

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.61:616.611]:616.16-018-053.8

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169>

Поступила в редакцию 15.11.2017

Received 15.11.2017

М. В. Дмитриева¹, Т. А. Летковская², К. С. Комиссаров³

¹Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

IGA НЕФРОПАТИЯ С ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ

Аннотация. Развитие экстракапиллярной пролиферации (ЭП) в клубочках почек при IgA нефропатии (IgАН) является одним из неблагоприятных прогностических признаков, способствующих в ряде случаев быстрому прогрессированию почечной недостаточности.

Цель исследования – оценить влияние ЭП и степени ее выраженности на клинико-морфологические показатели и прогноз при IgАН.

Проанализировано 206 случаев IgАН, диагностированных с помощью нефробиопсии с использованием световой и люминесцентной микроскопии, согласно Оксфордской классификации. Количественная оценка полулуний проведена путем вычисления процента поврежденных клубочков и индекса. Выявленная в 64 (31,1 %) случаях ЭП была связана с более частыми депозитами IgA и C3 в клубочковых базальных мембранах. В большинстве (59,4 %) случаев ЭП затрагивала менее четверти клубочков, в то время как поражение более половины гломерул имело место только в единичных (6,3 %) случаях. Клинические проявления случаев IgАН с полулуниями в подавляющем большинстве (71,9 %) случаев характеризовались нефритическим синдромом, в единичных (3,1 %) – быстро прогрессирующим течением, не ассоциированным с наличием более половины клубочков с ЭП в биоптате. ЭП в клубочках у каждого четвертого пациента проявлялась изолированным мочевым синдромом. Индекс полулуний 0,75 и выше был ассоциирован с нарушением функции почек, артериальной гипертензией и большей выраженностью склеротических изменений клубочков и интерстиция. Прогрессирование IgАН с ЭП в виде снижения скорости клубочковой фильтрации на 50 % либо начала диализотерапии наблюдалось в 12,5 % случаев и сочеталось с высоким уровнем протеинурии и выраженным интерстициальным фиброзом в нефробиоптате. Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Ключевые слова: IgA нефропатия, нефробиопсия, полулуния, клинико-морфологические сопоставления

Для цитирования: Дмитриева, М. В. IgA нефропатия с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек у взрослых / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, К. С. Комиссаров // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 160–169. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169>

M. V. Dmitrieva¹, T. A. Letkovskaya², K. S. Komissarov³

¹City Clinical Pathology Bureau, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

IGA NEPHROPATHY WITH GLOMERULAR EXTRACAPILLARY PROLIFERATION IN ADULTS

Abstract. Glomerular extracapillary proliferation in IgA nephropathy is one of the unfavorable prognostic signs that in some cases, contributes to a rapid progression of the renal failure.

The aim of the study was to assess the effect of extracapillary proliferation and its degree on clinical and morphological parameters and the prognosis of IgA nephropathy.

Two hundred and six cases of IgA nephropathy diagnosed on kidney biopsy with light and luminescence microscopy using the Oxford classification were analyzed. Quantitative evaluation of the crescents was done by calculating their percentage and crescent score. Extracapillary proliferation was detected in 64 cases (31.1 %) and was associated with more frequent deposits of IgA and C3 in the glomerular basal membranes. In most cases (59.4 %), extracapillary proliferation affects less than a quarter of the glomeruli, while more than half of the glomerulus lesions develops only in single cases (6.3 %). Clinical manifestations of cases of IgA nephropathy with crescents were overwhelmingly characterized by nephritic syndrome (71.9 %) in single cases (3.1 %) there was a rapidly progressive lesion, not associated with the presence of more than half of crescentic glomeruli in the biopsy. Glomerular extracapillary proliferation in every fourth patient was accompanied by isolated urinary abnormalities. The crescent score of 0.75 and more, associated with impaired renal function, revealed more frequently hypertension and more pronounced sclerotic glomerular and interstitial changes. The progression of IgA

nephropathy with extracapillary proliferation in the form of reduction in glomerular filtration rate by 50 % or the onset of dialysis (12.5 %) was combined with a high level of proteinuria and marked interstitial fibrosis in the biopsy. The kidney function survival analysis revealed a one-year survival in 87 %, 3 years – in 84 and 5 years – in 67 % of cases.

Keywords: IgA nephropathy, kidney biopsy, crescents, clinical and morphological comparisons

For citation: Dmitrieva M. V., Letkovskaya T. A., Komissarov K. S. IGA nephropathy with glomerular extracapillary proliferation in adults. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 160–169 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169>

Введение. IgA нефропатия (IgАН) – наиболее частая форма гломерулонефрита (ГН) в мире, которая превалирует во всех этнических группах, а в странах с наибольшей распространенностью составляет до половины новых случаев ГН и до 40 % среди причин терминальной почечной недостаточности [1]. Описанное около 50 лет назад Berger и Hinglais заболевание характеризуется многообразием клинических и морфологических проявлений. Первые гистологические классификации IgАН (Lee, 1982; Haas, 1997) были основаны на выявлении определенных морфологических признаков, однако без акцента на их прогностическую значимость, что в последующем было учтено в Оксфордской классификации 2009 г. [2]. Авторами выделено четыре гистологических показателя, указывающих на прогноз: «М» (мезангиальная пролиферация), «Е» (эндотелиальная пролиферация), «S» (сегментарный гломерулосклероз), «Т» (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз). Несмотря на то что оценка полулуний не вошла в данную схему, в дальнейшем был проведен ряд исследований, показавших, что характеристика ЭП все же имеет прогностическое значение [3, 4]. В связи с этим оценка показателя «С» (crescents – полулуния) на сегодняшний день рекомендуется дополнительно к MEST [5].

Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) в клубочках при IgАН наблюдается примерно в трети биопсий [6], при этом наличие клеточных полулуний наряду с эндокапиллярной пролиферацией и кариорексисом ассоциированы с худшим прогнозом и часто не коррелируют с клиническими факторами риска [7]. В соответствии с дополненной Оксфордской классификацией [5] по влиянию на прогноз выделяют две степени показателя «С» – С1, когда полулуния наблюдаются менее чем в 25 % клубочков (повышенный риск неблагоприятного исхода без иммуносупрессивной терапии), и С2, когда полулуния встречаются в 25 % клубочков и более (высокий риск прогрессирования даже на фоне иммуносупрессии).

Следует отметить, что большинство исследований ГН с ЭП посвящено изучению именно форм с наличием полулуний более чем в 50 % клубочков, относящихся к истинно экстракапиллярным (полулунным) ГН, и относительно мало публикаций, касающихся оценки прогностической значимости ЭП в меньшем количестве клубочков. Несмотря на то что развитие ЭП более чем в 50 % клубочков при данной патологии встречается крайне редко (около 1 % случаев) [6], было показано, что у 40 % пациентов с IgАН и наличием ЭП как минимум в 10 % клубочков в течение 3 лет наступает терминальная стадия поражения почек [8]. Для количественной оценки ЭП традиционно подсчитывается процент пораженных клубочков, однако группой авторов Оксфордской классификации 2009 г. было предложено применение индекса полулуний (ИП), наиболее точно отражающего сочетание количества пораженных клубочков и степень вовлеченности каждого из них, что и было использовано в данной работе.

Цель исследования – оценить влияние экстракапиллярной пролиферации и степени ее выраженности в почечных клубочках на клинико-морфологические показатели, а также на прогноз при IgАН.

Материалы и методы исследования. Из исследованных в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска в 2011–2015 гг. 694 нефробиопатов нативных почек взрослых пациентов ретроспективно отобрано 206 (29,7 %), в которых с помощью световой и иммунофлуоресцентной (ИФ) микроскопии подтвержден диагноз IgАН (доминантное и кододоминантное свечение иммуноглобулинов класса А в мезангиальных зонах клубочков). Образцы ткани почки, фиксированные в 10 %-ном растворе забуференного формалина, проводили через серию спиртов, заливали в парафин и делали срезы толщиной до 2–3 мк. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Проведено прямое ИФ исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M,

компонентами комплемента C3c и C1q, фибриногеном, κ (каппа) и λ (лямбда) компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako, Denmark), интенсивность свечения определяли полуколичественно (от 0 до 3+). Морфологический диагноз включал оценку показателей MEST согласно Оксфордской классификации 2009 г. с дополнительной оценкой критерия «С». ЭП характеризовалась наличием двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянско–Боумана. В исследование включены случаи с любым количеством клубочков с полулуниями в биоптате, любым размером и любой характеристикой полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные). Индекс полулуний рассчитывали с учетом количества гломерул с полулуниями и степени вовлечения окружности капсулы каждого клубочка [5]. Каждому клубочку присваивали балл в соответствии с процентом ЭП по длине окружности: 1 – менее 10 %, 2 – ≥ 10 – < 25 %, 3 – ≥ 25 – < 50 % и 4 – ≥ 50 %. Затем баллы суммировали и результат делили на количество клубочков без склерозирования в биоптате.

Клинические данные получены из биопсийных карт и историй болезни. Выделены основные клинические синдромы почечного повреждения: изолированный мочевого синдром (ИМС) (протеинурия менее 1 г/сут и микрогематурия); нефротический (НС) (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия, отеки); нефритический (изменения в моче с преобладанием гематурии, протеинурия от 1 до 3 г/сут, артериальная гипертензия (АГ)); синдром быстро прогрессирующего течения (БПТ) (снижение скорости клубочковой фильтрации на 50 % каждые 3 мес. в сочетании с мочевым синдромом) [9]. За конечные точки наблюдения были взяты время наступления диализа и снижение почечной функции на 50 % от исходного уровня за период наблюдения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Excel 2010 (с надстройкой AtteStat) и Statistica 10.0 для непараметрических данных и проведением сравнений по количественному (Манна–Уитни) и качественному бинарному (χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера) признакам. Для сравнения клинических и морфологических показателей в зависимости от процента клубочков с полулуниями выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Проведен ROC-анализ для выявления точки отсечения по индексу полулуний (критерием исключения явилось наличие менее 8 клубочков в биоптате, $n = 25$) с последующим сопоставлением групп по клиническим и морфологическим параметрам в зависимости от точки деления по ИП. Кумулятивную выживаемость функции почек определяли с помощью анализа Каплана–Майера.

Результаты и их обсуждение. IgAN – наиболее частая патология среди проанализированных нефробиопсий нативных почек, что соотносится с данными регистров Восточной Европы [1]. Полулуния в клубочках наблюдались в 64 (31,1 %) случаях. Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от ЭП в клубочках представлено в табл. 1. В обеих группах численность мужчин была выше в 2 раза, статистически значимых различий по полу и возрасту не выявлено ($p = 0,780$ и $p = 0,398$ соответственно).

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

T a b l e 1. Distribution of patients by sex and age

Признак	IgA нефропатия ($n = 206$)		Стат. достоверность различий
	без ЭП ($n = 142$)	с ЭП ($n = 64$)	
Соотношение м/ж (абс.)	2,1:1 (96/46)	1,9:1 (42/22)	$\chi^2 = 0,08, p = 0,780$
Возраст, лет	амплитуда	18–73	$U = 4209,0; p = 0,398$
	Ме (25 %–75 %)	31 (25–39)	

Удельный вес клубочков с ЭП (процентное соотношение) в биопсиях распределен неравномерно (рис. 1), при этом большинство пациентов (38 (59,4 %)) имели полулуния менее чем в 25 % клубочков. Развитие полулуний в 50 % клубочков и более наблюдалось в 4 (6,25 %) случаях. Медиана показателей (Ме (25 %–75 %)) по проценту полулуний составила 16,7 (10,0–28,6), по ИП – 0,5 (0,25–0,89).

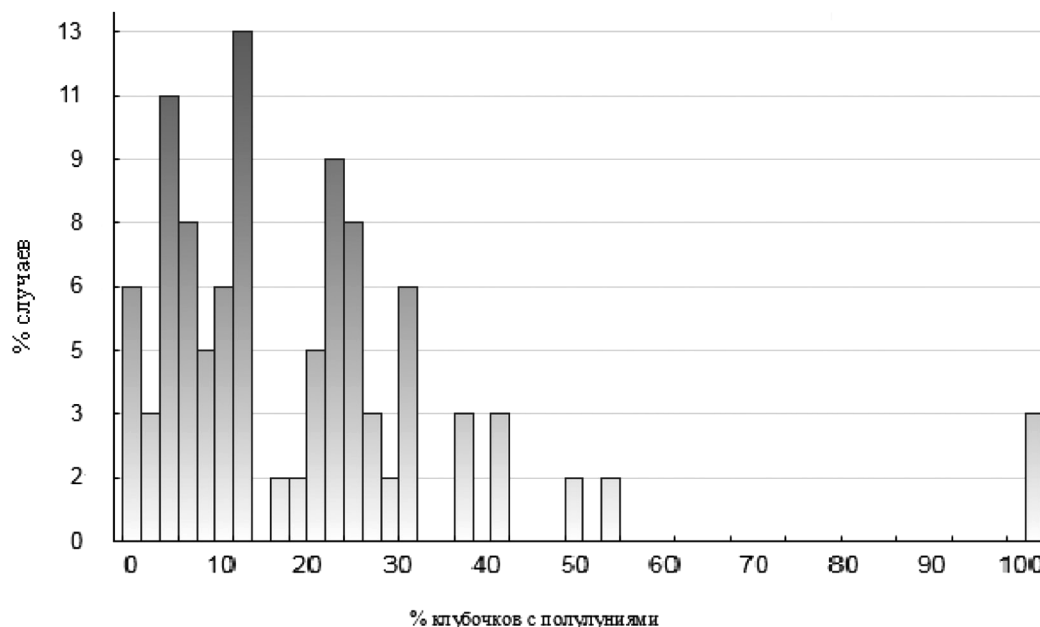


Рис. 1. Распределение процента клубочков с полулуниями в биопсиях
 Fig. 1. Distribution of the percentage of glomeruli with crescents in biopsies

Гистологическим субстратом IgAN является расширение мезангиального матрикса с различной степенью мезангиальной пролиферации (мезангиопролиферативный паттерн): от слабой фокальной сегментарной до диффузной глобальной, что было выявлено во всех случаях. Среди непостоянных признаков наблюдались пролиферация эндотелиальных клеток, ЭП, сегментарный гломерулосклероз (СГС) (рис. 2), неравномерное утолщение базальных мембран клубочков и склероз стромы с тубулярной атрофией, большинство из которых имеют прогностическое значение для функции почек.

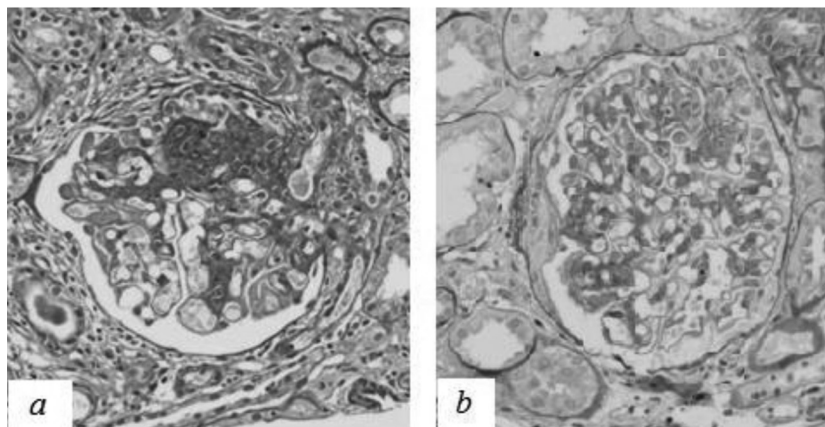


Рис. 2. Гистологическая характеристика IgAN: *a* – расширение мезангиального матрикса с пролиферацией мезангиальных клеток, сегментарный склероз; *b* – фибро-клеточное полулуние, пролиферация эндотелиальных клеток (реактив Шиффа). ×200

Fig. 2. Histological characteristics of IgAN: *a* – expansion of mesangial matrix with mesangial cell proliferation, segmental sclerosis; *b* – fibro-cellular crescent, endothelial cell proliferation (PAS). ×200

При ИФ исследовании диагностическим критерием заболевания служит доминантное/кододоминантное свечение IgA нежнугранулярной структуры в мезангиальных зонах (МЗ) клубочков, причем в ряде случаев не во всех клубочках. Депозиты иммунных комплексов выявляются также парамезангиально (в области примыкания базальной мембраны к мезангиальному матриксу) и в гломерулярных базальных мембранах (БМ) (рис. 3).

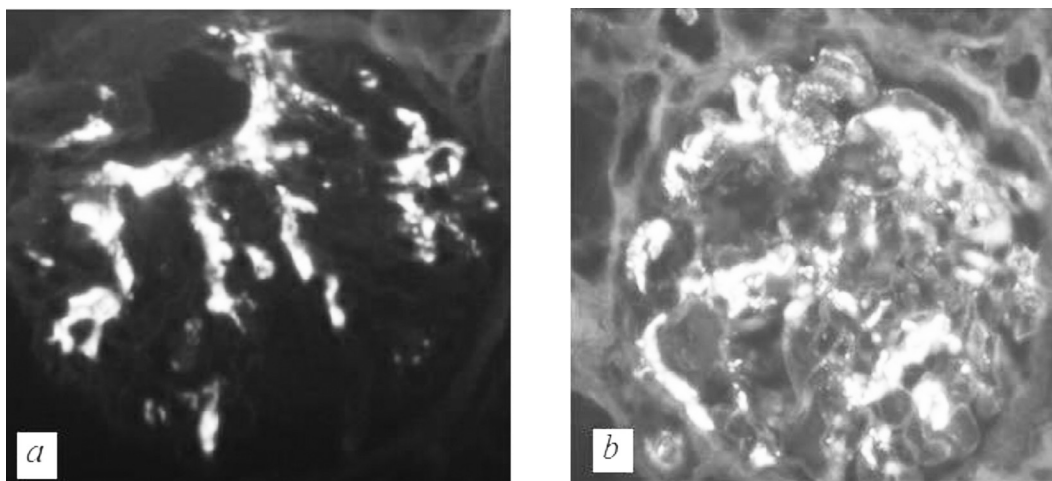


Рис. 3. ИФ свечение иммуноглобулинов класса А: *a* – в зонах мезангия ($\times 200$); *b* – в мезангии и базальных мембранах клубочка ($\times 400$)

Fig. 3. IF staining of IgA: *a* – in mesangium ($\times 200$); *b* – in mesangium and glomerular basal membranes ($\times 400$)

Известно, что при иммунокомплексных формах ГН, к которым относится и IgАН, формирование полулуний ассоциировано с отложениями иммунных комплексов в БМ клубочков, в частности с субэндотелиальной их фиксацией, способствующей взаимодействию с гуморальными и клеточными медиаторными системами крови и вызывающей повреждение гломерулярной капиллярной стенки [9]. Поскольку наличие IgA в МЗ клубочков является диагностическим критерием заболевания и наблюдается во всех случаях, в группах с полулуниями и без полулуний исследована частота экспрессии IgA в БМ, а IgG, IgM и С3с – в МЗ и БМ клубочков (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о наличии связи ЭП с депозитами IgA и С3с в БМ клубочков ($\chi^2 = 10,36$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 4,54$, $p = 0,033$ соответственно).

Т а б л и ц а 2. Соотношение отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента в МЗ и БМ клубочков в зависимости от ЭП, абс. (%)

Table 2. Ratio of immunoglobulin and complement components in mesangium and glomerular basal membrane depending on extracapillary proliferation, abs. (%)

Маркер	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП ($n = 142$)	с ЭП ($n = 64$)	
IgA в БМ	61 (43,0)	43 (67,2)	$\chi^2 = 10,36$, $p = 0,0013$
IgG в МЗ	66 (46,5)	27 (42,2)	$\chi^2 = 0,43$, $p = 0,510$
IgG в БМ	25 (17,6)	16 (25,0)	$\chi^2 = 1,40$, $p = 0,238$
IgM в МЗ	113 (79,6)	51 (79,7)	$\chi^2 = 0,09$, $p = 0,769$
IgM в БМ	33 (23,2)	22 (34,4)	$\chi^2 = 3,39$, $p = 0,066$
С3с в МЗ	125 (88,0)	58 (90,6)	$\chi^2 = 0,09$, $p = 0,770$
С3с в БМ	42 (29,6)	29 (45,3)	$\chi^2 = 4,54$, $p = 0,033$

С учетом новой Оксфордской классификации, включающей в качестве прогностического фактора оценку ЭП в клубочках [5], нами изучен вопрос, различаются ли группы с наличием ЭП и без ЭП по показателям MEST. В результате получены данные о статистически значимых различиях только по показателю «S» ($\chi^2 = 13,31$, $p = 0,0003$), что свидетельствует об ассоциации ЭП в клубочках лишь с наличием СГС в нефробиоптатах (табл. 3).

Проведен также поиск клинических и морфологических ассоциаций при развитии полулуний в клубочках (табл. 4). Выбранные для анализа показатели в ряде публикаций оценены как клинические и морфологические предикторы неблагоприятного прогноза для функции почек

Т а б л и ц а 3. Распределение случаев IgAN в зависимости от ЭП по показателям MEST, абс. (%)

T a b l e 3. Distribution of cases of IgAN versus extracapillary proliferation according to MEST, abs. (%)

Показатель	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП (n = 142)	с ЭП (n = 64)	
M1	50 (35,2)	29 (45,3)	$\chi^2 = 1,90, p = 0,168$
E1	29 (20,4)	18 (28,1)	$\chi^2 = 1,49, p = 0,223$
S1	83 (58,5)	54 (84,4)	$\chi^2 = 13,31, p = 0,0003$
T1/2	47 (33,1)	29 (45,3)	$\chi^2 = 2,83, p = 0,093$

Т а б л и ц а 4. Распределение клинических и морфологических показателей в зависимости от экстракапиллярной пролиферации в клубочках

T a b l e 4. Distribution of clinical and morphological parameters depending on extracapillary proliferation in glomeruli

Признак	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП (n = 142)	с ЭП (n = 64)	
Нефритический синдром, абс. (%)	7 (4,9)	8 (12,5)	$\chi^2 = 3,74, p = 0,053$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	64 (45,1)	40 (62,5)	$\chi^2 = 5,36, p = 0,021$
Протеинурия, г/л (Ме (25 %-75 %))	0,7 (0,35–1,39)	1,4 (0,81–2,6)	$U = 2616,5, p = 0,000$
Мочевина, ммоль/л (Ме (25 %-75 %))	5,64 (4,61–6,8)	5,65 (5,0–8,1)	$U = 4147,5, p = 0,317$
Креатинин, ммоль/л (Ме (25 %-75 %))	0,09 (0,08–0,13)	0,105 (0,08–0,14)	$U = 3986,0, p = 0,182$
Нарушение функции, абс. (%)	26 (18,3)	16 (25,0)	$\chi^2 = 1,22, p = 0,270$
ГГС, % (Ме (25 %-75 %))	6,9 (0–20,0)	10,55 (0–23,6)	$U = 3986,0, p = 0,159$
СГС, % (Ме (25 %-75 %))	7,1 (0,0–20,0)	20,0 (7,6–40,8)	$U = 2975,0, p = 0,000$
Эндотелиальная пролиферация, абс. (%)	29 (20,4)	18 (28,1)	$\chi^2 = 1,49, p = 0,223$
Склероз стромы, % (Ме (25 %-75 %))	10,0 (5,0–30,0)	20,0 (10,0–32,5)	$U = 3679,0, p = 0,029$

и для жизни пациентов [10, 11]. В исследуемых группах выявлены достоверные различия по уровню протеинурии ($p = 0,000$), частоте развития АГ ($p = 0,021$), а также по процентам СГС ($p = 0,000$) и склерозу стромы ($p = 0,029$). В клинической картине одинаково часто развивался НС, не получено различий по уровням мочевины, креатинина, нарушению функции почек к моменту проведения нефробиопсии, эндотелиальной пролиферации и проценту глобулосклероза (ГГС) ($p < 0,05$).

ЭП в клубочках не имеет специфических клинико-лабораторных проявлений и может сочетаться с различными гистологическими признаками, характеризующими как пролиферативную активность, так и склеротические изменения паренхимы. Клиническая картина ГН с ЭП весьма вариабельна и далеко не всегда зависит от процента пораженных клубочков в биоптате. Клиника нефритического синдрома наблюдалась у 46 (71,9 %) пациентов, ИМС – у 16 (25 %), БПТ – у 2 (3,1 %).

При сравнении пациентов групп «С1» и «С2» (ЭП < 25 % и ЭП \geq 25 % клубочков) первая группа оказалась наиболее многочисленной (38 (59,4 %) случаев), а из 26 пациентов второй группы только 4 (6,25 %) имели полулуния более чем в половине клубочков. Развитие нефритического и нефротического синдромов наблюдалось одинаково часто ($p = 0,065$ и $p = 0,899$ соответственно). ИМС достоверно чаще ассоциирован с группой «С1» ($p = 0,008$). Из 4 пациентов с ЭП в половине и более клубочков у 3 выявлен нефритический синдром, у 1 – острая почечная недостаточность. С другой стороны, БПТ наблюдалось лишь у 2 пациентов в группе «С2» при наличии полулуний в 25 и 33,3 % клубочков (ИП = 0,88 и ИП = 1,0 соответственно) ($p = 0,000$).

В дальнейшем был проведен более углубленный анализ случаев IgAN с ЭП с разделением на подгруппы в зависимости от процента клубочков с полулуниями в нефробиоптатах (табл. 5).

Результаты исследования показали, что достоверные различия по прогностическим признакам (креатинин ($p = 0,002$) и процент склероза стромы ($p = 0,039$)) наблюдались между группами I и IV, где последняя была крайне малочисленной. В то же время различия между I и III группами по такому показателю, как СГС (%), также не имели существенной практической значимости ($p = 0,006$).

Т а б л и ц а 5. Характеристика клинических и морфологических параметров в зависимости от процента клубочков с ЭП, Ме (25 %-75 %)

Table 5. Characteristic of clinical and morphological parameters depending on the percentage of glomeruli with extracapillary proliferation, Me (25 %-75 %)

Клинические и морфологические показатели	Процент клубочков с полулуниями в биоптате				Стат. достоверность различий (Kruskal-Wallis)
	<10 (группа I, $n = 14$)	10–24,9 (группа II, $n = 24$)	25–49,9 (группа III, $n = 22$)	≥ 50 (группа IV, $n = 4$)	
Протеинурия	0,9 (0,75–2,03)	1,4 (0,8–2,2)	1,7 (1,2–3,1)	2,7 (1,7–3,6)	0,171
Мочевина	5,26 (4,3–6,6)	5,4 (5,1–6,6)	5,8 (5,1–9,3)	10,5 (6,8–24,0)	0,060
Креатинин	0,098 (0,08–0,12)	0,10 (0,08–0,13)	0,13 (0,09–0,16)	0,35 (0,12–0,65)*	0,043
ГГС, %	4,15 (0,0–8,3)	13,8 (0,0–21,1)	12,5 (6,7–33,3)	28,6 (3,6–59,6)	0,075
СГС, %	7,6 (5,0–12,5)	16,3 (5,2–37,5)	33,5 (21,4–50,0)**	19,3 (0,0–44,3)	0,0006
Склероз стромы, %	10,0 (10,0–20,0)	12,5 (5,0–30,0)	22,5 (15,0–35,0)	47,5 (25,0–65,0)***	0,018

Примечание. * – $p_{I-IV} = 0,002$; ** – $p_{I-III} = 0,006$; *** – $p_{I-IV} = 0,039$.

Динамическое наблюдение проведено в 32 (50 %) случаях за период от 1 до 67 мес. (Ме 14,0 (5,0–35,0)). Прогрессирование заболевания отмечалось у 4 (12,5 %) пациентов – по 2 случая в группах «С1» и «С2» (ИП = 0,7 (0,42–2,08)). Трём пациентам потребовалась диализотерапия, причем одному из них выполнена трансплантация почки. У одной пациентки через 51 мес. выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 50 %. У всех пациентов с прогрессированием почечной недостаточности наблюдалась клиника нефритического синдрома с высоким уровнем протеинурии (Ме (25 %-75 %) – 2,85 (2,76–3,03) г/л), а гистологически – выраженный склероз паренхимы в нефробиоптате (50 % и более). Летальных исходов не наблюдалось. Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Поскольку ни клиническая картина, ни процент клубочков с ЭП, ни наблюдение в динамике не подтверждают в большинстве случаев IgАН с ЭП четких ассоциаций с прогностическими факторами, нами проведен анализ клинико-морфологических показателей в зависимости от ИП. Анализ ИП в связи с клиническими и гистологическими показателями показал, что значение $\geq 0,75$ обладает предиктивной значимостью по отношению к нарушению функции почек (рис. 4)

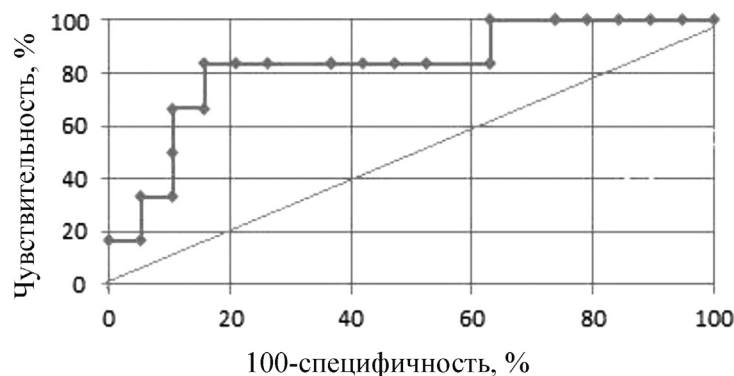


Рис. 4. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при прогнозировании нарушения функции почек в зависимости от значений ИП

Fig. 4. The ratio of sensitivity and specificity (ROC-curve) in predicting the deterioration of kidney function, depending on crescent score

(чувствительность – 83,3 %, специфичность – 84,2 %, оптимальный порог – 0,75, AUC = 0,825, SE (AUC) = 0,112, SE (0,5) = 0,138, Z = 1,83, $p = 0,034$, 95 % ДИ – 0,61–1,00).

С учетом полученной точки отсечения по ИП проведено сравнение двух групп пациентов по предиктивным клиническим и гистологическим признакам, по итогам которого получены достоверные различия по частоте развития АГ, а также по проценту склеротических изменений клубочков и стромы (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Сравнение групп в зависимости от индекса полулуний по клиническим и гистологическим показателям, Ме (25 %–75 %)

Table 6. Comparison of crescent score groups according to clinical and histological parameters, Me (25 %–75 %)

Признак	К-во пациентов		Стат. достоверность различий
	с ИП < 0,75 (n = 37)	с ИП ≥ 0,75 (n = 24)	
Протеинурия	1,29 (0,8–1,96)	1,7 (1,017–3,325)	$U = 347,5, p = 0,156$
АГ	18 (48,6 %)	20 (83,3 %)	$\chi^2 = 7,46, p = 0,006$
Эндотелиальная пролиферация	10 (27,0 %)	5 (20,8 %)	$\chi^2 = 0,3, p = 0,583$
ГГС, %	5,9 (0,00–16,7)	15,75 (6,7–36,05)	$U = 285,5, p = 0,010$
СГС, %	11,8 (5,9–23,8)	38,0 (18,8–50,0)	$U = 254,5, p = 0,005$
Склероз стромы, %	10 (5–25)	22,5 (17,5–40,0)	$U = 243,5, p = 0,003$

Наличие ЭП в клубочках совместно с преобладанием депозитов иммуноглобулинов класса А в МЗ не исключает сочетания двух заболеваний: IgAN и васкулита, ассоциированного с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА), что требует исследования сыворотки крови на наличие АНЦА. Исследование АНЦА выполнено в 11 случаях, из которых лишь в 1 выявлен положительный результат, что потребовало исключения АНЦА ассоциированного васкулита.

Выводы

1. Морфологическое исследование нефробиоптатов взрослых пациентов с использованием световой и иммунофлуоресцентной микроскопии позволило установить диагноз IgA нефропатии в 29,7 % случаев, из которых в 31,1 % наблюдалась ЭП в клубочках. В большинстве (59,4 %) случаев ЭП затрагивала менее 25 % клубочков, в то время как поражение более половины гломерул наблюдалось только в 6,3 % случаев.

2. Результаты иммунофлуоресцентного исследования нефробиоптатов выявили достоверную ассоциацию между развитием ЭП в клубочках и отложениями IgA ($\chi^2 = 10,36, p = 0,001$) и компонента компонента С3с ($\chi^2 = 4,54, p = 0,033$) в гломерулярных базальных мембранах. Из показателей MEST с полулуниями было связано наличие сегментарного гломерулосклероза ($\chi^2 = 13,31, p = 0,0003$), а также более высокий его процент ($U = 2975,0, p = 0,000$) и процент склероза стромы ($U = 3679,0, p = 0,029$).

3. При развитии ЭП в клубочках у пациентов были выше показатели протеинурии ($U = 2616,5, p = 0,000$), чаще развивалась АГ ($\chi^2 = 5,36, p = 0,021$). Независимо от удельного веса клубочков с ЭП в биоптате, у большинства пациентов развивался нефритический синдром. Наличие полулуний в каждом четвертом случае сопровождалось клинической картиной изолированного мочевого синдрома, что ассоциировано с полулуниями менее чем в 25 % клубочков ($p = 0,008$). С другой стороны, тяжелая клиника в виде быстро прогрессирующего течения и развитие ЭП в половине клубочков и более выявлялись крайне редко (3,1 и 6,3 % соответственно) и не сочетались между собой.

4. Нарушение функции почек при IgA нефропатии связано с индексами полулуний 0,75 и выше, что соотносилось с достоверными различиями по частоте развития АГ ($\chi^2 = 7,46, p = 0,006$), а также с процентом склеротических изменений в клубочках ($U = 285,5, p = 0,010$ и $U = 254,5, p = 0,005$ для ГГС и СГС соответственно) и строме ($U = 243,5, p = 0,003$). Прогрессирование IgAN с ЭП в виде снижения СКФ на 50 % либо начала диализотерапии наблюдалось в 12,5 % случаев.

Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Silva's diagnostic renal pathology / ed. : X. J. Zhou [et al.]. – 2nd ed. – Cambridge : Cambridge Univ. Press, 2009. – 624 p.
2. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility / I. S. D. Roberts [et al.] // *Kidney Intern.* – 2009. – Vol. 76, N 5. – P. 546–556. DOI: 10.1038/ki.2009.168
3. Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis / J. Lv [et al.] // *Amer. J. of Kidney Diseases.* – 2013. – Vol. 62, N 5. – P. 891–899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021
4. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy / M. Haas [et al.] // *J. of Amer. Society of Nephrology.* – 2016. – Vol. 28, N 2. – P. 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433
5. The Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group / H. Trimarchi [et al.] // *Kidney Intern.* – 2017. – Vol. 91, N 5. – P. 1014–1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
6. Roberts, I. S. Pathology of IgA nephropathy / I. S. Roberts // *Nature Reviews Nephrology.* – 2014. – Vol. 10, N 8. – P. 445–454. DOI: 10.1038/nrneph.2014.92
7. Tumlin, J. A. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options / J. A. Tumlin, M. P. Madaio, R. Hennigar // *Clinical J. of the Amer. Society of Nephrology.* – 2007. – Vol. 2, N 5. – P. 1054–1061. DOI: 10.2215/CJN.04351206
8. Tumlin, J. A. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy / J. A. Tumlin, R. Hennigar // *Seminars in Nephrology.* – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 256–268. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006
9. Haas, M. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis / M. Haas // *Heptinstall's pathology of the kidney / J. C. Jennette [et al.].* – 6th ed. – Philadelphia, 2007. – P. 423–486.
10. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population / W. Le [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 1479–1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527
11. Barbour, S. J. Risk stratification of patients with IgA nephropathy / S. J. Barbour, H. N. Reich // *Amer. J. of Kidney Diseases.* – 2012. – Vol. 59, N 6. – P. 865–873. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.326

References

1. Zhou X. J., Laszik Z., Nadasdy T., D'Agati V. D., Silva F. G. (eds.). *Silva's diagnostic renal pathology*. 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2009. 624 p.
2. Roberts I. S. D., Cook H. T., Troyanov S., Alpers C. E., Amore A., Barratt J., Berthoux F., Bonsib S., Bruijn J. A., Cattran D. C., Coppo R., D'Agati V., D'Amico G., Emancipator S., Emma F., Feehally J., Ferrario F., Fervenza F. C., Florquin S., Fogo A., Geddes C. C., Groene H.-J., Haas M., Herzenberg A. M., Hill P. A., Hogg R. J., Hsu S. I., Jennette J. C., Joh K., Julian B. A., Kawamura T., Lai F. M., Li L.-S., Li P. K. T., Liu Z.-H., Mackinnon B., Mezzano S., Schena F. P., Tomino Y., Walker P. D., Wang H., Weening J. J., Yoshikawa N., Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*, 2009, vol. 76, no. 5, pp. 546–556. DOI: 10.1038/ki.2009.168
3. Lv J., Shi S., Xu D., Zhang H., Troyanov S., Cattran D. C., Wang H. Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Disease*, 2013, vol. 62, no. 5, pp. 891–899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021
4. Haas M., Verhave J. C., Liu Z. H., Alpers C. E., Barratt J., Becker J. U., Cattran D., Cook H. T., Coppo R., Feehally J., Pani A., Perkowska-Ptasinska A., Roberts I. S., Soares M. F., Trimarchi H., Wang S., Yuzawa Y., Zhang H., Troyanov S., Katakuchi R. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology*, 2016, vol. 28, no. 2, pp. 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433
5. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D. C., Cook H. T., Coppo R., Haas M., Liu Z.-H., Roberts I. S. D., Yuzawa Y., Zhang H., Feehally J. The Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, 2017, vol. 91, no. 5, pp. 1014–1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
6. Roberts I. S. D. Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, 2014, vol. 10, no. 8, pp. 445–454. DOI: 10.1038/nrneph.2014.92
7. Tumlin J. A., Madaio M. P., Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007, vol. 2, no. 5, pp. 1054–1061. DOI: 10.2215/CJN.04351206
8. Tumlin J. A., Hennigar R. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 2006, vol. 24, no. 3, pp. 256–268. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006
9. Haas M. *IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis*. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia, 2007, pp. 423–486.
10. Le W., Liang S., Hu Y., Deng K., Bao H., Zeng C., Liu Z. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012, vol. 27, no. 4, pp. 1479–1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527
11. Barbour S. J., Reich H. N. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Disease*, 2012, vol. 59, no. 6, pp. 865–873. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.326

Информация об авторах

Дмитриева Маргарита Владимировна – врач-патологоанатом. Городское клиническое патологоанатомическое бюро (ул. Семашко, 8/8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru.

Летковская Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: taletkovskaya@mail.ru.

Комиссаров Кирилл Сергеевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kirill_ka@tut.by.

Information about the authors

Margarita V. Dmitrieva – Pathologist. City Clinical Pathologyc Bureau (8/8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru.

Tatyana A. Letkovskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: taletkovskaya@mail.ru.

Kirill S. Komissarov – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kirill_ka@tut.by.