 14]. Мы также обнаружили сходные с описаниями других авторов клинические характеристики заболевания. Общепризнанным взглядом на клиническое течение МПГН является нефротический и(или) нефритический синдром. Частота нефротического синдрома, по нашим данным, совпадает с описаниями других авторов, однако у всех наших пациентов нефротический синдром соче-

тался с какими-либо экстраренальными проявлениями почечной патологии. Как и ожидалось, наблюдаемый нами нефритический синдром с течением заболевания становится редуцированным и отличается от типичного нефритического синдрома при остром гломерулонефрите. У большинства пациентов нефротический синдром сочетался с нефритическим, более того, признаки нефритического синдрома сохранялись даже после вступления в фазу ХПН. Итак, клиническая комбинация из нефротического и нефритического синдромов с макроили микрогематурией персистирующего и прогрессирующего характера — основа клинической диагностики МПГН.

Изменения в анализах мочи не выявили каких-либо значительных специфических изменений по сравнению с другими вариантами хронического гломерулонефрита. Однако мы подчеркиваем высокий уровень гематурии и даже макроскопический ее вариант является почти облигатным симптомом у всех наших пациентов с МПГН. Анемия при МПГН носит симптоматический характер, чаще — нормоцитарная, нормохромная и связана с ХПН. Патологические механизмы ее развития до сих пор недостаточно изучены. Мы обнаружили предшествующую анемию у больных с гипоккомплементемическими формами МПГН. Еще один феномен, привлечший наше внимание, — гиперэозинофилия.

Гипоккомплементемия представляется одним из ведущих патологических феноменов при МПГН. Отличительной чертой этой формы хронического гломерулонефрита является стойкая гипоккомплементемия. Она встречается с частотой 30—80% [7].

Наши последние исследования, сопоставимые с некоторыми предыдущими [16—18], показали, что при МПГН, в отличие от других форм хронического гломерулонефрита, чаще и раньше развивается АГ. Другие исследователи также получили сходные результаты [4, 18, 20] и, согласно их данным, частота АГ при МПГН варьирует в пределах 46—57%. Более того, частота ее увеличивается с течением времени и развитием нарушений функции почек. Обычно мы обнаруживали умеренную АГ, но иногда она принимала злокачественный характер. Частота злокачественной гипертензии при МПГН составила 9% [12]. В нашем исследовании у этих пациентов развились осложнения с тяжелыми церебральными поражениями. Наши исследования также подтвердили быстрое прогрессирование нарушения почечных функций, на что указывают и другие авторы [4, 7, 8, 10]. В заключение хочется отметить, что несмотря на серьезный прогноз заболевания в целом, при

МПГН, как и при многих других формах хронического гломерулонефрита, мы наблюдали пациентов с ремиссиями, наступающими спонтанно или после проводимой терапии. У нас было 2 больных с полной и длительной ремиссией и 4 — с частичной.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПГН развивается в любом возрасте, но большей частью у молодых людей. По нашим данным, 80% пациентов не достигли возраста 30 лет и соотношение мужчины: женщины составило 2:1.

Чрезвычайно важна причинная роль инфекций при МПГН. В 65% случаев заболевание начиналось во время или после инфекции, у 11 пациентов был повышен уровень АСЛО. Обычно первым проявлением заболевания являлся нефротический и(или) нефритический синдром, что наблюдалось у 67,5% больных.

Наиболее характерным изменением в анализах мочи при МПГН можно считать гематурию, которая наблюдалась у 90% больных. У 15 пациентов (37,5%) выделение эритроцитов с мочой превышало 100 000 в 1 мин, а у 8 — наблюдались эпизоды макрогематурии.

Анемия различной степени тяжести была обнаружена у половины больных, в 50% случаев это было связано с ХПН. Анемия также является одним из главных симптомов заболевания. У 14 пациентов (42%) была гиперэозинофилия.

Постоянная гипокомплементемия обнаруживалась у 33 больных (57,5%). Ее можно расценивать как один из существенных патофизиологических сдвигов при МПГН.

Неблагоприятное течение после 3,9 лет наблюдения выявлено в 45% случаев. 6 пациентов имели полную и(или) частичную ремиссию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alia L., Kodra S., Thereska N. Glomerulonefriti kronik difuz membranoproliferativ // Buletin UT, seria shkencat mjekesore.—1991.— Vol. 3.— P. 59.

2. Alia L. Ekuivalenti morfologjik i sindromeve klinike te glomerulonefriteve kronike.— Disertacion.— 1982.

3. Barbiano di Belgioioso et al. Glomerulonefrite membranoproliferative // *Minerva Nefrologica*.— 1976.—Vol. 4.—P.260.

4. Cameron J.S. Membranoproliferative glomerulonephritis and hypocomplementemia // *Brit. J. Med.*— 1970.—Vol. 8.—P. 175.

5. Cameron J.S. et al. Mesangiocapillary Glomerulonephritis // *Glomerulonephritis* / Ed.P.Kinkaid Smith et al.— New York, 1973.— P. 541.

6. Chung J., Habib R. Pathology of the nephrotic syndromes in children // *Lancet*.— 1970.— Vol. 1.— P. 1299.

7. Donnadio J.V. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis.— 1979.—Vol. 54.—P. 141.

8. Danielsen H., Kornerup H. et al. Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis// *Clin. Nephrol.*— 1994.—Vol. 6.—P. 284.

9. Glassock R.J., Bennett C. The glomerulopathies // *The Kidney* / Ed. B. M. Brenner, F.C. Rector F.— Philadelphia, 1976.— Vol. II.—P. 941.

10. Glassock R.J. Clinical aspects of acute rapidly progressive and chronic glomerulonephritis // *Strausse and Welt's Disease of the Kidney*.— Boston, 1979.— P. 691.

11. Habib R. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // *Glomerulonephritis* / Ed. P. Kinkaid Smith et al.— New York, 1983.—P. 491.

12. Habib R. et al. Dense deposit disease// *Kidney Int.*— 1975.— Vol. 7.—P. 204.

13. Habid R., Levy M. Glomerulonefrite membranoproliferativ // *Nephrologie* / Ed. J. Hamburger.— Paris, 1979.

14. Hamburger J. et al. Reflexions on the classifications of glomerulonephritis // *Sixth International Congress of Nephrology*.—Florence, 1975.— P. 49.

15. Kinkaid Smith P. The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis.— New York, 1973.—P. 951.

16. Kinkaid Smith P. Mesangiocapillary glomerulonephritis.— New York, 1973.—P. 489.

17. Kodra S. Vecorite kliniko-biologjike dhe evolutive te GNK paresore // *Disertacion*.— 1983.

18. Lagrue G., Sobel A. Les glomerulonephritis parietoproliferative hypocomplementemique // *La Nouvelle Presse Med.*— 1973.—Vol. 34.—P. 3258.

19. Michelson P. Indometacin treatment of membranoproliferative glomerulonephritis // In: P. Kinkaid Smith.— Melbourne.—1973.—P. 611.

20. Rojer P., Habib R. Les glomerulonephritis prolongess // *Annales de Pediatrie*.— 1962.—Vol. 17.—P. 178.

21. Legrain M. et al. Le pronostic des glomerulonephritis chronique primitives // *La Nouvelle Presse Med.*— 1978.— Vol. 7.—P. 533.

22. Levy M., Habib R. New perspectives in membranoproliferative glomerulonephritis // *Progress in glomerulonephritis* / Ed. P. Kinkaid Smith.— 1979.— P. 54.

Перевод с английского С.А.Иванова