© В.А.Добронравов, 1997
УДК 616.611-002-036.12-037

В.А.Добронравов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

V.A. Dobronravov

MORPHOLOGICAL AND CLINICAL PARAMETERS IN THE ESTIMATION OF PROGNOSIS OF CHRONIC IDIOPATHIC GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, течение, прогноз.
Key words: chronic idiopathic glomerulonephritis, outcome, prognostic factors.

Перед практикующими нефрологами после установления диагноза «хронический гломерулонефрит» (ХГН) всегда встает проблема определения прогноза в отношении сроков наступления хронической почечной недостаточности (ХПН), развивающейся в большинстве случаев неизбежно и требующей планирования заместительной почечной терапии. Целью настоящего обзора является анализ значимости патоморфологических и клинических признаков этого заболевания, используемых в рутинной работе нефролога, при оценке прогноза естественного течения ХГН.

МЕТОДОЛОГИЯ

Следует отметить, что за последнее десятилетие представления о предикторах прогноза ХГН были в значительной мере уточнены, благодаря совершенствованию методик выявления прогностических факторов с использованием мультивариантных методов оценки влияния тех или иных признаков на выживаемость больных. В первую очередь, это касается применения модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox proportional hazard model) — специальной методики регрессионного анализа, адаптированной к анализу данных типа времени жизни. Этот статистический метод позволил 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 [35, 36]. 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 [19]. Поэтому в течение последних лет в различных отраслях медицины, и в том числе в нефрологии, 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 [27, 49].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ХГН

Со времени широкого внедрения в нефрологическую практику прижизненной биопсии почки стало очевидным, что принадлежность больного к определенному морфологическому варианту ХГН бывает часто связана с быстротой прогрессирования болезни. Наиболее часто благоприятное течение болезни, проявляющееся длительным сохранением функции почек, описывают при гломерулонефрите с минимальными изменениями, выживаемость при вариантах мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МзПГН) и мембранозном гломерулонефрите (МГН) различается несущественно и составляет 75—90 и 75—83% к 10-му году болезни соответственно [39, 41, 58, 64, 79, 82, 95]. Более низкая выживаемость определяется при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите (МПГН) — 60—75% к 10-му году болезни и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) — 60% [41, 67, 76, 84, 94].

Однако выживаемость в рамках одной и той же морфологической формы ХГН может существенно варьировать в зависимости от контингента больных [25], что определяется влиянием на прогрессирование патологии целого ряда факторов, анализ прогностической значимости которых и является задачей настоящего обзора.

Патоморфологические изменения в ткани почек при ХГН при традиционной светооптической микроскопии касаются клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов.

Логично было бы предположить, что темпы прогрессирования ХГН — болезни, традиционно представляемой в виде преимущественно клубочковой патологии, в первую очередь, зависят от выраженности гломерулярных изменений. Действительно, большая выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков при МезПГН обычно сопутствует более тяжелому течению заболевания, сопровождающимся такими клиническими показателями, как нарушение функции почек [47, 60], артериальная гипертензия (АГ) и выраженная протеинурия [45, 71, 75, 89]. Достоверная положительная корреляция была найдена между глобальным склерозом, охватывающем более 30% клубочков, и более быстрым развитием почечной недостаточности [48, 73]. Актуриальная выживаемость также была более низкой в группе больных с выраженным глобальным склерозом клубочков [10, 37, 40]. При других морфологических вариантах ХГН были определены аналогичные зависимости. При втором типе МПГН показана положительная связь выраженности клубочковых изменений в виде тяжелой пролиферации мезангиальных клеток и склероза мезангия, а также фибропластических изменений петель капилляров и быстрого развития ХПН [43], а в работе M.Wehrmann и соавт. выявлено достоверное снижение выживаемости больных с МГН и более выраженными изменениями в клубочках (III стадия) [93]. Однако важно подчеркнуть, что, несмотря на тесную корреляцию выраженности клубочковых изменений и таких важных клинических симптомах как протеинурия, АГ и нарушения почечной функции, они (клубочковые изменения) не обладают прямым влиянием на прогноз. В конечном итоге, ни в одном из крупных исследований, посвященных совокупному, мультивариантному анализу предикторов прогноза для различных форм ХГН — минимальных изменений, МезПГН, МГН, МПГН, ФСГС — выраженность склеротических изменений клубочков не обладала независимым влиянием на выживаемость больных [38, 40, 41, 93, 94]. Исключение составили только исследования, в которых выраженность пролиферативных изменений в клубочках при IgA-нефропатии и наличие экстракапиллярных изменений при МПГН были определены как значимые и независимые предикторы неблагоприятного прогноза [82, 84, 98].

Несмотря на то, что ХГН считается, в первую очередь, заболеванием, приводящим к поражению клубочков, значительную роль в его прогрессировании играют изменения канальцев и интерстиция [6, 10, 13, 15, 26, 85]. Оказалось, что тубулоинтерстициальные изменения (ТИИ) имеют значительно более важное значение для определения отдаленного прогноза различных морфологических вариантов ХГН, нежели другие морфологические изменения. В случаях клинического прогрессирования ХГН при повторных биопсиях, наряду с нарастанием гломерулосклероза, обнаруживают и нарастание ТИИ [20, 88]. Выраженные изменения канальцев и интерстиция при незначительной выраженности поражения гломерул существенно приближают развитие ХПН, в то же время, при значительных фибропластических изменениях клубочков, но отсутствии ТИИ сохраняется высокая выживаемость этих больных [24, 84, 93, 94]. ТИИ определены как независимые от других признаков и высокодостоверные предикторы прогноза для всех морфологических вариантов ХГН в исследованиях, проведенных в конце 80-х — начале 90-х годов [25, 84, 93, 94].

Развитие и прогрессирование ТИИ, в первую очередь, связано с иммуновоспалительными процессами в интерстиции, опосредованными различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, макрофагами, фибробластами. Интересно, что представительство иммунокомпетентных клеток в интерстиции у больных с различными вариантами ХГН более значительно, нежели в клубочках [3]. Кроме того, клетки канальцевого эпителия способны синтезировать и секретировать факторы фиброгенеза и представлять антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, а также молекулы адгезии лейкоцитов. Представляя пептидные молекулы Т-хелперам, клетки эпителия канальцев могут усиливать и даже начинать иммунопатологические реакции [30].

По-видимому, иммунное повреждение и недостаточность репарационных процессов [3] приводят к изменениям канальцевого эпителия и развитию интерстициального фиброза с облитерацией перитубулярных капилляров, а впоследствии к повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков и падению клубочковой фильтрации [26, 55]. Эти патогенетические соображения подтверждаются клиническими исследованиями, в которых установлена тесная связь между выраженностью атрофии эпителия канальцев, склеротическими изменениями интерстиция и снижением функции почек [48, 73].

Кроме этого, ТИИ связаны с параметрами, характеризующими активность процесса — вы-

раженностью протеинурии [47, 75], АГ [97]. К тому же, нарушения функции канальцев в отсутствии явной азотемии могут быть достаточно адекватными предикторами прогноза [5, 6].

Изменения сосудистого ложа почки также могут иметь определенную прогностическую ценность, поскольку показана связь сосудистых изменений — артериолярного гиалиноза, утолщения стенки артерий, с тяжестью течения различных форм ХГН, проявляющегося большей выраженностью АГ, протеинурии [47, 61, 71, 97].

При этом, значимого влияния выраженности поражения сосудов на риск почечной смерти или быстроту присоединения ХПН не обнаружено [61, 75].

Последние годы для более полного учета всех морфологических изменений предлагается использовать суммарные индексы гистопатологических изменений в почечной ткани, выявляемых при светооптической микроскопии, которые тесно коррелируют с отдаленным прогнозом у больных с ХГН [19, 20].

В течение последних двух десятилетий выделены особые варианты МезПГН, характеризующиеся особенностями иммуногистохимических изменений и клинической картины, — IgA- и IgM-нефропатии [12, 37, 83]. В этом случае именно преимущественный тип отложения иммуноглобулинов в клубочках во многом определяют особенности клинического течения МезПГН и, таким образом, может иметь прогностическую значимость. Так, известно, что преимущественные отложения IgA в клубочках часто сопровождаются эпизодами макрогематурии или изолированной гематурией, или протеинурией в сочетании с гематурией, что ассоциируется с довольно благоприятным прогнозом. При этой форме МезПГН относительно редко бывает НС, в отличие от другой формы МезПН с отложениями IgM, где на первое место в клинической симптоматике часто выходит значительная протеинурия, НС и редко бывает изолированная гематурия, а при повторных биопсиях нередки случаи фокального гломерулосклероза с быстрым развитием ХПН [12, 21, 83, 90]. Выживаемость больных с другими вариантами МезПГН существенно не отличается [25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

ХГН — патология, не имеющая географических и национальных особенностей, за исключением несколько более благоприятного течения МГН среди японского населения [41].

Авторы значительного количества работ считают, что пациенты с бóльшим возрастом при ХГН имеют менее благоприятный прогноз [31, 37, 40, 42, 58, 71, 73]. Вероятно, что у больных молодого возраста почечная ткань имеет большую способность к репарации и компенсаторные возможности. Однако нельзя исключить, что описанные различия в прогнозе могут быть простым следствием более позднего обращения взрослых пациентов к врачу [24]. Косвенно подтверждает эту идею наличие более выраженных склеротических изменений в почке и большая частота ВГ в группе взрослых больных по сравнению с детьми [58,75].

С другой стороны, отмечено более тяжелое течение МезПГН с отложениями иммуноглобулина А среди больных старше 8 лет, нежели среди пациентов, не достигших этого возраста [99]. Выявлены и различия в клинической картине данного заболевания — более выраженная протеинурия и меньшая частота макрогематурии у взрослых [68].

В исследованиях с применением мультивариантного анализа прогностических признаков не показано достоверного влияния возраста на риск смерти от уремии, несмотря на значимые различия выживаемости в группах больных старше и моложе 30 лет [11, 24, 25, 82, 84].

В большинстве крупных исследований различных морфологических форм ХГН отмечена большая частота этой болезни у лиц мужского пола [91], однако незначительные различия в выживаемости мужчин и женщин не достигают статистической значимости [24, 41, 75, 82].

Протеинурия — кардинальный симптом ХГН и является общепринятым маркером активности патологического процесса. Отражая, с одной стороны, выраженность морфологических изменений клубочков, протеинурия является одним из неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии. Само по себе проникновение крупных белковых молекул через базальную мембрану клубочковых капилляров, мезангий и эпителиальные клетки может оказывать повреждающее действие на эти структуры, так же как и на клетки эпителия проксимальных канальцев, где происходит частичная реабсорбция профильтровавшегося белка [2, 29]. Во-вторых, протеинурия приводит к развитию вторичной гиперлипопротеидемии, накопление же липопротеидов в мезангиальных клетках ведет к развитию гломерулосклероза [29]. Кроме того, выраженная потеря белка с мочой может вызывать нарушения агрегации тромбоцитов через изменение состава плазменных белков за счет снижения альбумина, увеличения концентрации фактора Виллебрандта, потери антитромбина III. Поэтому неудивительно, что имеются достаточные основания считать протеинурию одним из наиболее важных прогностических факторов [11, 29, 38, 40, 82].

В группах больных с МезПГН с незначительной, умеренной и выраженной протеинурией 10-летняя выживаемость составила соответ-

ственно 100, 87 и 69% [47, 72]. Если при этих вариантах ХГН протеинурия уже более 1—2 г/сут значительно ухудшает прогноз болезни [32, 64, 72, 74, 95], то при других морфологических формах с неблагоприятным прогнозом связана значительно большая выраженность потери белка с мочой. Так, у большинства пациентов с МГН быстрое развитие ХПН было отмечено при протеинурии более 10 г/сут [80]. В то же время, у больных с незначительной суточной потерей белка не выявлено ни одного случая развития почечной недостаточности [52] при длительных сроках наблюдения, а в работе итальянских авторов показан благоприятный прогноз при полной ремиссии протеинурии [78]. При ФСГС и МПГН отмечен более благоприятный прогноз у больных с протеинурией, не достигающей «нефротического уровня» [11, 57, 94]. С другой стороны, протеинурия, превышающая 4 г/сут при ФСГС и 8 г/сут при МПГН, определена как независимый фактор, связанный с быстрым развитием начальной почечной недостаточности [11].

Важное значение придается не только количественному, но и качественному анализу протеинурии, поскольку с неблагоприятным прогнозом при различных морфологических формах ХГН также ассоциируется низкая селективность протеинурии [50, 96, 97].

Наиболее полно изучена роль гематурии как доминирующего клинического признака при МезПГН с отложениями иммуноглобулина А [23, 24, 38, 62, 64, 69]. Макрогематурия в дебюте заболевания и рецидивирующая макрогематурия в течение заболевания являются благоприятными прогностическими признаками [24, 40, 73]. Также благоприятный прогноз отмечен при изолированной микрогематурии [8]. Причем, важная роль данного симптома в прогнозе IgA-нефропатии подтверждается отсутствием различий в выживаемости больных с изолированной гематурией и при ее сочетании с протеинурией [24]. Сравнение групп больных с макро- и микрогематурией показало, что у больных с макрогематурией менее выражена клиническая и морфологическая симптоматика и дольше сохраняется достаточная функция почек [23, 100].

С другой стороны, на фоне эпизодов макрогематурии в течение МезПГН может развиваться транзиторное снижение функции почек. Гистологически при этом определяется тубулярный некроз [81]. Прогностическое значение такого сочетания признаков требует дальнейшего уточнения, поскольку, по данным некоторых авторов, эпизоды острой обратимой азотемии обладают отрицательным прогностическим влиянием [25, 26].

Больные с МПГН с выраженной тенденцией к прогрессированию болезни имели в дебюте и в течение заболевания эпизоды МГ. У них также определяли большую выраженность гематурии при количественном ее анализе [22].

В исследованиях, посвященных другим формам ХГН (ФСГС, МГН, гломерулонефрите с минимальными изменениями), влияние гематурии на прогноз практически не изучено в связи с небольшой частотой этого симптома.

Одним из наиболее ярких и довольно частых проявлений гломерулярного поражения почек является нефротический синдром (НС) [1, 14]. Считается общепризнанным, что его появление значительно утяжеляет течение ХГН. Однако, несмотря на это, в литературе имеются противоречивые сведения о роли НС как прогностического фактора при ХГН.

При мембранозной нефропатии ряд авторов считают, что наличие НС ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни [42, 44, 45, 70, 102]. При этом, исследование течения МГН у более чем 300 больных с применением мультивариантного регрессионного анализа различных признаков болезни, проведенное M.Wehrmann и соавт., не показало значимого влияния НС на прогноз [93]. В этом исследовании выживаемость больных с НС не отличалась от выживаемости больных без НС как и в другой работе, посвященной МПГН [84].

Более определенные данные в пользу неблагоприятного влияния НС на прогноз получены для ФГС. Частота развития почечной недостаточности была существенно выше у больных с НС, кроме этого, регрессия НС на фоне иммуносупрессивного лечения замедляла прогрессирование заболевания [57]. При изучении прогноза у 250 больных с ФГС НС оказался единственным клиническим признаком, который значимо и независимо влиял на исход болезни [94]. Хотя некоторые авторы при МезПГН находят более низкую выживаемость у больных с НС [18], его влияние на течение этой формы ХГН, по-видимому, неодинаково в разных группах больных, поскольку при IgM-нефропатии больные с НС имеют худший прогноз [83], а при IgA-нефропатии в группе больных с НС не обнаружено склонности к более быстрому прогрессированию болезни по сравнению с группой пациентов, имеющих более низкую протеинурию [59].

Некоторые авторы считают, что наличие изолированного НС при всех формах ХГН не альтерирует прогноз [10] и что более весомую роль в прогнозе играет длительное персистирование НС [7]. Мы исследовали прогностическую значимость НС среди других клинических и морфологических признаков у 123 больных различными вариантами ХГН в отношении сроков развития начальной ХПН. Ни различий в функциональной выживаемости пациентов с наличием НС и без него, ни значи-

мого влияния НС на риск развития ХПН нами выявлено не было [11].

С тех пор, как Volhard в 1918 г. впервые отнес АГ к факторам, альтерирующим прогноз гломерулонефрита, ее важная роль в прогрессировании ХГН показана достаточно определенно в значительном количестве работ последнего времени для различных морфологических вариантов ХГН. Так, у больных с МГН, МезПГН с быстрым прогрессированием болезни до почечной недостаточности или смерти больных от уремии частота АГ была значительно выше, чем в группе больных со стабильным течением [1, 10, 32, 37, 51, 63, 71, 74, 95]. АГ также чаще встречается у больных с ранним присоединением ХПН [45], что может быть объяснено тесной связью АГ с концентрацией креатинина и ТИИ [66] при этих формах ХГН.

Ухудшение прогноза при МезПГН при анализе выживаемости связывают с выраженностью АГ, ее частотой и осложнениями [58], а также с присоединением АГ в ранние сроки от момента начала заболевания [11]. Аналогичное неблагоприятное влияние АГ на прогноз установлено и для МПГН [11, 16, 84]. Показательно, что в течение 5 лет сохранная функция почек остается у 91—92% больных с нормальным АД и только у 47—78% больных с гипертензией [77, 97]. Значительно меньшее значение играет АГ для определения прогноза ФСГС , поскольку ее появление обычно совпадает с развитием начальной азотемии [11, 94]. Существенные различия в выживаемости больных с АГ могут быть объяснены влиянием антигипертензивной терапии, поскольку есть указания на улучшение прогноза при адекватном контроле АД [28, 53, 73]. Однако эту точку зрения разделяют не все авторы [79], так как у некоторых больных имеется выраженная тенденция к прогрессированию болезни, несмотря на адекватную коррекцию АД [87]. На основании изложенного, можно предположить двоякую роль АГ в прогнозе ХГН — в одних случаях АГ является маркером гистопатологических изменений, в других — оказывает самостоятельное повреждающее действие на нефрон [55]. В нескольких исследованиях прогностических факторов, проведенных с помощью мультивариантных методов анализа, АГ не обладала значимым и независимым влиянием на прогноз [24, 38, 40], что, однако, не противоречит важной прогностической роли АГ и может быть объяснено вариациями методологических подходов и тесной взаимосвязью гипертензии и морфологических изменений различных структур почечной ткани — клубочков, интерстиция, канальцев, сосудов, а также — с уровнем креатинина и селективностью протеинурии [15, 16, 46, 65, 66, 97].

Роль такого важного клинического показателя, как концентрация креатинина в крови и его клиренса в прогнозе ХГН, признается большинством авторов [15, 51, 56, 84, 93, 98].

При сравнении прогностической значимости клинических и морфологических признаков ХГН в некоторых исследованиях креатинин оказался единственным клиническим признаком, значимо влияющим на риск «почечной смерти» [24, 93].

Важную роль креатинина в прогнозе ХГН также подтверждают более или менее удачные попытки определения индивидуального прогноза с использованием моделей, отражающих динамику клиренса креатинина [23, 33].

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 [11, 24, 93]. По всей видимости, важная роль креатинина в прогнозе гломерулярных заболеваний почек объясняется его тесной связью с такими важными морфологическими и клиническими параметрами, как выраженность ТИИ и мезангиальной пролиферации, глобальным склерозом клубочков, образованием полулуний, артериологиалинозом, АГ, протеинурией [15, 65, 73, 89]. Таким образом, концентрация креатинина является показателем, отражающим общую тяжесть повреждения почечной ткани. С другой стороны, в клинической практике нередки случаи, когда значительные морфологические изменения не сопровождаются повышением креатинина даже в течение длительного времени. В этих случаях некоторые авторы предлагают прогнозировать исходы ХГН, применяя более тонкие методы оценки функционального состояния почек [4—6].

Заслуживают серьезного внимания работы, посвященные изучению влияния активности течения ХГН на прогноз. Одними из наиболее важных признаков активности ХГН является частота обострений и склонность к их персистированию.

Важным моментом в такого рода исследованиях является четкое определение термина «обострение» и соответствие выбранных клинических и морфологических параметров [9, 10]. Так, при МГН показана четкая связь большой частоты обострений с выраженностью гистопатологических изменений и прогнозом [92], а при МезПГН — с выраженностью отложений иммунных депозитов в стенке капилляров клубочков [101]. Длительные клинические ремиссии явно сопутствуют благоприятному прогнозу [78], даже при ФСГС [80], и могут иметь своей причиной улучшение гистологической и иммуногистологической картины в ткани почек

[17, 34]. С другой стороны, рецидивы острого нефритического синдрома имеют неблагоприятное влияние на исходы ХГН [5, 86].

Используя четко разработанные критерии обострения ХГН, удалось убедительно продемонстрировать явную зависимость между частотой обострений болезни и ее исходами при различных морфологических формах ХГН и, более того, доминирующее прогностическое значение этого параметра среди других клинических признаков [9—11].

Возвращаясь к вопросу о прогностическом значении принадлежности больного к определенной морфологической форме ХГН, следует подчеркнуть, что морфологический вариант клубочковых изменений не является решающим фактором при определении прогноза болезни. Более существенное значение имеют клинические признаки — частота обострений процесса, выраженность протеинурии, артериальной гипертензии, тяжесть ТИИ, поскольку актуриальная выживаемость больных с разными вариантами ХГН, а также темпы развития ХПН не отличаются в группах с одинаковой степенью этих прогностических признаков [9—11].

Таким образом, независимые прогностические признаки при различных морфологических вариантах ХГН неспецифичны и представлены активностью патологического процесса, наличием АГ, состоянием канальцев и интерстиция, выраженностью протеинурии и креатининемией. Следует ожидать быстрого развития почечной недостаточности для любых морфологических вариантах ХГН при высокой частоте обострений процесса, раннем присоединении АГ, значительно выраженных ТИИ, а также при выявлении креатининемии более 0,13 ммоль/л. У больных с мезангиально-пролиферативными вариантами ХГН прогноз значительно ухудшается при стойкой протеинурии более 1—2 г/сут, у больных с МГН — при протеинурии более 10 г/сут, у больных с МПГН — при протеинурии более 8 г/сут. Быстрое развитие ХПН у больных ФСГС связано с развитием НС или суточной потери белка более 4 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко Б.Б. Течение и исходы гломерулонефрита // Гломерулонефрит / Под ред. С.И.Рябова—Л.: Медицина, 1980.—С. 192—212.

2. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 19—24.

3. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45—52.

4. Ратнер М.Я., Гельфанд И.М., Варшавский В.А. и др. Морфологические варианты хронического гломерулонефрита и их значение для оценки тяжести болезни // Арх. пат.—1984.—Т. 66, № 11.—С. 46—52.

5. Ратнер М.Я., Томилина Н.А., Бродский М.А. и др. Темпы прогрессирования интракапиллярного хронического гломерулонефрита в зависимости от клинического и морфологического типов болезни // Тер. арх.—1984.—Т. 56, № 7.—С. 11—15.

6. Ратнер М.Я., Серов В.В. Клинико-морфологические корреляции при функционально компенсированном хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1989.—Т. 67, № 6.—С. 46—51.

7. Ратнер М.Я., Зубкин М.Л., Стенина И.И., Балакирев Э.М. Предвестники ускоренного прогрессирования нефротических типов хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1990.—Т. 68, № 9.—С. 90—92.

8. Рябов С.И. Хронический гломерулонефрит // Клин. мед.—1984.—Т. 62, № 1.—С. 24—30.

9. Рябов С.И., Ставская В.В. Течение различных морфологических форм гломерулонефрита/ / Тер. арх.—1984.—Т. 56, № 7.—С. 20—24.

10. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 27—34.

11. 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.

12. Серов В.В., Варшавский В.А., Гасанов А.Б. Клинико-морфологические варианты мезангиопролиферативного гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.— С. 22—27.

13. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите// Клин. мед.—1988.— Т. 67, № 6.—С. 125—130.

14. Тареев Е.М. Клиническая нефрология.— М.: Медицина, 1983.

15. 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.

16. Шишкин А.Н. Особенности течения и прогноз мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита // Врач. дело.—1985.—№ 3.—С. 61—64.

17. Шишкин А.Н., Команденко М.С., Шевченко С.Н. О клинико-морфологической динамике мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита // Врач. дело.—1987.—№ 3.—С. 84—86.

18. Шишкин А.Н., Шулутко Б.И., Кулаева Н.Н. Нефротический синдром при мезангиальнопролиферативном гломерулонефрите // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 28—32.

19. Alamartine E., Sabatier J.C., Guerin C. et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 18, № 1.—P. 12—19.

20. Alamartine E., Sabatier J.C., Berthoux F.C. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: Value of quantitative scoring and approach to final prognosis // Clin. Nephrol.—1990.—Vol. 34, № 2.—P. 45—51.

21. Aubert J., Humair L., Chatelanat F., de Torrente A. IgM associated mesangial proliferative glomerulonephritis and focal segmental hyalinosis with nephrotic syndrome // Amer J. Nephrol.—1985.—Vol. 5, № 6.—P. 445—449.

22. Bennett W.M., Fassett R.G., Walker R.G. et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 13, № 6.—P. 469—476.

23. Beukhof J.R., Ockhuizen Th., Halie L.M. et al. Subentities within adult primary IgA nephropathy // Clin. Nephrol.—1984.—Vol. 22, № 4.—P. 195—199.

24. Bogenschutz O., Bohle A., Batz C. 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.

25. 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.

26. Bohle A., Gise H.V., Mackensen-Haen S., Stark-Jakob 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.

27. Brahm M., Balslv J.T., Brun C. et al. Prognosis in glomerulonephritis. A follow-up study of 395 consecutive, biopsy-verified cases. I. Classification, renal histology and outcome. Report from a Copenhagen study group of renal disease // Acta Med. Scand.—1985.—Vol. 217, № 1.—P. 117—125.

28. Brazy P.S., Stead W.W., Fitzwilliam J.F. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure // Kidney Int.—1989.—Vol. 35.—P. 670—674.

29. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular diseases // Amer. J. Nephrol.—1990.—Vol. 10, Suppl. 1.—S. 81-87.

30. Cameron J.S. Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis // Pediatr. Nephrol.—1992.—Vol. 6, № 3.—P. 292—303.

31. Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C. et al. Adult — onset mesangiocapillary glomerulonephritis: a disease with a poor prognosis // Quart. J. Med.—1989.—Vol. 72, № 267.—P. 599—607.

32. Chida Y., Tomura S., Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy // Nephron.— 1985.—Vol. 40, № 2.—P. 189—194.

33. Claris-Appiani A., Galato R., Marra G. et al. Prediction of the progression of renal failure in adult and in pediatric patients with malignant focal glomerulosclerosis // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 26, № 2.—P. 87—90.

34. Costa R.S., Droz D., Noel L.H. Long-standing spontaneous clinical remission and glomerular improvement in primary IgA nephropathy (Berger's disease) // Amer. J. Nephrol.—1987.—Vol. 7, № 6.—P. 440—444.

35. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // J. R. Statist. Soc.—1972.—B 34.—P. 187—220.

36. 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.

37. D'Amigo G. Idiopathic IgA-mesangial\nephropathy // Nephron.—1985.—Vol. 4.B, № 1.—P. 1—13.

38. D'Amigo G. Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis.—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 353—357.

39. D'Amigo G., Imbasciati E., Barbiano-Di-Belgioioso G. et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients // Medicine (Baltimore).—1985.—Vol. 64, № 1.—P. 49—60.

40. D'Amigo G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 59, № 228.—P. 363—378.

41. D'Amigo G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature // Amer. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 20, № 4.—P. 315—323.

42. Davison A.M., Cameron J.S., Korr D.N.S. et al. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults // Clin. Nephrol.—1984.—Vol. 22, № 2.—P. 67—67.

43. Dense deposit disease in children: prognostic value of clinical and pathologic indicators. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group // Amer. J. Kidney Dis.—1985.—Vol. 6, № 3.—P. 161—169.

44. Donadio J.V.Jr., Torres V.E., Velosa J.A. et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients // Kidney Int.—1988.—Vol. 33, № 3.—P. 708—715.

45. Durin S., Barbanel C., Landais P. et al. Long-term course of idiopathic extramembranous glomerulonephritis. Study of predictive factors of terminal renal insufficiency in 82 untreated patients // Nephrologie.—1990.—Bd.—11, № 2.—S. 67—71.

46. Eto T., Yamamoto Y., Fujimoto S. et al. Factors contributing to blood pressure in chronic glomerulonephritis. An analysis of 105 biopsied patients // Nephron.—1990.—Vol. 55, № 2.— P. 129 —132.

47. Gallo G.R., Katafuchi R., Neelakantappa K., Baldwin D.S. Prognostic pathological markers in IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis.—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 362—365.

48. Garcia-del-Moral R., Lazaro-Damas A., Gomez-Morales M. et al. Histopathologic factors with prognostic significance in mesangial proliferative glomerulonephritis // Med Clin. (Barc).— 1989.—Vol. 92, № 16.—P. 608—611.

49. Gerstoft J., Balslv J.T., Brahm M. et al. Prognosis in glomerulonephritis. II. Regression analyses of prognostic factors affecting the course of renal function and the mortality in 395 patients. Calculation of a prognostic model. Report from a Copenhagen study group of renal disease // Acta Med. Scand.—1986.—Vol. 219, № 2.—P. 179—187.

50. Harrison D.J., Thomson D., MacDonald M.K. Membranous glomerulonephritis // J. Clin. Pathol.—1986.—Vol. 39, № 2.—P. 167—167.

51. Hogg R.J. IgA nephropathy: clinical features and natural history — a pediatric perspective // Amer. J. Kidney Dis.—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 358—361.

52. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 25, № 3.—P. 122—128.

53. Kawazoe N., Eto T., Abe I. et al. Long-term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1988.—Vol. 29, № 2.—P. 53—57.

54. Kirdpon S., Vuttivirojana A., Kovitangkoon K., Poolsawat S.S. The primary nephrotic syndrome in children and histopathologic study // J. Med. Assoc. Thai.—1989.—Vol. 72, № 1.—P. 26—31.

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

56. 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.

57. Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood // Medicine (Baltimore).— 1986.—Vol. 65, № 5.—P. 304—311.

58. Kusumoto Y., Takebayashi S., Taguchi T. et al. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese // Clin. Nephrol.—1987.—Vol. 28, № 3.—P. 118—124.

59. Lai K.N., Ho C.P., Chan K.W. et al. Nephrotic range proteinuria — a good predictive index of disease in IgA nephropathy? // Quart. J. Med.—1985.—Vol. 57. № 222.—P. 677—688.

60. Lee H.S., Koh H.I., Lee H.B., Park H.C. IgA nephropathy in Korea: a morphological and clinical study // Clin. Nephrol.—1987.—Vol. 27, № 3.—P. 131—140.

61. Lee H.S., Spargo B.H. Significance of renal hyaline arteriosclerosis in focal segmental glomerulosclerosis // Nephron.—1985.—Vol. 41, № 1.—P. 86—93.

62. Lomax-Smith J.D., Woodroffe A.J., Clarkson A.R., Seymour A.F. IgA nephropathy-accumulated experience and current concepts // Pathology.— 1985.—Vol. 17, № 2.—P. 219—224.

63. MacTier R., Boulton-Jones J.M., Payton C.D., McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the West of Scotland // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 60, № 232.—P. 793—802.

64. 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.

65. Matousovic K., Rossmann P., Prat V., Chadimova M. Type I and III membrano-proliferative glomerulonephritis. Clinical picture and prognosis // Cas. Lek. ces.—1990.—Vol. 129, № 25.—P. 778—781.

66. Matousovic K., Rossmann P., Prat V. et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Clinico-morphologic relations and prognosis // Cas. Lek. ces.—1989.—Vol. 128.—№ 43-44.—P. 1377—1381.

67. McEneru P.T. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience — cumulative renal survival from 1957 to 1989 // J. Pediatr.—1990.—Vol. 116, № 5.—P. 109—114.

68. Mina S.N., Murphy W.M. Ig A nephropathy. A comparative study of the clinicopathologic features in children and adults // Amer. J. Clin. Pathol.—1985.—Vol. 83, № 6.—P. 669—675.

69. Miura M., Nomoto Y., Sahai H. Evidence of enhanced uric acid clearance in macrohematuric patients with IgA nephropathy: prognostic significance of macrohematuria // Clin. Nephrol.—1990.—Vol. 33, № 1.—P. 41—46.

70. Murphy B.E., Fairley K.F., Kincaid-Smith P.S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases // Clin. Nephrol.—1988.—Vol. 30, № 4.—P. 175—181.

71. Mustonen J., Pasternack A., Helin H., Nikkila M. Clinicopathologic correlation in a series of 143 patients with IgA glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol.—1985.—Vol. 5, № 3.—P. 150—157.

72. Neelakantappa K., Gallo G.R., Baldwin D.S. Proteinuria in IgA nephropathy // Kidney Int.—1988.—Vol. 33, № 3.—P. 716—721.

73. 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.

74. Nizze H., Dunker H. Die IgA Nephritis (Morbus Berger) // Klin. Med.—1987.—Bd. 42, № 1.—S. 19—23.

75. Okada K., Funai M., Kawakami K. et al. IgA nephropathy in Japanese children and adults: a comparative study of clinicopathological features // Amer. J . Nephrol.—1990.—Vol. 10, № 3.—P. 191—197.

76. Orlowski T., Rancewicz Z., Lao M. et al. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // Klin. Wochenschr.—1988.—Bd. 66, № 20.—S. 1019—1023.

77. Orofino L., Quereda C., Lamas S. et al. Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients // Nephron.— 1987.—Vol. 45, № 1.—P. 22—26.

78. Passerini P., Pasquali S., Cesana B. et al. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant.—1989.—Vol. 4, № 6.—P. 525—529.

79. Payton C.D., McLay A., Jones J.M. Progressive IgA nephropathy: the role of hypertension // Nephrol. Dial. Transplant.—1988.—Vol. 3, № 2.—P. 138—142.

80. Pei Y., Cattran D., Delmore T. et al. Evidence suggestion under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study // Amer. J. Med.—1987.—Vol. 82, № 5.—P.938—944.

81. 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.

82. Rekola S., Bergstrand A., Bucht H. IgA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients // Scand. J. Urol. Nephrol.—1989.—Vol. 23, № 1.—P. 37—50.

83. Saha H., Mustonen J., Pasternack A., Helin H. Clinical follow-up of 54 patients with IgM-nephropathy // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9, № 2.—P. 124—128.

84. Schmitt H., Bohle A., Reineke T. et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases // Nephron.— 1990.—Vol. 55, № 3.—P. 242—250.

85. Soda K., Sugawara M., Nishimura S. et al. Clinicopathological study of IgA nephrophaty with nephrotic syndrome // Jap. J. Nephrol.—1986.—Vol. 28, № 6.—P. 23—25.

86. Soejima M. Clinical course of IgA nephropathy. A correlative study between renal histology and clinical features // Fukuoka Acta Med.—1987.—Vol. 78, № 9.—P. 455—464.

87. Subias R., Botey A., Darnell A. et al. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy // Clin. Nephrol.—1987.—Vol. 27, № 1.—P. 1—7.

88. Taguchi T., Bohle A. Evaluation of change with time of glomerular morphology in membranoproliferative glomerulonephritis: a serial biopsy study of 33 cases // Clin. Nephrol.—1989.—Vol. 31, № 6.—P. 297—306.

89. Tateno S., Kobayashi Y. Quantitative analysis of mesangial areas in serial biopsied patients with IgA nephropathy // Nephron.— 1987.—Vol. 46, № 1.—P. 28—33.

90. Tejani A., Nicatri A.D. Mesangial IgA nephropathy // Nephron.— 1983.—Vol. 35, № 1.—P. 1—5.

91. The New Zealand Glomerulonephritis Study: introductory report // Clin. Nephrol.—1989.—Vol. 31, № 5.—P. 239—246.

92. Van Damme B., Tardanico R., Vanrenterghem Y., Desmet V. Adhesion, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy // J. Pathol.—1990.—Vol. 161, № 1.—P. 47—56.

93. 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.

94. Wehrmann M., Bohle A., Held H. et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes // Clin. Nephrol.—1990.—Vol. 33, № 3.—P. 115—122.

95. Woo K.T., Edmondson R.P., Wu A.Y. et al. The natural history of IgA nephritis in Singapore // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 35, № 1.—P. 15—21.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. Yoshikawa N., Ito H., Iijima K. et al. Macroscopic hematuria in childhood IgA nephropathy // Clin. Nephrol.—1987.—Vol. 28, № 5.—P. 217—221.

100. Yoshikawa N., Ito H., Yoshiara S. et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children // J. Pediatr.—1987.—Vol. 110, № 4.—P. 555—560.

101. Yoshimura M., Kida H., Abe T. et al. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis.—1987.—Vol. 9, № 5.—P. 404—409.

102. Zucchelli P., Ponticelli C., Cagnoli L., Passerini P. Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome // Nephrol. Dial. Transplant.—1987.—Vol. 2, № 2.—P. 73—78.