© А.В.Смирнов, В.В.Козлов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-072.5-037

А.В. Смирнов, В.В. Козлов

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

A.V. Smirnov, V.V. Kozlov

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICO-BIOCHEMICAL FACTORS IN THE EVALUATION OF MORPHOLOGICAL SIGNS OF PROGRESSING MESANGIAL-PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

РЕФЕРАТ

Обследованы 106 больных (55 мужчин и 51 женщина) в возрасте 23,3±1,0 лет с гистологически подтвержденным диагнозом мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МезПГН). На основании клинико-морфологических сопоставлений, было установлено, что в отношении развития склеротических процессов в почечной паренхиме имеют значение возраст пациентов (гломерулосклероз, понефронное запустевание), наличие и характер артериальной гипертензии — транзиторная или постоянная (гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз), значения диастолического АД (понефронное запустевание). Степень выраженности сосудистого компонента определялась возрастом больных (эластофиброз артерий среднего калибра), длительностью течения гломерулонефрита и значениями систолического АД (эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол). Морфологические изменения эпителия проксимальных канальцев определялись в основном ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии. Наиболее выраженные изменения встречались при НС.

При изучении взаимоотношений между биохимическими и морфологическими показателями отчетливо прослеживалась положительная связь склеротических изменений (гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз) и дистрофии эпителия проксимальных канальцев со значениями суточной потери белка с мочой.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение в оценке степени выраженности склеротических изменений почечной паренхимы или дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев у больных с МезПГН имеют значение: возраст пациентов, артериальная гипертензия, выраженность протеинурии.

Ключевые слова: гломерулонефрит, прогрессирование, возраст, артериальная гипертензия, протеинурия.

ABSTRACT

An examination of 106 patients (55 male and 51 female) at the age of 23.3±1.0 years with histologically proved mesangial-proliferative glomerulonephritis (MesPGN) was carried out. On the basis of clinicomorhplogical correlations it was established that the intensity of sclerotic processes in the renal tissue (glomerulosclerosis) was associated with the patient's age, the presence and character of arterial hypertension — transient or constant — (glomerulosclerotic, cortical and medullary interstitial sclerosis), the level of diastolic blood pressure (BP) (glomerulosclerosis). The intensity of the vascular component correlates with the patient's age (elastofibrosis of the middle size arteries), duration of glomerulonephritis and the level of systolic BP (elastofibrosis of the middle size arteries, hyalinosis of arterioles).

The morphological changes of the proximal tubules epithelium were mainly determined by the clinical syndrome at the moment of renal biopsy. The most pronounced morphological changes were observed in the nephrotic syndrome.

When studying the correlations between the biochemical and morphological signs it was established that sclerotic processes (glomerulosclerosis, cortical and medullary interstitial sclerosis) and dystrophic changes of the proximal tubules epithelium were connected with the level of proteinuria per 24 hs.

The data obtained suggest that the intensity of the sclerotic processes in the renal tissue and dystrophic changes in the proximal tubules epithelium in patients with MesPGN depend on the patients' age, arterial hypertension and the proteinuria intensity.

Key words: glomerulonephritis, progression, age, arterial hypertension, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным инструментом в оценке прогноза течения той или иной морфологической формы хронического гломерулонефрита (ХГН) является 10-летняя выживаемость больных. Однако даже в рамках одной морфологической формы ХГН 10-летняя выживаемость может варьировать в широких пределах, что ряд авторов связывают с активностью воспалительного процесса [5, 8] или с частотой его обострений [10, 11].

М. Я. Ратнер и соавт. (1987) различают нефритические и нефротические типы ХГН [6]. В первой группе выделяют максимально активный, активный и неактивный нефритические типы. В качестве эталона активности служит острый нефритический синдром. Во второй группе различают нефротический и нефротически-гипертонический типы ХГН [6]. Скорость прогрессирования гломерулонефрита (10-летняя выживаемость) вне зависимости от морфологической формы заболевания наиболее выраженной была при активно-нефритическом и нефротически-гипертоническом типах ХГН [8].

С. И. Рябовым и В.В. Ставской (1996), на основании систематического учета частоты обострений ХГН, в условиях диспансерного наблюдения за больными были предложены 4 типа течения заболевания [11]. При первом типе отмечались редкие, развивающиеся через 8 лет и более обострения ХГН, при втором — умеренно-выраженные обострения отмечались каждые 4—7 лет, при третьем — обострения регистрировались ежегодно или течение заболевания было непрерывно-рецидивирующим в течение 2 лет и более. О четвертом типе течения свидетельствовал благоприятный характер ХГН на протяжении 13—27 лет, после чего отмечались 1—2 обострения и формировалась хроническая почечная недостаточность (ХПН). Учитывая, что четвертый тип течения может быть распознан только после развития азотемии, авторы рекомендуют в практической работе выделять 3 типа течения [11]. Результаты исследований показали, что 10-летняя выживаемость больных с различными морфологическими формами ХГН оказалась идентичной при одинаковых типах течения заболевания [11].

Схожесть двух приведенных точек зрения очевидна, так как в обоих случаях речь идет об активности основного воспалительного процесса (или его рецидивах) в почечной паренхиме, под которым, как известно, понимается активация гуморальных и тканевых иммунных реакций, закономерно ведущих к развитию склероза [4, 19]. Иначе говоря, чем выраженнее активность воспалительного процесса и чем чаще отмечаются его обострения, тем быстрее формируется склероз. Данное утверждение находится в полном согласии с традиционной логикой клинициста. Однако из-за отсутствия единой клинической классификации ХГН и общепринятых признаков активности воспалительного процесса (или его обострения) в практической работе не всегда возможно ориентироваться на предложенные критерии. Так, по данным И.Е. Тареевой и соавт. (1981), придерживающихся классификации ХГН Е. М. Тареева, различия в 10-летней выживаемости больных с латентным и нефротическим вариантами течения мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита отсутствуют [18] и это несмотря на то, что НС всегда является признаком активности воспалительного процесса при данной морфологической форме нефрита [26]. В случае оценки частоты обострений мы вынуждены прибегать к ретроспективному анализу течения ХГН (за исключением третьего типа), что полностью оправдывает себя в научных целях, но не удобно в практической работе. Кроме того, в соответствии с современными представлениями, в прогрессировании ХГН и формировании ХПН участвуют не только иммуновоспалительные, но и неиммунные механизмы [19, 31]. К последним относят целый ряд факторов, среди которых, учитывая тематику исследования, следует выделить системную артериальную гипертензию и протеинурию [29, 30]. При анализе прогноза у больного с конкретной морфологической формой гломерулонефрита с достаточной функцией почек практический врач обычно ориентируется на ряд общедоступных клинических и биохимических показателей. Среди них: возраст больного, наличие нефротического синдрома и его длительность, в отсутствии НС — величина протеинурии и ее динамика, степень выраженности и длительность артериальной гипертензии.

Задачей настоящего исследования явилось изучение клинико- и биохимико-морфологических параллелей у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с целью оценки их прогностического значения в отношении формирования склеротических изменений в почечной паренхиме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 106 больных (55 мужчин и 51 женщина) с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН), у которых функция почек была абсолютно нормальной. Средний возраст больных равнялся 23,3±1,0 лет. Длительность заболевания на момент проведения биопсии составляла в среднем 54±8 мес. Ведущий клинический синдром у 52 человек был

представлен изолированным мочевым синдромом (ИМС), у 41 пациента, помимо мочевого синдрома, отмечалась вторичная артериальная гипертензия (ВГ) и у 13 больных имелся нефротический синдром (НС). Среди больных с ВГ у 15 человек (37%) гипертензия носила постоянный характер (систолическое АД — 165±2 мм Hg; диастолическое АД — 95±3 мм Hg), а у 26 пациентов была преходящей (транзиторной) (систолическое АД — 155±3 мм Hg; диастолическое АД — 89±4 мм Hg). Длительность ВГ, в среднем, составляла 3,5±1,1 лет. Основные биохимические показатели в группе больных с МезПГН имели следующие значения: фибриноген — 3,0±0,1 г/л; общий белок крови — 70,8±1,0 г/л; альбумин крови — 37,1±0,8 г/л; креатинин крови — 0,102±0,002 ммоль/л; мочевина крови — 6,3±0,18 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации равнялась 95,8±3,2 мл/мин, суточная потеря белка с мочой — 1,99±0,26 г/сут. Те же показатели в зависимости от клинического варианта течения заболевания представлены в табл. 1. Данные анамнеза указывали, что у 32 человек (30%) заболевание началось остро (острый нефритический синдром), а у 74 человек (70%) гломерулонефрит характеризовался постепенным развитием и выявлялся случайно при профилактических осмотрах. Из 13 пациентов с НС у 5 человек данный симптомокомплекс отмечался в дебюте гломерулонефрита, а у 8 пациентов сформировался в более поздние сроки (от 2 мес до 3 лет).

При светооптическом исследовании биоптатов почек полуколичественно оценивали степень выраженности отдельных морфологических признаков. Гломерулосклероз (ГСК) и понефронное запустевание (ПЗ) считали незначительными, если было склерозировано менее 15% клубочков в срезах, умеренным — при склерозе от 15 до 30% клубочков, выраженным — при склерозе более чем 31% всех клубочков в срезах. Корковый и мозговой интерстициальный склероз (КИС, МИС), дистрофию, субатрофию и атрофию эпителия проксимальных канальцев, а также периваскулярный склероз (ПВС) оценивали в баллах: 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительные изменения (менее 30% структур), 2 — умеренные изменения (от 30 до 70 %) и 3 — выраженные изменения (более 71% структур). В отношении эластофиброза артерий среднего калибра (ЭФ) и гиалиноза артериол (ГА) учитывали наличие или отсутствие морфологического признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты полуколичественного анализа степени выраженности морфологических изменений при МезПГН суммированы в табл. 2. К данным, указанным в таблице, следует добавить, что пролиферация мезангиальных клеток в 80% случаев была умеренной, в 10% — выраженной и у 10% больных — незначительной. Взаимосвязь основных морфологических признаков с клиническими и биохимическими данными была изучена с помощью различных статистических методов. Группу клинических факторов составили: возраст пациентов, длительность гломерулонефрита, ведущий клинический синдром на момент проведения биопсии, длительность НС, наличие и длительность артериальной гипертензии, абсолютные значения среднего систолического и диастолического АД (табл. 3).

Ведущий клинический синдром на момент проведения биопсии, не оказывая заметного влияния на склеротические и сосудистые изменения, имел значение в развитии морфологических изменений эпителия проксимальных канальцев. Так, вакуольная дистрофия была связана с ведущим синдромом на момент про-

Таблица 1

Основные лабораторные показатели у больных с МезПГН в зависимости от клинического варианта течения заболевания

Клинический вариант		Лабораторный показатель, $\bar{X}\pm m$							
		Ф, г/л	ОБ, г/л	А, г/л	Кр., ммоль/л	Моч., ммоль/л	СКФ, мл/мин	%Реабс. воды	СПБ, г/сут
1	ИМС (n=52)	3,02 ± 1,17	72,5 ± 1,4	38,6 ± 1,0	0,10±0,004	6,6 ± 0,3	97,6 ± 4,7	98,9 ± 0,07	1,42 ± 0,40
2	ВГ (n=41)	3,02 ± 0,17	72,5 ± 1,4	38,6 ± 1,03	0,10±0,004	6,7 ± 0,4	93,0 ± 4,0	98,8 ± 0,09	1,68 ± 0,30
3	НС (n=13)	3,33 ± 0,45	53,9 ± 2,5	25,6 ± 2,0	0,08 ± 0,004	5,4 ± 0,3	100,7 ± 10,0	99,1 ± 0,2	5,1 ± 0,6
Достоверность различий, p≤									
1—2		–	–	–	–	–	–	–	–
1—3		–	0,001	0,001	–	–	–	–	0,001
2—3		–	0,001	0,001	–	–	–	–	0,001

Примечание. Ф — фибриноген; ОБ — общий белок; А — альбумин; Кр. — креатинин; Моч. — мочевина; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; % Реабс. — процент реабсорбции воды по пробе Реберга—Тареева; СПБ — суточная потеря белка с мочой.

Таблица 2

Результаты полуколичественного анализа степени выраженности основных морфологических изменений в биоптате у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (n = 106), по данным световой микроскопии

Морфологический признак	Степень выраженности морфологических изменений			
	Отсутствуют	Незначительные	Умеренные	Выраженные
ГСК (n=105)	32/30	25/24	20/19	28/27
КИС (n=104)	64/61	10/10	18/17	12/12
МИС	62/58	13/13	16/15	15/14
ВД	81/76	15/14	6/6	4/4
ЗД	16/15	21/20	43/41	26/24
ГКД	77/72	22/21	5/5	2/2
СА	78/75	9/8	10/9	9/8
АП	86/81	4/4	9/8	7/7
ПЗ	53/50	17/16	17/16	19/18
ПВС	48/45	22/21	22/21	14/13

Примечание. Через косую черту: слева — абсолютное число наблюдений; справа — процент от общего числа больных с данной морфологической формой.

ведения биопсии (χ^2=13,45; p=0,04; r_s=0,21; p=0,03), потому что более выраженные степени ее развития чаще встречались при ВГ и НС, чем при ИМС. Очевидно, вследствие этого наблюдалась связь ВД с артериальной гипертензией (r_s=0,23; p=0,02). Похожая ситуация отмечалась и в отношении зернистой дистрофии эпителия проксимальных канальцев. Выраженная степень ЗД при ИМС обнаруживалась в 11,8% случаев (6 больных из 51), при ВГ — в 30% случаев (у 12 человек из 40), а при НС она регистрировалась у 83% больных (10 пациентов из 12). Все это определяло достаточно прочную связь ЗД с ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии (χ^2=30,0; p<0,001; r_s=0,33; p<0,001). Ни у одного больного с МезПГН с ИМС (51 человек) не было выявлено признаков умеренной или выраженной гиалиново-капельной дистрофии эпителия проксимальных канальцев, тогда как при ВГ ее признаки выявлялись в 10%, а при НС — в 16,7% случаев. По-видимому, этим была обусловлена связь ГКД с клиническим вариантом течения заболевания на момент биопсии (χ^2=28,17; p<0,001; r_s=0,32; p=0,001) и длительностью НС. Значимость других клинико-морфологических параллелей приведена в табл. 3.

Для оценки степени выраженности склеротических изменений (ГСК, КИС, МИС, ПЗ) имели значение возраст пациентов, наличие и характер артериальной гипертензии (транзиторная или постоянная), значения систолического и диастолического АД. Длительность заболевания и артериальной гипертензии, значения систолического и диастолического АД играли определенную роль в оценке сосудистого компонента. Из всей совокупности клинических факторов, указанных в табл. 3, на выраженность ГСК в большей степени влияли возраст пациентов на момент проведения биопсии и наличие артериальной гипертензии:

$$ГСК = 0,02 + 0,05 \cdot (В) + 0,28 \cdot (АГ) \quad (1)$$
$$(R^2=0,27;\ F=19,84;\ p<0,001),$$

где ГСК — степень выраженности гломерулосклероза; В — возраст пациента; АГ — наличие артериальной гипертензии.

Мозговой интерстициальный склероз в основном зависел (R^2=0,06; F=6,45; p<0,002) от наличия артериальной гипертензии (t=2,54; p<0,01), а понефронное запустевание определялось (R^2=0,12; F=7,72; p<0,001) возрастом пациентов (t=2,61; p<0,01) и уровнем диастолического АД (t=2,18; p=0,01). Наличие положительной корреляционной зависимости между

Таблица 3

Зависимости между некоторыми клиническими показателями и основными морфологическими признаками у больных с МезПГН (n =103)

Морфологический признак	Коэффициент корреляции						
	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж
ГСК	0,50***	–	–	0,27*	–	0,32**	0,27++
КИС	0,22+	–	–	0,26*	0,22++	0,26*	0,27*
МИС	0,21+	–	–	0,24*	–	0,27*	0,20+
ВД	–	–	–	–	–	–	–
ЗД	–	–	0,28**	–	–	–	–
ГКД	–	–	0,22++	–	–	–	–
СА	–	–	–	0,36***	0,20++	0,20++	0,26*
АП	–	–	–	0,27*	–	–	0,24*
ПЗ	0,30**	–	–	–	–	0,25*	0,27*
ПВС	–	–	–	–	–	0,25*	0,25*
ЭФ	0,33**	0,23++	–	0,36***	0,27*	0,30**	0,28*
ГА	–	0,24*	–	0,37***	0,25*	0,22++	0,21+

Примечание. А — возраст больных на момент проведения биопсии; Б — длительность заболевания; В — длительность НС; Г — наличие и характер артериальной гипертензии (транзиторная, постоянная); Д — длительность артериальной гипертензии на момент проведения биопсии; Е — средние значения систолического АД; Ж — средние значения диастолического АД. Указаны только статистически значимые коэффициенты корреляции: * p<0,01; ** p<0,004; *** p<0,0001; + p<0,05; ++ p<0,02.

Таблица 4

Взаимосвязи между биохимическими и морфологическими показателями у больных с МезПГН (n=103), по данным линейного корреляционного анализа

Морфологический признак	Линейный коэффициент корреляции					
	Кр.	Моч.	Макс.ОПМ	Мин.ОПМ	ОБ	Альб.
ГСК	0,25^{++}	0,28*	−0,25^{++}	—	0,23^{+}	—
КИС	—	0,23^{+}	—	—	—	—
МИС	0,26*	—	—	—	0,21^{+}	—
ВД	—	—	—	—	—	—
ЗД	—	—	—	—	−0,33***	−0,35***
ГКД	—	—	—	—	−0,38***	−0,36***
СА	—	0,29*	—	−0,32**	—	—
АП	—	0,40***	—	—	—	—
ПЗ	0,25^{++}	0,30**	—	—	—	—
ПВС	—	—	—	—	—	—
ЭФ	0,25^{++}	—	—	—	—	—
ГА	0,24^{+}	—	—	−0,24^{+}	—	—

Примечание. Кр., Моч. — соответственно, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови (ммоль/л); макс. и мин. ОПМ — соответственно, максимальное и минимальное значения относительной плотности мочи по пробе Зимницкого; ОБ — концентрация общего белка сыворотки крови (г/л); Альб. — концентрация альбумина сыворотки крови (г/л). Указаны только значимые значения коэффициента корреляции: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,004$; *** $p \leq 0,001$; + $p < 0,05$; ++ $p \leq 0,02$.

степенью выраженности периваскулярного склероза и цифрами АД подтвердилось при проведении множественного регрессионного анализа. Оказалось, что ПВС в основном определялся (R^2=0,06; F=6,75; p<0,01) значениями систолического АД (t=2,60; p=0,01):

$$ПВС = -1,43 + 0,02 \cdot (АДс), \quad (2)$$

где ПВС — степень выраженности периваскулярного склероза, АДс — значения систолического АД.

Наиболее многочисленными были линейные корреляционные зависимости клинических факторов с эластофиброзом артерий среднего калибра (см. табл. 3), при этом наиболее значимым (R^2=0,22; F=14,32; p<0,001) оказалось сочетание двух факторов: возраста пациентов на момент биопсии (t=4,64; p<0,001) и длительности заболевания (t=3,84; p<0,001).

$$ЭФ = -0,27 + 0,018 \cdot (В) + 0,002 \cdot (ДЛз), \quad (3)$$

где ЭФ — наличие эластофиброза артерий среднего калибра; В — возраст пациентов; ДЛз — длительность заболевания.

Результаты проведенных исследований по оценке влияния клинических факторов на степень выраженности различных морфологических признаков при МезПГН можно резюмировать следующим образом. В отношении развития склеротических процессов имеют значение возраст пациентов (гломерулосклероз, понефронное запустевание), наличие и характер артериальной гипертензии — транзиторная или постоянная (гломерулосклероз, мозговой и интерстициальный склероз), значения диастолического АД (понефронное запустевание). Степень выраженности сосудистого компонента определяется возрастом больных (эластофиброз артерий среднего калибра), длительностью течения гломерулонефрита (эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол), значениями систолического АД (периваскулярный склероз). Морфологические изменения эпителия проксимальных канальцев определяются в основном ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии. Наиболее выраженные изменения встречаются при НС.

При изучении взаимоотношений между биохимическими и морфологическими показателями отчетливо прослеживалась связь склеротических изменений (ГСК, КИС, МИС, ПЗ) с содержанием креатинина и мочевины в сыворотке крови (табл. 4). Кроме указанных в таблице зависимостей, гломерулосклероз положительно коррелировал с суточной потерей белка с мочой (r_s=0,39; p<0,001) и отрицательно — со скоростью клубочковой фильтрации и процентом реабсорбции воды по данным пробы Реберга—Тареева (соответственно: r_s=−0,24; p=0,01; r_s=−0,29; p<0,002). Из всей совокупности биохимических и функциональных показателей наибольшее значение в отношении степени выраженности ГСК имели концентрации креатинина и уровень суточной потери белка с мочой:

$$ГСК = 0,37 + 6,97 \cdot (Кр.) + 0,06 \cdot (СПБ) \quad (4)$$
(R^2=0,09; F=6,54; p<0,002),

где ГСК — степень выраженности гломерулосклероза; Кр. — концентрация креатинина в сыворотке крови; СПБ — значение суточной потери белка с мочой.

Степень выраженности коркового интерстициального склероза наиболее достоверно была связана положительной корреляционной зависимостью с уровнем суточной потери белка с мочой (r_s=0,29; p=0,001) и в меньшей степени зависела от концентрации мочевины в сыворотке крови (см. табл. 4.). Мозговой интерстициальный склероз, помимо положительной связи с креатинином крови (см. табл. 4), отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации и значениями реабсорбции воды

(соответственно: $r_s=-0,22$; $p=0,02$; $r_s=-0,20$; $p=0,04$) и положительно — с суточной потерей белка с мочой ($r_s=0,31$; $p<0,001$). Выраженность понефронного запустевания наилучшим образом определялась ($R^2=0,06$; $F=7,70$; $p<0,007$) концентрацией мочевины сыворотки крови:

$$ПЗ = 0,24 + 0,12 \cdot (Моч.), \quad (5)$$

где ПЗ — степень выраженности понефронного запустевания; Моч. — концентрация мочевины в сыворотке крови.

Дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев (зернистая и гиалиново-капельная) зависели от уровня общего белка и альбумина крови и положительно коррелировали со значениями суточной потери белка с мочой (зернистая дистрофия: $r_s=0,36$; $p<0,001$; гиалиново-капельная дистрофия: $r_s=0,36$; $p<0,001$). Атрофические изменения определялись суточной потерей белка с мочой (субатрофия: $r_s=0,27$; $p=0,002$; атрофия: $r_s=0,28$; $p<0,002$).

Из группы сосудистых изменений только эластофиброз артерий среднего калибра определялся совокупностью биохимических и функциональных показателей:

$$ЭФ = -7,79 - 0,00095 \cdot (мин.\ ОПМ) + 3,23 \cdot (Кр.) + 0,09 \cdot (\%\ Реабс.) + 0,03 \cdot (СПБ) \quad (6)$$

($R^2=0,13$; $F=5,02$; $p<0,001$),

где ЭФ — наличие эластофиброза артерий среднего калибра; мин. ОПМ — минимальное значение относительной плотности мочи по пробе Зимницкого; Кр. — концентрация креатинина; % Реабс. — процент реабсорбции воды; СПБ — суточная потеря белка с мочой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения клинико-морфологических сопоставлений отчетливо показали, что одним из существенных факторов, влияющих на степень выраженности склеротических изменений в почечной паренхиме (ГСК, КИС, МИС, ПЗ), является возраст пациентов. Хорошо известно, что с возрастом почки претерпевают инволютивные структурные и функциональные изменения [33]. В гломерулах отмечаются утолщения базальной мембраны, склероз и гиалиноз отдельных капиллярных петель, в интерстиции также выявляются склеротические процессы [17]. Согласно литературным данным, число склерозированных и гиалинизированных клубочков в срезах биоптатов почек здоровых лиц 30-летнего возраста составляет 1% и увеличивается до 2% в 40 лет и до 30% в старческом возрасте [28, 34]. У больных с ХГН влияние возраста на степень выраженности склеротических изменений структурных элементов почечной паренхимы, очевидно, более значимо по сравнению со здоровыми лицами. На связь ГСК с возрастом пациентов при гломерулонефрите у взрослых указывали и другие исследователи [2]. Интересно отметить, что даже у детей (от 3 до 15 лет) возраст имеет существенное значение для прогноза заболевания [12, 14, 15]. С нашей точки зрения, возрастной фактор должен в обязательном порядке учитываться при анализе кривых 10-летней выживаемости с целью оценки прогноза течения той или иной морфологической формы гломерулонефрита.

Длительность гломерулонефрита, определяя наличие гиалиноза артериол и эластофиброза артерий среднего калибра, не оказывала существенного влияния на выраженность морфологических признаков, характеризующих прогрессирование склеротических процессов в почечной паренхиме. По-видимому, это объяснялось тем, что длительность ХГН у наших больных была небольшой и, в среднем, составляла 4,5±0,7 лет. При таких сроках заболевания, как правило, регистрируется 100% выживаемость больных с МезПГН [26] и степень изменений анатомических структур почечной паренхимы минимальная [16].

Влияние ведущего клинического синдрома, регистрируемого на момент биопсии, на характер морфологических изменений в почечной паренхиме заключалось в более выраженных дистрофических изменениях эпителия проксимальных канальцев в группах больных с ВГ или с НС. Литературные данные подтверждают неблагоприятное прогностическое значение указанных синдромов в отношении выраженности развития тубулоинтерстициальных изменений при гломерулонефрите [5, 9, 16, 20].

С нашей точки зрения, объяснение существующей зависимости между степенью выраженности дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев и клинической картиной заболевания следует искать в первичных клинических и биохимических симптомах гломерулонефрита. Прежде всего, речь идет об артериальной гипертензии и протеинурии.

Значение системной артериальной гипертензии в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме признается практически всеми исследователями [1, 10, 16, 20, 21, 27, 29, 30]. В некоторых работах было установлено влияние на темпы прогрессирования МезПГН времени присоединения ВГ и ее выраженности [10]. В наших исследованиях гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстици-

альный склероз, понефронное запустевание зависели от уровней систолического и диастолического АД. Подобная картина отмечалась и в отношении сосудистых изменений (ПВС, ЭФ, ГА). Столь же отчетливой была связь значений АД и длительности АГ с изменениями эпителия проксимальных канальцев (субатрофия и атрофия), что, возможно, объясняло найденную ранее зависимость между степенью выраженности дистрофических изменений канальцевого эпителия и ведущим клиническим синдромом (в данном случае вторичной гипертонии). Найденные клинико-морфологические зависимости при МезПГН можно объяснить, исходя из анатомических особенностей устройства кровеносной системы почек. Известно, что капиллярное русло коркового и большей части мозгового вещества почки образуется из выносящей артериолы клубочка. В связи с этим, любые процессы в клубочке, особенно склеротические (ГСК, ПЗ), сопровождающиеся нарушением кровотока, приведут к ишемии интерстиция и канальцевого аппарата, что вызовет соответствующие изменения в межуточной ткани и в клетках эпителия проксимальных канальцев [2, 13].

Другим первичным, но уже биохимическим симптомом, определяющим клинические особенности гломерулонефрита, является протеинурия. В клинических исследованиях было установлено, что чем выраженнее протеинурия, тем хуже течение и прогноз хронического гломерулонефрита [27]. При обследованиии 300 больных с IgA-нефропатией (МезПГН с депозитами IgA) протеинурия более 1 г/сут ассоциировалась с плохим прогнозом заболевания в отношении функции почек [24]. В соответствии с гипотезой В. Я. Плоткина (1988), повышенное поступление белка в просвет канальца может привести к поломке и извращению систем внутриклеточного катаболизма протеинов, что скажется на развитии канальцевых и интерстициальных повреждений [3]. Возможно, именно поэтому многие морфологические признаки дистрофии эпителия проксимальных канальцев в наших исследованиях положительно коррелировали со значениями суточной потери белка с мочой. Отсюда неудивительно, что морфологические изменения канальцевого эпителия были более выраженными у больных с НС, когда значения СПБ были самыми высокими.

Особенно неблагоприятным в отношении ускоренного прогрессирования ХГН является сочетание НС с ВГ [5, 9, 10, 16]. В наших исследованиях мы не располагали, к сожалению, соответствующим клиническим материалом: у всех пациентов с НС АД находилось в нормальных пределах. Однако можно предположить, что при НС, который характеризуется разносторонними гормонально-метаболическими сдвигами гомеостаза, состояние автономной регуляции внутриклубочковой гемодинамики существенно нарушено. В этих условиях системная артериальная гипертензия беспрепятственно приведет к повышению давления внутри клубочка. В свою очередь, гломерулярная гипертензия будет способствовать возникновению склероза клубочков по известному механизму [32]. По-видимому, протеинурия может и непосредственно способствовать возникновению склероза клубочков, о чем говорит установленная нами положительная корреляционная зависимость между СПБ и степенью выраженности гломерулосклероза. Механизм этого процесса, вероятно, заключается в активации пролиферативной и синтетической функции мезангиоцитов и эпителиальных клеток вследствие повышенного поступления макромолекулярных белков (при нефротической протеинурии) внутрь клетки [22, 23]. В связи с этими данными, не исключено, что благоприятное воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на скорость прогрессирования ХГН объясняется не только влиянием медикаментов на внутриклубочковую гемодинамику, но также и их антипротеинурическим действием [1, 27].

Неудивительно, что при МезПГН выраженность практически всех основных морфологических признаков склероза почечной паренхимы положительно коррелировала с концентрациями креатинина и мочевины и отрицательно с функциональными пробами (СКФ, % Реабс. воды), что неоднократно подтверждалось в других исследованиях [2, 3, 16, 20, 27]. Однако прогностическая значимость указанных показателей у больного с достаточной функцией почек невелика, так как речь идет об их изменениях в допустимых пределах нормы. Очевидно большее прогностическое значение в отношении склероза почечной паренхимы могут иметь функциональные нагрузочные пробы [7] или определение эффективного почечного плазмотока, по данным радиоизотопной ренограммы [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в оценке степени выраженности склеротических изменений почечной паренхимы или дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев у больных с МезПГН имеют значение: возраст пациентов, артериальная гипертензия и выраженность протеинурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова С.В., Шишкин А.Н. Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 51—57.

2. Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулутко Б.И. и др. К методике клинико-морфологических сопоставлений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 7.—С. 91—94.

3. Плоткин В.Я. Протеинурия – симптом или один из патогенетических факторов гломерулонефрита? // Клин. мед.—1985.—Т. 63, № 6.—С. 90—96.

4. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Иммунные механизмы поражения нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности. Сб. материалов V конф. нефрол. Северо-Запада РФ. / Ред. засл. деят. науки РФ проф. С.И. Рябов. С.—Петербург, 20—22 марта 1997.—С. 12—17.

5. Ратнер М.Я., Серов В.В., Розенфельд Б.И. и др. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1983.—Т. 55, № 6.—С. 10—14.

6. Ратнер М.Я., Серов В.В., Розенфельд Б.И. и др. Новая классификация хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 4.—С. 6—11.

7. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И. и др. О возможности предсказания морфологических типов при хроническом гломерулонефрите на основании клинико-функциональных данных // Клин. мед.—1988.—Т. 66, № 10.—С. 119—124.

8. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И. и др. Значение клинической классификации хронического гломерулонефрита для прогноза его прогрессирования и эффективности терапии // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 10—13.

9. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания // Тер. арх.—1997.—Т. 69, № 6.—С. 10—13.

10. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде (является ли морфологическая форма хронического гломерулонефрита фактором, определяющим прогноз?) // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 15—18.

11. Рябов С.И., Ставская В.В. Оценка течения хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1996.—Т. 74, № 1.—С. 17—22.

12. Сергеева К.М. Возрастные особенности течения гломерулонефрита // Учен. записки.—1997.—Т. 4, №1.—С. 86—88.

13. Серов В.В., Яргин С.В. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-морфологический анализ // Тер. арх.—1986.—Т. 58, № 8.—С. 4—9.

14. Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей // Автореф. дис... д-ра мед. наук.—СПб., 1996.—27 с.

15. Смирнова Н.Н., Горбунова И.М. Прогностические критерии в оценке характера течения гломерулонефрита у детей // Проблемы ХПН. Материалы IV конф. нефрологов Северо-Запада России с участ. ведущих специал. из западно-европейских стран. 27—29 апреля 1995. Иматра (Финляндия).—С. 117.

16. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1988.—Т. 66, № 10.—С. 125—130.

17. Сура В.В., Борисов И.А., Насонов Е.Л. Геронтологические и гериатрические проблемы нефрологии // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 3—10.

18. Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калиев Р. Особенности течения и прогноз различных морфологических форм хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 10—14.

19. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 3—7.

20. Тов Н.Л., Валентик М.Ф., Вакулин Г.М. и др. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита. Клинико-морфологические сопоставления // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 32—36.

21. Brazy P.C., Stead W.W., Fitzwillian J.F. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure // Kidney Int.—1989.—Vol. 35, № 2.—P. 670—674.

22. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular disease // Amer. J. Nephrol.—1990.—Vol. 10 (Suppl. 1).—P. 81—87.

23. Cameron J.S. The long-term outcome of glomerular disease / Diseases of the Kidney / Ed. R.W.Schrier, C.W.Gottschalk. 5-th ed.—1993.—P. 1895—1958.

24. D'Amigo G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 228.—P. 363—378.

25. Galla J.H., Luke R.G. Hypertension in renal parenchymal disease // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 2126—2147.

26. Glassock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 1392—1497.

27. Gobell U., Natush R., Muller V. et al. Lahgzeitprognose der chronischen glomerulonephritis // ZKM: Z. Klin. Med.—1989.—Bd.44, № 22.—S. 1933—1938.

28. Kaplan C., Pasternack B., Shah H., Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys // Amer. J. Pathol.—1975.—Vol. 80 .—P. 227—234.

29. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy // Nefrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12 (Suppl. 2).—P. 63—66.

30. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease // Kidney Int.—1996.—Vol. 49, № 6.—P. 1783—1786.

31. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa J. The progression of renal disease // New Engl. J.Med.—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1665.

32. Meyer T.W., Baboolal K., Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury // The Kidney / Ed. B.M. Brenner. – 1996.—P. 2011—2048.

33. Palmer B.F., Levi M. Effect of aging on renal function and disease // The Kidney / Ed. B.M. Brenner, F.C. Rector. 5-th ed.—1996.—P. 2274—2296.

34. Sworn M.Y., Path M.R.C., Fox M. Donor kidney selection for transplantation. Relationship between glomerular structure, vascular supply and age // Brit. J. Urol.—1972.—Vol. 44, № 6.—P. 377—383.