

МАЛОИММУННЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С ПОЛУЛУНИЯМИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ДМИТРИЕВА М.В.¹, ЛЕТКОВСКАЯ Т.А.², ЧИЖ К.А.², БРАГИНА З.Н.²

¹Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №6. – С. 64-76.

PAUCI-IMMUNE GLOMERULONEPHRITIS WITH CRESCENTS: CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND PROGNOSTIC ANALYSIS

DMITRIEVA M.V.¹, LETKOVSKAYA T.A.², CHYZH K.A.², BRAGINA Z.N.²

¹City Clinical Pathologoanatomic Bureau, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(6):64-76.

Резюме.

Малоиммунный гломерулонефрит (МИГН) относится к наиболее тяжелым формам ГН с неуклонным снижением функции почек, вариабельной клинической картиной, что значительно затрудняет диагностику, а прогноз зачастую зависит от своевременного установления диагноза.

Цель – дать клинико-морфологическую и прогностическую характеристику МИГН с полулуниями в клубочках. Материал и методы. Исследование включало 33 случая МИГН с полулуниями в клубочках с ретроспективным анализом результатов нефробиопсий, клинико-лабораторных данных и оценкой отдаленных результатов по функции почек и летальному исходу. Микропрепараты окрашивали гематоксилином-эозином и гистохимическими окрасками с использованием реактива Шиффа, трихрома по Массону, конго красного, серебра по Джонсу. Проведено прямое иммунофлуоресцентное исследование с иммуноглобулинами классов G, A, M, компонентами комплемента C3c и C1q, фибриногеном, κ и λ компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako, Denmark).

Результаты. Гендерно-возрастной анализ продемонстрировал, что половина заболевших была в возрасте старше 50 лет, при этом в 2,3 раза преобладали женщины. Клинические проявления МИГН не зависели от возрастных категорий, степени экстракапиллярного повреждения (диффузного или фокального), а изолированный ГН протекал с более выраженной протеинурией ($p=0,0013$) по сравнению с ГН, ассоциированным с системным васкулитом. Важной характеристикой в отношении определения прогноза явился показатель индекса полулуний (ИП), при повышении которого выше 1,5 риск летального исхода возрастает в 2,3 раза (95% ДИ – 1,16-4,58), а риск прогрессирования заболевания до терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 4,6 раза (95% ДИ – 2,46-8,59). Показатель выживаемости функции почек проиллюстрировал 1-, 3- и 5-летнее сохранение ее в 67%, 38 и 14% соответственно. Летальный исход ассоциировался с системными проявлениями васкулита и в 80% наступал в течение первых четырех месяцев наблюдения.

Заключение. Диагноз МИГН требует повышенного внимания к пациентам независимо от клинико-морфологических проявлений. Оценка степени экстракапиллярной пролиферации (ЭП) в почечных клубочках с расчетом ИП важна для определения прогноза в отношении функции почек.

Ключевые слова: малоиммунный гломерулонефрит, экстракапиллярная пролиферация, нефробиопсия, клинические и морфологические проявления, прогноз.

Abstract.

Pauci-immune glomerulonephritis (PIGN) belongs to the most severe forms of the disease with a steady decrease of kidney function, variable clinical picture, which greatly complicates the diagnosing. The prognosis of the disease often depends on the timely made diagnosis.

Objectives. To give a clinical, morphological and prognostic characteristics of PIGN with the crescents in the glomeruli. **Material and methods.** 33 cases of PIGN with crescents in the glomeruli were used in this study. A retrospective analysis of the kidney biopsy results as well as of clinical and laboratory data and the evaluation of long-term results concerning kidney function and lethal outcome were made. The histological slides were stained with hematoxylin-eosin PAS, Masson trichrome, Congo-red, Jones silver. A direct immunofluorescence study was conducted with G,A,M immunoglobulins, C3c and C1q complement components, fibrinogen, κ and λ light chain components (Polyclonal Rabbit Anti-Human / FITC, Dako, Denmark). **Results.** Gender-age analysis showed that half of the cases were 50 and more years old. There were 2,3 times more females than males. The clinical manifestations of PIGN did not depend on the age categories and the degree of extracapillary damage (diffuse or focal). Isolated GN pattern was characterized by more pronounced proteinuria ($p=0,0013$) compared with GN associated with systemic vasculitis. An important characteristic in determining the disease prognosis was the crescent score (CS). In those cases when the crescent score was more than 1,5, the risk of death increased 2,3 times (95% CI 1.16-4.58), and the risk of progression up to the end stage of chronic renal failure was 4.6 times higher (95% CI - 2,46-8,59). The kidney function survival analysis revealed its one-year survival in 67%, 3- and 5-year survival in 38 and 14% of patients, respectively. The lethal outcome was associated with systemic manifestations of vasculitis, 80% of which occurred within the first four months of follow-up.

Conclusions. The diagnosis of PIGN requires an increased attention to patients regardless of clinical and morphological manifestations. The evaluation of extracapillary proliferation (EP) degree in renal glomeruli with calculating CS is important for the prognostication with regard to kidney function.

Key words: *pauci-immune glomerulonephritis, extracapillary proliferation, kidney biopsy, clinical and morphological manifestations, prognosis.*

История изучения гломерулонефритов (ГН) ведет отсчет с 1914 года, когда немецкие исследователи F. Volhard и T. Fahr в впервые описали патологию почек с гистологической картиной скопления клеток в мочевых пространствах клубочков, получившую название ГН с экстракапиллярной пролиферацией (ЭП) (или полулуниями), и указали на связь выявленных изменений с тяжелым течением нефрита. После описания E. Goodpasture в 1919 году летального случая полулунного ГН с легочным кровотечением и гриппоподобными симптомами такое сочетание ГН с легочными проявлениями длительное время относили к синдрому Гудпасчера. Лишь в 1979 году М.М. Stilmant и соавт. обнаружили, что у 35% пациентов с полулунным ГН не наблюдалось отложений иммунных комплексов (ИК) в почечных клубочках ни при иммунофлуоресценции (ИФ), ни при электронной микроскопии, либо эти отложения были столь незначительны, что не позволяли диагностировать какое-либо иммунокомплексное повреждение почек [1]. ГН при этом называли мало-иммунным («pauci-immune») (МИ) и определили, что он может встречаться как самостоятельное заболевание, так и в составе системного васкулита. В патогенезе МИГН важным звеном является развитие лейкоцитокластического васкулита с преимущественным поражением сосудов малого калибра, ассоциированного с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА), поэтому в научной литературе часто используется синоним – АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ)/ГН. Выделяют

основные формы системных васкулитов, при которых может наблюдаться МИГН: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (Wegener), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (Churg-Strauss), диагностические критерии которых отражены в Консенсусной конференции Chapel Hill (CHCC) 2012 года [2]. Поражение почек наиболее часто наблюдается при МПА и ГПА (90% и 80% соответственно), реже при ЭГПА (45%) [3].

Среди ГН с полулуниями выделяют полулунный (или экстракапиллярный) ГН, при котором полулуния наблюдаются более, чем в половине клубочков и часто ассоциированы с некрозом капиллярных петель. МИГН – наиболее частая причина среди экстракапиллярных ГН и составляет от 50 до 60% таких случаев [3]. При полулунном МИГН нередко происходит быстрое снижение почечной функции (в течение недель или месяцев), что является клинико-морфологическим субстратом быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Согласно современным представлениям термин БПГН не используется в качестве нозологического диагноза, а представляет лишь клинико-морфологический синдром, характеризующий такое нарушение почечной функции, при котором каждые 3 месяца отмечается 50% снижение скорости клубочковой фильтрации, а морфологически более чем в половине клубочков выявляются клеточные полулуния [3-5]. Клинические проявления МИГН могут быть весьма разнообразными, кроме

классического БПГН, может развиваться острая почечная недостаточность (ОПН) с олиго-и анурией, изолированный мочевой синдром (ИМС). Однако в ряде случаев заболевание протекает настолько стерто и вяло, что оно некоторыми авторами было охарактеризовано термином «тлеющее течение», когда к моменту установления диагноза при световой микроскопии выявляется картина либо распространенного нефросклероза, либо фокального полунульного повреждения [3, 6].

Для определения прогноза поражения почек при ААВ по течению заболевания и летальному исходу в 2010 г. Международной рабочей группой предложено использовать гистопатологическую классификацию, где выделены 4 категории повреждений, базирующиеся на соотношении нормальных, склерозированных клубочков и клубочков с клеточными полулуниями: фокальная («F» – focal), при которых полулуния наблюдаются менее чем в 50% клубочков; полунульная («C» – crescentic) при наличии более 50% клубочков с полулуниями; склеротическая («S» – sclerotic) с преобладанием диффузного глобального гломерулярного склероза и смешанная («M» – mixed) с изменениями, не вошедшими ни в одну из групп [7].

Актуальность изучения данной темы обусловлена тем, что в настоящее время отмечается рост заболеваемости как МИГН, так и ААВ в целом, что связано не только с увеличением числа заболевших, но, в большей степени, с улучшением возможностей диагностики данной патологии [8]. Диагностическая ценность нефробиопсии (НБ) при МИГН/ААВ не вызывает сомнения, однако требует уточнения ее значение для ведения пациента и выбора тактики лечения, особенно в отношении пациентов с фокальным и диффузным полунульным МИГН. В связи с тем, что в настоящее время для пациентов с ААВ не установлены критерии быстрого прогрессирования почечной недостаточности, проводится поиск клинических и гистологических признаков, имеющих прогностическое значение для функции почек и в целом для жизни пациентов.

Цель исследования – провести клинικο-морфологический и прогностический анализ подтвержденных при нефробиопсии случаев МИГН с полулуниями в клубочках.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 33 случая МИГН с ЭП в клубочках, что составило 4,8% от 694 исследованных нативных почек

взрослых пациентов в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска (с 2011 по 2015 годы). Медиана длительности заболевания до выполнения НБ составила 4,0 (2,0-13,0) месяца.

Образцы ткани почки, фиксированные в 10% растворе забуференного формалина, проводили в серии спиртов восходящей крепости, заливали в парафиновые блоки и делали срезы толщиной до 2-3 мкм. Полученные микропрепараты окрашивали гематоксилином-эозином и гистохимическими окрасками с использованием реактива Шиффа, трихрома по Массону, конго красного, серебра по Джонсу. Во всех случаях проведено прямое иммунофлуоресцентное (ИФ) исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M, компонентами комплемента C3c и C1q, фибриногеном, κ и λ компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako, Denmark), интенсивность свечения определяли полуколичественно от 0 до 3+. Диагноз МИГН подтвержден при световой и люминесцентной микроскопии (отсутствие экспрессии в клубочковых структурах всех исследованных иммуноглобулинов и компонентов комплемента или их минимальная (не более 1+) интенсивность).

Гистологическое исследование нефробиоптатов включало оценку изменений клубочков (степени ЭП, удельного веса (в процентном соотношении) сегментарного (СГС) и глобального гломерулосклероза (ГГС)), тубуло-интерстициальных и сосудистых повреждений, в том числе степени интерстициального фиброза (ИсФ)). Критерием клеточных полулуний было наличие двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянско-Бомуна. 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 (ИП) рассчитывали с учетом количества гломерул с полулуниями и степени вовлечения окружности капсулы каждого клубочка [9]. Каждому клубочку присваивали балл в соответствии с процентом ЭП по длине окружности капсулы: 1 – <10%, 2 – $\geq 10\%$ но <25%, 3 – $\geq 25\%$ но <50% и 4 – $\geq 50\%$. Затем баллы суммировали и результат делили на количество несклерозированных клубочков в биоптате. Степень ИсФ оценивали как I при вовлечении менее 30% паренхимы, II – $\geq 30\%$ но <50% и III – $\geq 50\%$.

Для выявления клинικο-морфологических различий и их прогностической значимости в соответствии с гистопатологической классификацией ГН при ААВ 2010 г случаи были разделены на 4

категории: «F», «C», «S» и «M». По клиническим и гистологическим показателям, имеющим прогностическое значение (протеинурия (ПУ), мочевины и креатинин сыворотки крови, удельный вес ГГС, СГС и ИсФ) [1, 7, 10, 11], проведено внутригрупповое сравнение в зависимости от возраста (моложе и старше 50 лет), от количества клубочков с полулуниями (менее и более 50% клубочков) и от изолированного ГН или поражения почек в рамках системного васкулита. Внутри группы исследования проведен анализ случаев в зависимости от гистологического класса МИ ГН.

Клинико-лабораторные данные взяты из биопсийных карт и историй болезни. Показатели функции почек оценивались на момент выполнения НБ по уровням мочевины и креатинина в крови, учитывалась степень ПУ. Среди клинических проявлений выделены нефротический синдром (НС), синдром быстро прогрессирующей почечной недостаточности (БППН), ОПН, хроническая почечная недостаточность (ХПН), ИМС и артериальная гипертензия (АГ). Положительные серологические пробы АНЦА обнаружены у 24 (72,7%) пациентов, негативные у 6 (18,2%), в остальных случаях исследование не проводилось. За конечные точки наблюдения были взяты время начала почечно-заместительной терапии (ПЗТ) (диализа или трансплантации), снижения почечной функции в виде удвоения показателя креатинина от исходного уровня за период наблюдения и летальный исход.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Excel 2010 и Statistica 10.0 для непараметрических данных с использованием медианы с межквартильным размахом 25%-75% (Me (25%-75%)) для описательной статистики количественных показателей, проведением корреляционного анализа Спирмена, сравнений по количественному (Манна-Уитни) и качественному бинарному признаку (χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера). Для сравнения клинических и морфологических параметров в зависимости от гистопатологической категории выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Кумулятивную выживаемость показателя функции почек определяли с помощью анализа Каплана-Майера.

Результаты

Возраст пациентов с МИ ГН варьировал от 21 года до 73 лет (49 (38,0-57,0)). Численность женщин (n=23) была в 2,3 раза выше, чем мужчин (n=10).

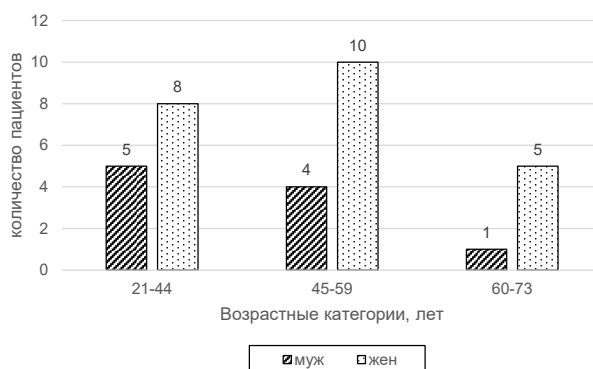


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту.

Распределение случаев по полу и возрасту (рис. 1) продемонстрировало, что с увеличением возраста наблюдается снижение удельного веса лиц мужского пола (38,5% у I группы, 28,5% у II, 20% у III), однако статистической достоверности получено не было ($p>0,05$). Пациенты пожилого возраста (старше 60 лет) составили 18,2%.

Кроме того, почти в половине случаев (16/48,5%) возраст заболевших составлял 50 лет и старше, при этом статистически достоверных различий по гендерному признаку между данной группой и пациентами моложе 50 лет также не выявлено ($\chi^2=0,41$, $p=0,520$). В дальнейшем, в группах пациентов моложе и старше 50 лет проведено сравнение по клинико-лабораторным и гистологическим признакам, имеющим прогностическое значение (табл. 1), при котором не выявлено достоверных различий ни по одному из признаков ($p>0,05$).

Важной морфологической характеристикой гломерулярного поражения при МИ ГН была ЭП, представленная скоплением клеток в мочевых пространствах (клеточные полулуния), наряду с которыми наблюдались также фиброзно-клеточные и фиброзные полулуния (рис. 2А-2Г). В 14 (42,4%) биоптатах в почечных клубочках выявлены некрозы капиллярных петель, в 23 (69,7%) фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мезангиальной пролиферации не отмечалось. Кроме поражения клубочков, в четырех случаях лейкоцитарный ангиит наблюдался в стенках междольковых артерий коркового вещества почки. ИФ – исследование продемонстрировало депозиты фибриногена в зонах некроза клубочков и полулуниях (рис. 2Д). Выявленная экспрессия отдельных иммуноглобулинов (IgG, IgM) и компонентов компонента (C3c и C1q) в мезангиальных зонах интенсивностью не более 1+ не противоречила диагнозу МИ ГН (рис. 2Е).

Таблица 1 – Сравнение клинико-морфологических показателей в группах по возрастному признаку

Признак	Группы по возрасту		Стат. достоверность различий, p
	<50 лет, n=17	≥50 лет, n=16	
Снижение функции почек, абс (%)	14 (82,3)	16 (100)	0,227 [†]
БППН, абс (%)	8 (47,1)	9 (56,3)	0,598 [†]
ХПН, абс (%)	6 (35,3)	2 (12,5)	0,225 [†]
ОПН, абс (%)	1 (5,9)	4 (25,0)	0,175 [†]
НС, абс (%)	2 (11,8)	1 (6,3)	1,000 [†]
АГ, абс (%)	13 (76,5)	15 (93,8)	0,335 [†]
Системность, абс (%)	10 (58,8)	11 (68,8)	0,554 [†]
Летальный исход, абс (%)	3 (17,6)	2 (12,5)	1,000 [†]
Мочевина, Ме	13,0 (9,1-18,0)	18,8 (11,7-28,6)	0,117*
Креатинин, Ме	0,18 (0,146-0,268)	0,248 (0,161-0,494)	0,201*
Протеинурия, Ме	1,18 (0,74-2,56)	0,885 (0,745-1,735)	0,505*
% клубочков с полулуниями, Ме	41,7 (15,4-57,1)	53,6 (28,7-67,7)	0,189*
ИП, Ме	1,67 (0,54-2,13)	1,67 (1,0-2,03)	0,782*
% ГГС, Ме	26,7 (14,3-36,4)	27 (9,7-45,7)	0,900*
% СГС, Ме	28,6 (10,5-42,9)	19,1 (0,0-30,1)	0,188*
% ИсФ, Ме	35,0 (15,0-50,0)	40,0 (27,5-60,0)	0,228*

Примечание: * – критерий Манна-Уитни, † – χ^2 , ‡ – двусторонний точный критерий Фишера.

Показатель ИП был определен по НБ 28 пациентов. Оценка полученных данных продемонстрировала вариабельность ИП от 0,2 до 3,73 (1,67 (0,805-2, 065)) (рис. 3) и прямую сильную связь с процентом полулуний (Spearman R=0,933, p<0,05).

Проведен клинико-морфологический анализ случаев в зависимости от процентного соотношения клубочков с полулуниями в НБ. Случаи с фокальной и диффузной ЭП были распределены примерно поровну (48,5% и 51,5% соответственно). Проведенное сравнение данных групп по клиническим и морфологическим показателям (табл. 2) не выявило достоверных различий ни по одному из клинических либо морфологических показателей.

Развитие МИГН в 21 (63,6%) случае сопровождалось явлениями васкулита в других органах и системах: желудочно-кишечном тракте, скелетной мускулатуре, верхних дыхательных путях, периферических нервах, сердце и др., что согласно определениям СНСС 2012 года [2] позволило у 11 пациентов установить диагноз ГПА, у 5 – МПА, еще у 5 тип системного васкулита не удалось идентифицировать. В 12 (36,4%) случаях при МИГН системные проявления отсутствовали. Во всех случаях ГПА наблюдалось поражение верхних дыхательных путей (носа и придаточных пазух), по одному случаю – поражение внутреннего уха, орбиты, кожи. У пациента, страдавшего МПА, в одном случае развився васкулит мозговых артерий с кровоизлиянием в головной мозг, что послужило причиной летально-

го исхода. Одним из важных проявлений системного васкулита является легочно-почечный синдром (диффузное альвеолярное кровотечение и ГН с почечной недостаточностью), который диагностирован у 6 (28,6%) пациентов, пневмония наблюдалась у 10 (47,6%). Сравнение клинического течения и морфологических признаков у пациентов с изолированным ГН и ГН при системном васкулите представлено в таблице 3. В группе изолированного ГН выявлен статистически достоверно более высокий показатель ПУ (U=39,5, p=0,0013).

Согласно классификации 2010 года [7], все случаи МИГН были сгруппированы по гистопатологическим категориям. Наибольшее количество случаев были отнесены к категориям «М» и «С» (42,4% и 36,4% соответственно), 5 (15,2%) имели признаки категории «S» и всего 2 (6,1%) – «F». У выделенных групп пациентов проанализированы клинико-морфологические показатели (табл. 4), ожидаемо были получены статистически достоверные различия по проценту ЭП и ИП между «М» и «С» (p<0,05), а также категория «S» отличалась от остальных («М», «С» и «F») по % ГГС (p<0,05).

У 27 пациентов проанализирована динамика течения заболевания за период от 0,75 до 62 (12 (2,0-30,0)) месяцев. Снижение функции почек развилось в 21 (77,8%) случае, из них в 15 (71,4%) случаях потребовалась диализотерапия, в 3 (14,3%) случаях данный вид лечения был прекращен в связи с улучшением и стабилизацией почечной функ-

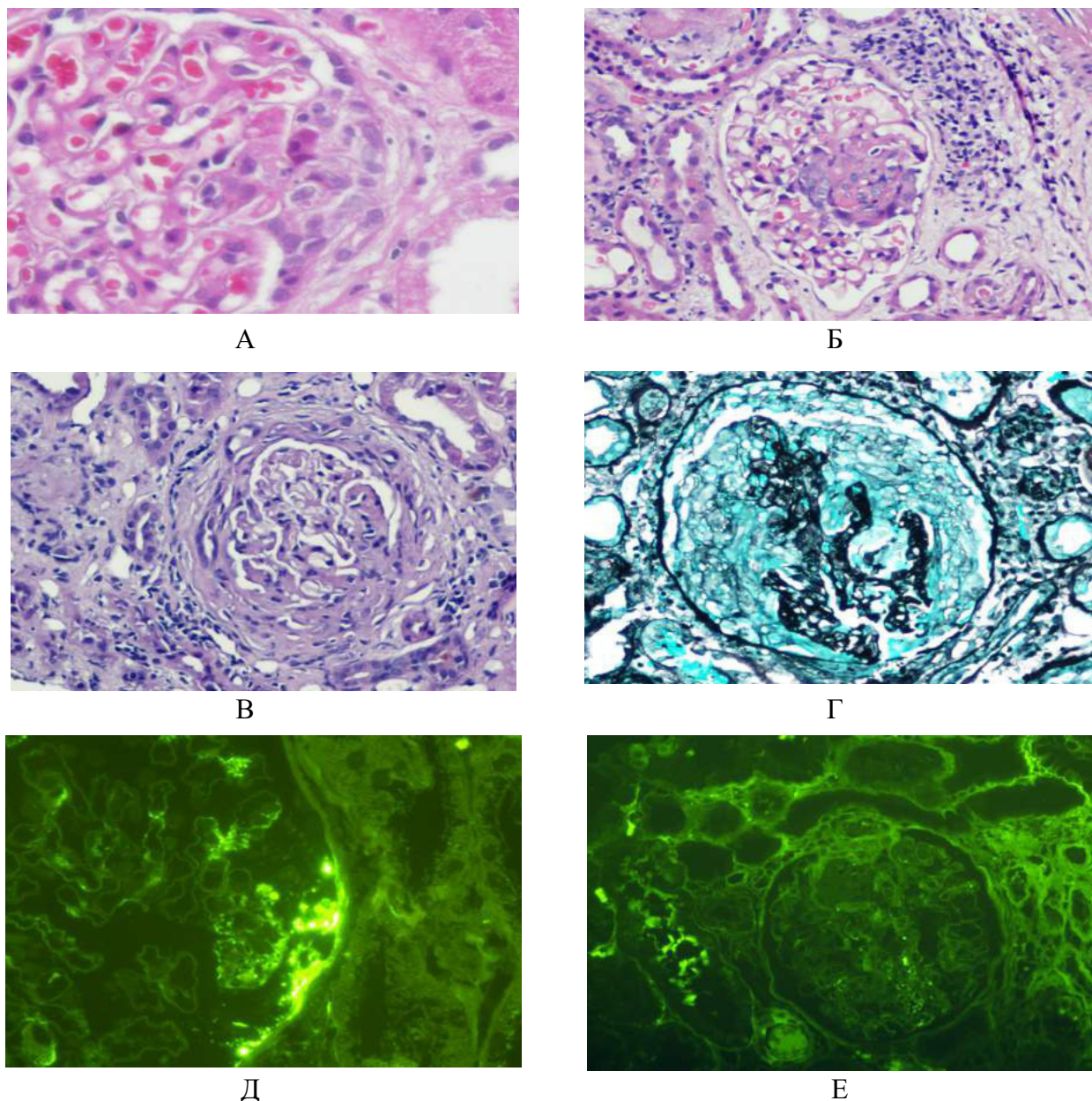


Рисунок 2 – А – Клеточное полулуние на $\frac{1}{4}$ окружности клубочка (гематоксилин-эозин, ув. х 400);
 Б – Сегментарный фибриноидный некроз капиллярных петель клубочка (реактив Шиффа, ув. х 200);
 В – Циркулярное фиброзное полулуние в клубочке (реактив Шиффа, ув. х 200);
 Г – Фиброзно-клеточное циркулярное полулуние (серебрение по Джонсу, ув. х 200);
 Д – Депозиты фибриногена в клубочковом полулунии (ув. х 400);
 Е – Следовая клубочковая экспрессия иммуноглобулина класса G (ув. х 200).

ции, а в 5 (23,8%) наступил летальный исход, причинами которого были прогрессирование васкулита в виде легочно-почечного синдрома (n=3), васкулит с поражением мозговых артерий с внутримозговым кровоизлиянием (n=1) и хроническая сердечная недостаточность (n=1). Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение одного года в 67% случаев, в течение 3-х лет в 38%, в течение 5 лет – в 14%. При оценке

летальных случаев было показано, что 80% (4 из 5) погибли в течение первых четырех месяцев (рис. 4).

Картина БППН выявлена в 12 (44,4%) случаях, из них стойкое снижение функции почек наблюдалось у 8 пациентов, 5 из которых стали получать ПЗТ (диализотерапию), а у 4 пациентов прогрессирование снижения функции почек удалось приостановить или даже улучшить показатели. У всех 5 пациентов с первоначальной картиной ОПН функция

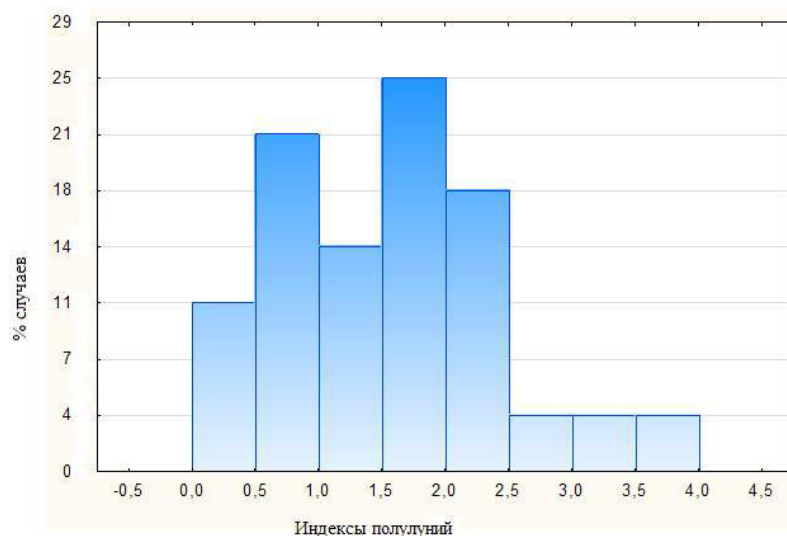


Рисунок 3 – Распределение случаев по индексу полулуний в биоптатах.

Таблица 2 – Сравнение клинико-морфологических показателей в группах с фокальным и диффузным полулунным малоиммунным гломерулонефритом

Показатели	Фокальный ГН (<50% клуб. с ЭП), n=16	Диффузный ГН (≥50% клуб. с ЭП), n=17	Стат. достоверность различий, p
Возраст, Ме	45,5 (39,0; 55,0)	51,0 (35; 57)	0,564*
НС, абс (%)	2 (12,5%)	1 (5,9%)	0,601†
АГ, абс (%)	15 (93,8%)	14 (82,4%)	0,601†
Нарушение функции почек, абс. (%)	13 (81,3%)	17 (100%)	0,103†
Протеинурия, Ме	0,9 (0,58; 1,34)	1,16 (0,87; 3,0)	0,207*
Мочевина, Ме	11,4 (6,99; 18,81)	18,4 (13,0; 26,0)	0,054*
Креатинин, Ме	0,183 (0,11; 0,26)	0,29 (0,18; 0,49)	0,069*
Клубочковые некрозы, абс. (%)	5 (31,3%)	9 (52,9%)	0,208†
% ГГС Ме	27,0 (14,3; 36,9)	22,7 (6,1; 46,2)	1,000*
% СГС Ме	17,1 (2,15; 36,25)	28,6 (0; 42,9)	0,675*
% ИсФ, Ме	32,5 (20,0; 52,5)	40,0 (35,0; 55,0)	0,285*
Эндотелиальная пролиферация, абс. (%)	6 (37,5%)	6 (35,3%)	0,895†

Примечание: * – критерий Манна-Уитни, † – χ^2 , ‡ – двусторонний точный критерий Фишера.

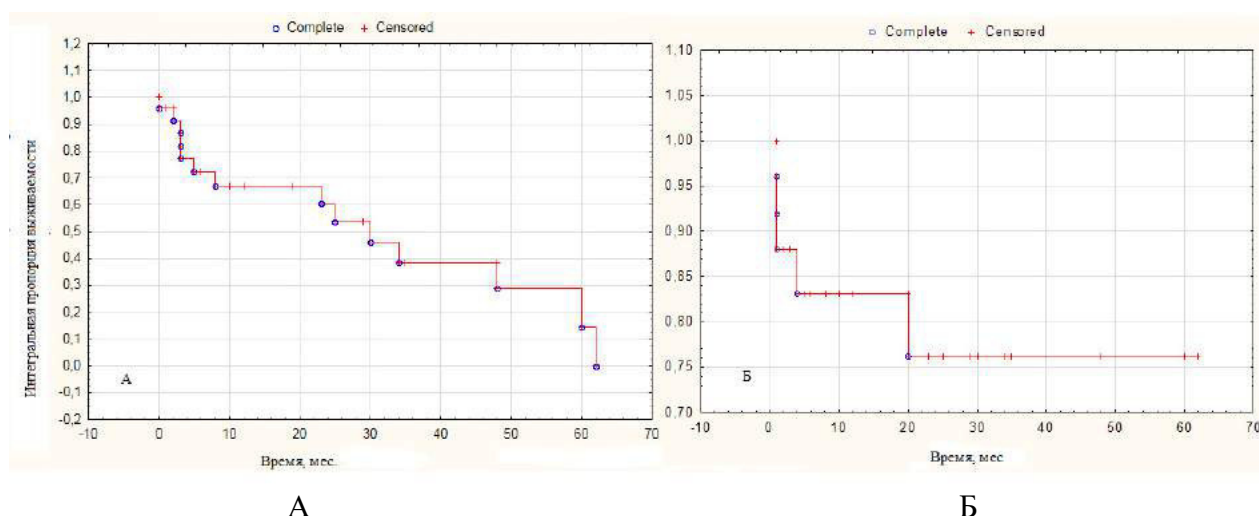


Рисунок 4 – Кривые показателя выживаемости Каплана-Мейера по сохранению функции почек (А) и по летальности пациентов (Б).

Таблица 3 – Сравнение клинико-морфологических показателей в зависимости от системного или изолированного проявления

Признак	Системные проявления		Стат. достоверность различий, p
	есть, n=20	нет, n=13	
Нарушение функции почек, абс. (%)	19 (95,0)	11 (84,6)	0,547 [†]
БПГН, абс. (%)	12 (60,0)	5 (38,5)	0,226 [†]
ХПН, абс. (%)	3 (15,0)	5 (38,5)	0,213 [†]
НС, абс. (%)	0 (0,0)	3 (23,1)	0,052 [†]
АГ, абс. (%)	16 (80,0)	13 (100)	0,136 [†]
Мочевина, Ме	19,7 (10,35-31,75)	13,0 (10,1-16,8)	0,063*
Креатинин, Ме	0,241 (0,164-0,519)	0,18 (0,13-0,27)	0,097*
Протеинурия, Ме	0,80 (0,575-1,149)	2,22 (1,18-3,70)	0,001*
% клубочков с полулуниями, Ме	50,0 (25,6-66,6)	45,5 (27,3-60,0)	0,768*
ИП, Ме	1,7 (0,88-2,03)	1,4 (0,73-2,1)	0,689*
% ГГС, Ме	25,0 (10,35-45,15)	26,7 (14,3-45,2)	0,754*
%СГС, Ме	24,5 (0,0-37,5)	20,0 (0,00-41,7)	1,000*
% ИсФ, Ме	40,0 (25,0-45,0)	45,0 (30,0-60,0)	0,868*

Примечание: * – критерий Манна-Уитни, † – χ^2 , ‡ – двусторонний точный критерий Фишера.

почек при наблюдении осталась сниженной, у 2 пациентов развилась поздняя стадия хронической болезни почек с назначением гемодиализа, еще двое умерли. Клиническая картина ХПН наблюдалась в 8 (24,2%) случаях МИГН, при этом у всех выявлены клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, а фиброзные у 4 (50%). Следует отметить, что у 7 (87,5%) пациентов в НБ определен умеренный и выраженный интерстициальный фиброз, 6 (75%) продемонстрировали смешанный тип, по одному (12,5%) – полулунный и склеротический. Кроме того, проведенная оценка влияния степени ИсФ (выше II и выше III) на развитие стойкого нарушения почечной функции статистически досто-

верных различий не выявила ($p=0,319$ и $p=0,607$ соответственно). Летальных исходов ни среди пациентов с ХПН, ни с выраженной степенью ИсФ не наблюдалось.

К моменту НБ у подавляющего большинства (87,9%) отмечалось нарушение функции почек, причем все 3 случая без нарушения почечной функции имели $ИП \leq 1,5$. В зависимости от указанного показателя ИП нами проведено сравнение по функции почек и количеству летальных исходов (рис. 5).

Представленные гистограммы демонстрируют, что при $ИП > 1,5$ риск летального исхода возрастает в 2,3 раза (95% ДИ (1,16-4,58)), а риск прогрес-

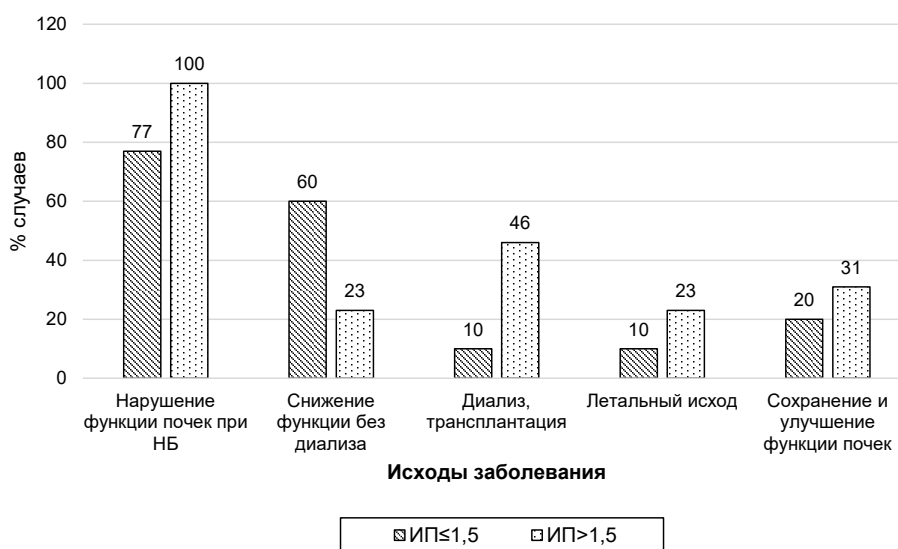


Рисунок 5 – Распределение случаев по исходам заболевания в зависимости от индексов полулуний.

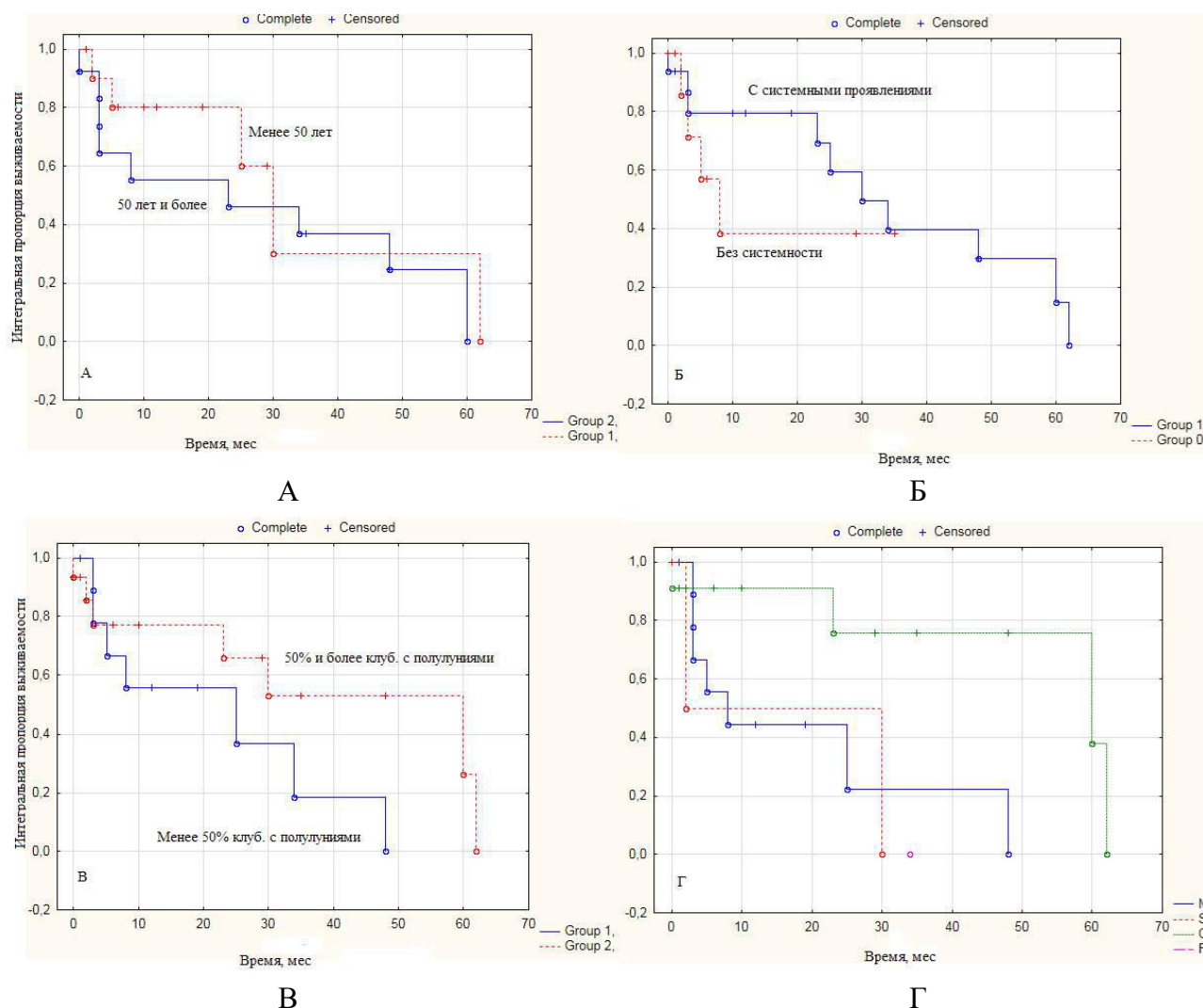


Рисунок 6 – Кривые показателей выживаемости Каплана-Майера по сохранению функции почек при динамическом наблюдении: А – сравнение групп по возрастному признаку; Б – в зависимости от системных проявлений; В – от удельного веса клубочков с полулуниями; Г – от гистопатологической категории.

сирования заболевания до развития терминальной стадии ХПН, требующей ПЗТ (диализ и трансплантация почки) в 4,6 раза (95% ДИ (2,46-8,59)). Случаи с показателем ИП $\leq 1,5$ продемонстрировали достоверно более медленное снижение функции почек без развития терминальной ХПН (ОР-2,61, 95% ДИ (1,76-3,86)) за период наблюдения. По показателям выживаемости в отношении функции почек проведено сравнение между группами по возрасту, в зависимости от системных проявлений, от процента клубочков с полулуниями и от гистопатологической категории (рис. 6).

Следует отметить, что различия между группами наблюдались, однако ни в одном из сравнительных исследований статистической достоверности не выявлено (А, Б, В – Log-Rank Test $p=0,374$; 0,514 и 0,159 соответственно, Г – $p=0,292$).

Обсуждение

В научной литературе широко обсуждаются гендерно-возрастные особенности МИГН. Зарубежными исследователями было отмечено, что число случаев возрастает с увеличением возраста. Так, наличие полунного ГН у пациентов старше 60 лет в 80% случаев ассоциировано с малоиммунной природой, в то время как в остальных возрастных группах удельный вес данной патологии колеблется от 42 до 48% [5]. Кроме того, у лиц старше 80 лет заболевание развивается в 2,5 раза чаще, чем в средней возрастной группе [12]. Возрастная характеристика пациентов в проведенном нами исследовании демонстрирует 18,2% заболевших старше 60 лет с 5-кратным преобладанием женского пола в данной группе, при этом в целом численность женщин

выше в 2,3 раза. Несоответствие с приведенными данными других авторов можно объяснить более редким выполнением НБ в Республике Беларусь у лиц пожилого и старческого возраста на фоне наличия у этих пациентов сердечно-сосудистой патологии, с которой чаще и связывают поражение почек в таком возрасте.

МИГН с полулуниями неоднороден по клиническим и морфологическим проявлениям. Характерным для данного заболевания является не только развитие БПГН, хотя в нашем исследовании именно такая картина преобладала и составила половину случаев (17/51,5%). Довольно часто наблюдались ХПН (8/24,2%) и ОПН (5/15,2%). Наличие ХПН к моменту НБ чаще указывает на вялотекущее, «тлеющее» течение заболевания при неяркой выраженности проявлений ГН, что не заставляет пациента вовремя обратиться к врачу либо нестораживает врача, и диагноз устанавливается в далеко зашедшей стадии заболевания при гистологической картине нефросклероза. Развитие ОПН, особенно у пациентов наиболее старшей возрастной группы, также требует выяснения причины данного состояния, при этом среди пожилых пациентов с ОПН МИГН обнаруживается в 33% [12].

По данным М. Samarkos и соавт., около 75% пациентов МИГН имеют синхронную или метакронную манифестацию системного васкулита с вовлечением сосудов малого калибра, проявляющуюся поражением различных органов и систем, среди которых ведущее значение придается развитию легочно-почечного синдрома [6]. Более низкий показатель случаев с системными проявлениями в нашем исследовании (20 / 60,6%) наиболее вероятно связан с неполным представлением клинических данных в биопсийных картах и, возможно, в отдельных случаях отсутствием результатов динамического наблюдения. Случаи с поражением только почек характеризовались более высоким уровнем протеинурии, при этом все 5 пациентов с летальным исходом страдали системным васкулитом. Анализируя причины летальных исходов, необходимо отметить, что во всех исследованных нами случаях, несмотря на иммуносупрессивное лечение, было отмечено прогрессирование васкулита.

Классификация А.Е. Berden и соавторов была создана как простой метод, основанный на гистологических изменениях гломерулярного повреждения, выявляемых при световой микроскопии, что в дальнейшем может быть распространено на создание алгоритмов лечения. Авторами про-

демонстрировано, что неблагоприятный прогноз в отношении функции почек коррелировал со склеротическим паттерном клубочкового повреждения, распространенным интерстициальным фиброзом и нарушением почечной функции в начале заболевания. В 80% случаев склеротического паттерна за период наблюдения либо наступал летальный исход (высокий риск смерти в течение первого года после установления диагноза), либо терминальная стадия ХПН. Пациенты с фокальными изменениями имели относительно сохраненную почечную функцию и благоприятный исход. Случаи с высокоактивным полулунным ГН, несмотря на значительное снижение почечной функции в дебюте заболевания, имели хороший шанс для восстановления функции, чего не наблюдалось в других группах. Особый интерес представляли пациенты со смешанным фенотипом, которые имели промежуточный вариант прогноза и демонстрировали второй по частоте уровень риска прогрессии почечной недостаточности [7]. Однако дальнейшие исследования [10, 13, 14] не всегда демонстрировали прогрессию заболевания у пациентов данной группы. Невозможность достоверно предсказать прогноз в случаях смешанной категории объясняется относительной неспецифичностью морфологических изменений в клубочках и сложностью оценки данной группы. Анализ гистопатологических категорий в нашем исследовании выявил значительное преобладание полулунной и смешанной, что, возможно, связано с агрессивным течением указанных форм, требовавшим проведения НБ. Относительно небольшое количество случаев склеротической и фокальной категорий можно объяснить более стертой клинической картиной, при которой пациенты не направлялись на биопсию почки. Полученные различия между гистологическими категориями (табл. 4) по ИП и проценту полулуний, а также по удельному весу ГГС были основаны на изначальных признаках их формирования.

Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, МИГН характеризуется тяжелым течением с высокой летальностью (до 20% в течение первого года) и потерей функции почек у 25% пациентов в течение 4-х лет после установления диагноза [12]. Полученные нами данные свидетельствуют о летальных исходах в 5 (15,2%) случаях и неуклонном снижении почечной функции, которая через 5 лет остается сохраненной лишь у 14% заболевших. В работе также изучено влияние степени ЭП в клубочках на клиническое течение

Таблица 4 – Распределение клинико-морфологических показателей в зависимости от гистологической категории, Ме [25%-75%]

Показатели	Гистопатологические категории			
	F, n=2	S, n=5	M, n=14	C, n=12
% клубочков с полулуниями	16,65 (8,3-25,0)	75 (50-85,7)	27,0 (14,3-35,9)*	60,65 (55,2-75,85)
ИП	0,625 (0,25-1,0)	2,0 (2,0-2,13)	0,65 (0,53-1,3)**	2,03 (1,7-2,47)
Протеинурия	0,7 (0,4-1,0)	0,9 (0,8-3,0)	1,13 (0,74-1,96)	1,15 (0,80-2,85)
Мочевина	6,6 (4,7-8,5)	18,0 (10,0-18,4)	13,89(10,2-20,32)	19,66 (12,55-29,35)
Креатинин	0,11 (0,07-0,14)	0,44 (0,15-0,49)	0,22 (0,18-0,276)	0,212 (0,16-0,53)
% ГГС	20,8 (14,3-27,3)	71,4(50,0-89,5)***	27,4 (14,3-37,5)	16,05 (0,0-28,0)
% СГС	0 (0,0-0,0)	29,4 (28,6-50)	19,1 (10,5-41,7)	24,5 (0-38,1)
% ИсФ	17,5 (10-25)	60 (40-60)	37,5 (25-60)	40 (27,5-42,5)

Примечание: * – $p_{M-S}=0,020$, $p_{M-C}=0,000$, ** – $p_{M-S}=0,018$, $p_{M-C}=0,000$, *** – $p_{S-M}=0,001$, $p_{S-C}=0,000$, $p_{S-F}=0,021$.

и прогноз МИГН. Диффузный и фокальный экстракапиллярный ГН были распределены примерно поровну (17/51,5% и 16/48,5% соответственно), хотя публикации зарубежных авторов указывают всего на 20% пациентов с ААВ и полулуниями в 26-49% клубочков [15]. Отсутствие достоверных различий по клинико-морфологическим параметрам, а также по показателю выживаемости, характеризующему функцию почек при внутригрупповом сравнении МИГН, свидетельствует об одинаковом по тяжести течении у пациентов вне зависимости от деления по возрасту или по проценту полулуний. Не вызывает сомнений (и это подтверждено рядом работ), что степень гломерулосклероза и ИсФ, свидетельствующие о необратимых изменениях в ткани почки, являются важными предикторами резистентности к терапии [10]. И если значение степени склероза клубочков отражено в качестве прогностического фактора [7], то данные о влиянии степени ИсФ противоречивы [10, 14]. В проведенном нами исследовании, так же, как и в исследовании D.Y. Chang и соавт. [14] не выявлено связи между степенью ИсФ и исходом почечного заболевания ($p>0,05$).

Одной из важных характеристик МИГН стала оценка ИП, наиболее точно отражающего ЭП в клубочках почек. Поскольку при $ИП \leq 1,5$ наблюдались случаи с сохраненной почечной функцией на момент НБ, именно данная точка была выбрана для разделения на подгруппы с целью определения влияния на исход почечной функции. В ходе исследования было установлено, что для второй группы ($ИП > 1,5$) характерен более высокий риск снижения функции до терминальной ХПН и летального исхода, но, с другой стороны, в 1,5 раза чаще наблюдались случаи с сохранением и восстановлением функции почек (рис. 4), что может быть связано с

хорошим ответом на иммуносупрессию у пациентов с активным ЭП повреждением. В любом случае в данном направлении требуются более углубленные исследования.

Заключение

1. МИГН является заболеванием с вариабельной клинической картиной, что значительно затрудняет диагностику, а НБ иногда проводится с опозданием при наличии у пациента терминальной стадии ХПН. Наиболее частым клиническим проявлением МИГН было развитие БППН, частота которого не зависела от того, диффузной или фокальной была ЭП при гистологическом исследовании ($p>0,05$).

2. По гендерно-возрастной характеристике МИГН с полулуниями в клубочках почек в 2,3 раза чаще наблюдался у женщин, почти половину пациентов (48,5%) составляли лица старше 50 лет, причем с увеличением возраста отмечалось повышение удельного веса лиц женского пола ($p>0,05$). Случаи с фокальной и диффузной ЭП в клубочках также были распределены примерно поровну (48,5% и 51,5% соответственно).

3. Внутригрупповое сравнение случаев МИГН по клинико-морфологическим показателям не выявило различий ни в зависимости от возраста, ни от степени ЭП. Системные проявления васкулита наблюдались у 60,6% пациентов и были ассоциированы с летальными случаями и менее выраженной ПУ ($p=0,0013$). Исследованные группы не различались также по показателям кумулятивной выживаемости при оценке почечной функции. Оценка выраженности склеротических изменений клубочков и ИсФ не продемонстрировала различий в исходах в зависимости от функции почек ($p>0,05$).

4. Анализ случаев в зависимости от ИП пока-

зал, что при $\text{ИП} > 1,5$ риск летального исхода возрастает в 2,3 раза (95% ДИ (1,16–4,58)), а риск прогрессирования заболевания до развития терминальной стадии ХПН, требующей ПЗТ (диализ и трансплантация почки), – в 4,6 раза (95% ДИ (2,46–8,59)). Случаи с показателем $\text{ИП} \leq 1,5$ характеризовались достоверно более медленным снижением функции почек без развития терминальной ХПН (ОР-2,61, 95% ДИ (1,76–3,86)). Анализ показателя выживаемости у пациентов с МИГН продемонстрировал неуклонное снижение функции почек. Так, в течение одного года функция сохранялась у 67% пациентов, в течение 3-х лет – у 38%, а в течение 5 лет лишь у 14%. 80% летальных исходов наступило в течение первых четырех месяцев.

Литература

1. Rogers, T. E. Glomerular diseases associated with nephritic syndrome and/or rapidly progressive glomerulonephritis / T. E. Rogers, D. Rakheja, X. J. Zhou // *Silva's diagnostic renal pathology* / ed.: X. J. Zhou [et al.]. – Cambridge : Cambridge University Press, 2009. – Ch. 6. – P. 178–228.
2. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 1–11.
3. Heptinstall's Pathology of the Kidney / ed.: J. C. Jennette [et al.]. – 6th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 2 vol.
4. Чиж, К. А. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит / К. А. Чиж // *Мед. новости.* – 2005. – № 7. – С. 5–10.
5. Jennette, J. C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis / J. C. Jennette // *Kidney Int.* – 2003 Mar.

- Vol. 63, N 3. – P. 1164–1177.
6. The clinical spectrum of primary renal vasculitis / M. Samarkos [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2005 Oct. – Vol. 35, N 2. – P. 95–111.
7. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis / A. E. Berden [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010 Oct. – Vol. 21, N 10. – P. 1628–1636.
8. Бекетова, Т. В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами / Т. В. Бекетова // *Терапевт. архив.* – 2018. – Т. 90, № 5. – С. 13–21.
9. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility / I. S. Roberts [et al.] // *Kidney Int.* – 2009 Sep. – Vol. 76, N 5. – P. 546–556.
10. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis / S. L. Ford [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 227–235.
11. Prognostic Factors in Crescentic Glomerulonephritis: A Single-Center Experience / R. Ozturk [et al.] // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2015 Jan. – Vol. 9, N 1. – P. 31–38.
12. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly / A. S. Bomback [et al.] // *Kidney Int.* – 2011 Apr. – Vol. 79, N 7. – P. 757–764.
13. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts / E. Muso [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 659–662.
14. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center / D. Y. Chang [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 2343–2349.
15. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis / K. Aasard [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001 May. – Vol. 16, N 5. – P. 953–960.

Поступила 20.09.2018 г.

Принята в печать 29.11.2018 г.

References

1. Rogers TE, Rakheja D, Zhou XJ. Glomerular diseases associated with nephritic syndrome and/or rapidly progressive glomerulonephritis. In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, ed. *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. Ch 6. P. 178–228.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2 vol.
4. Chizh KA. Rapidly progressive glomerulonephritis. *Med Novosti.* 2005;(7):5–10. (In Russ.)
5. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1164–77. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
6. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KA. The

- clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Oct;35(2):95–111. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.05.004
7. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1628–36. doi: 10.1681/ASN.2010050477
8. Beketova TV. Algorithm for diagnosing systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Terapevt Arkhiv.* 2018;90(5):13–21. (In Russ.)
9. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):546–56. doi: 10.1038/ki.2009.168
10. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG, et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb;63(2):227–35. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.025
11. Ozturk R, Yenigun EC, Dede F, Koc E, Turgut D, Piskinpasa SV, et al. Prognostic Factors in Crescentic

- Glomerulonephritis: A Single-Center Experience. Iran J Kidney Dis. 2015 Jan;9(1):31-8.
12. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, Shirazian S, Herlitz LC, Stokes B, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. Kidney Int. 2011 Apr;79(7):757-64. doi: 10.1038/ki.2010.489
13. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y, et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):659-662. doi: 10.1007/s10157-012-0755-7
14. Chang DY, Wu LH, Liu G, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jun;27(6):2343-9. doi: 10.1093/ndt/gfr643
15. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant. 2001 May;16(5):953-60.

Submitted 20.09.2018

Accepted 29.11.2018

Сведения об авторах:

Дмитриева М.В. – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение общей патологии №1, Городское клиническое патологоанатомическое бюро;

Летковская Т.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

Чиж К.А. – к.м.н., доцент 2-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет;

Брагина З.Н. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Dmitrieva M.V. – pathologist of the pathoanatomical department of general pathology No. 1, City Clinical Pathologoanatomic Bureau;

Letkovskaya T.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University;

Chyzh K.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases No. 2, Belarusian State Medical University;

Bragina Z.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220045, г. Минск, ул. Семашко, 8/8, Городское клиническое патологоанатомическое бюро. E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru – Дмитриева Маргарита Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220045, Minsk, 8/8 Semashko str., City Clinical Patologoanatomic Bureau. E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru – Margarita V. Dmitrieva.