

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТСКОЙ НЕФРОУРОЛОГИИ

© Коллектив авторов, 2009

А.В. Сукало, А.В. Крылова-Олефиренко, Е.Д. Черствый,
Т.А. Летковская, Н.И. Тур, В.В. Савош

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ IgA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный медицинский университет,
2-я городская детская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Болезнь Берже (ББ) является одним из наиболее распространенных вариантов гломерулопатий в мире у детей и взрослых. Целью данного исследования явилось установление взаимосвязей клинических проявлений и морфологических изменений в препаратах нефробиопсий у детей и подростков с IgA-нефропатией. Частота ББ в морфологической структуре гломерулопатий у детей и подростков составила 19%. Наиболее часто дебют заболевания характеризовался латентным началом с изолированным мочевым синдромом. Течение заболевания характеризовалось персистирующей микрогематурией и протеинурией разного уровня у 52% (14/27) детей, у 33% (9/27) детей рецидивировала макрогематурия. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между уровнем протеинурии и выраженностью мезангиальной пролиферации ($r=0,547$; $p=0,008$), гломерулосклероза ($r=0,428$; $p=0,047$), а также интерстициального фиброза ($r=0,442$; $p=0,039$).

IgA nephropathy or Berger disease (BD) is one of most frequent glomerulopathies in children and adults. The aim of present study was to investigate correlation between clinical and morphological presentations in children and adolescents with IgA nephropathy. BD rate in morphological structure of glomerular diseases in children and adolescents was 19%. Asymptomatic hematuria with microhematuria and mild or moderate proteinuria occurred in 52% of cases (14/27), recurrent macrohematuria occurred in 9/27 patients (33%). Correlation analysis showed correlation between degree of proteinuria and degree of mesangial proliferation ($r=0,547$; $p=0,008$), of glomerulosclerosis ($r=0,428$; $p=0,047$), and interstitial fibrosis ($r=0,442$; $p=0,039$).

Одной из важнейших задач, стоящей перед нефрологами во всем мире, является дифференциальная диагностика гематурий. В структуре гематурических нефритов есть как доброкачественные варианты, протекающие без экстраренальных проявлений и имеющие благоприятный прогноз, так и прогрессирующие варианты с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Болезнь Берже (ББ) (идиопатическая IgA-нефропатия) является одной из ведущих причин гематурии при гломерулонефритах (ГН) и наиболее распространенным вариантом первичных гломерулопатий [1]. В различных странах IgA-нефропатия составляет от 5–10% до 40% в общей структуре ГН. По исследованиям, проведенным у взрослых пациентов с ББ, ХПН развивается в 20–50% случаев в течение 20 лет с момента постановки диагноза. У детей, особенно при раннем начале, большинство авторов оценивают прогноз как более благоприятный, чем у взрослых [2], однако в целом заболевание уже не расценивают однозначно доброкачественным, как это было принято ранее.

IgA-нефропатия является иммунокомплексным заболеванием, о чем свидетельствует обнару-

жение при этом заболевании в мезангии депозитов, содержащих С3-компонент комплемента. Системная активация системы комплемента подтверждается повышением уровня анафилотоксина С3а, а также активированного С3-компонента комплемента (actC3) в плазме у пациентов с IgA-нефропатией [3, 4]. При световой микроскопии изменения в ткани почек при IgA-нефропатии варьируют от минимальных до выраженных. Классически характерными для IgA-нефропатии считались фокально-сегментарные (в отдельных сегментах части клубочков) изменения в виде мезангиальной пролиферации. Однако морфологические изменения могут включать и диффузную мезангиальную пролиферацию от минимальной до выраженной степени (диффузный мезангиопролиферативный ГН — МзПГН), формирование полулуний (быстро прогрессирующий ГН), а также склеротические изменения. Установлено, что изменения при светоптическом исследовании нефробиоптатов характеризуют лишь тяжесть и активность поражения, но не являются определяющими для диагноза.

Основным признаком IgA-нефропатии является изолированное или преимущественное

отложение в мезангии гломерул депозитов IgA, определяемое при иммунофлюоресцентном или иммуногистохимическом исследовании. Также могут обнаруживаться мезангиальные депозиты IgM, IgG и C3-компонента комплемента, однако окрашивание при этом менее интенсивное. При электронной микроскопии в мезангиальной области обнаруживают электронноплотные депозиты, которые могут отличаться по размерам и плотности у разных пациентов. Депозиты могут также располагаться субэндотелиально и субэпителиально, однако обычно они маленькие и плоские.

Под IgA-нефропатией первоначально подразумевали гематурический нефрит, характеризующийся рецидивами макрогематурии на фоне или сразу после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Однако с ростом числа наблюдений выяснилось, что в дебюте IgA-нефропатии может отмечаться любой клинический синдром, характерный для гломерулярных болезней. Основные синдромы в дебюте IgA-нефропатии включают макрогематурию, изолированный мочевого синдром в виде микрогематурии и протеинурии, острый нефритический синдром, нефротический синдром, нефротический синдром с гематурией и гипертензией. Как правило, нарушения функции почек и гипертензия не отмечаются в начале заболевания, однако могут развиваться в дальнейшем, коррелируя с выраженностью протеинурии и возрастом возникновения заболевания. Считают, что прогноз более благоприятен у пациентов с рецидивирующей макрогематурией, нежели с изолированным мочевым синдромом в виде постоянной микрогематурии, которая практически всегда сочетается с протеинурией [5]. Наиболее тяжелые поражения почек выявляют у пациентов, у которых в дебюте заболевания отмечался нефротический или нефритический синдром. Чаще всего при этом нарушение функции почек обратимо, отеки и гипертензия выражены незначительно или умеренно. При высокой активности процесса и формировании полулуний возможно быстро прогрессирующее течение IgA-нефропатии.

В настоящее время нет однозначного отношения к прогнозу IgA-нефропатии. В публикациях приводится различная вероятность прогрессирования заболевания и развития ХПН. По оценкам в среднем каждый год после постановки диагноза почечная недостаточность развивается у 1–2% [6]. У детей сложнее определить отдаленный прогноз в связи с ограниченным сроком наблюдения, однако по данным Yoshikawa et al. [7], по результатам наблюдения за 241 ребенком, больным IgA-нефропатией, через 5 лет после начала заболевания ХПН развивалась у 5% пациентов, через 10 лет — у 6%, через 15 лет — у 11% пациентов. Оценить прогноз IgA-нефропатии у отдельно взятого больного сложно. Поэтому проводится большое число исследований, посвященных прогностическому значению

отдельных клинических, морфологических и генетических факторов, которые позволили бы с большей достоверностью судить о прогнозе заболевания для данного пациента. Среди неблагоприятных прогностических факторов называют позднее начало заболевания, отсутствие макрогематурии, персистирующие гипертензия и протеинурия, выраженность микрогематурии, а также снижение скорости клубочковой фильтрации [8–10]. Установлено, что степень протеинурии коррелирует с тяжестью поражения клубочков, а минимальная протеинурия или ее отсутствие в момент проведения биопсии является благоприятным прогностическим фактором [11]. Морфологическими факторами, которые позволяют судить о прогнозе заболевания, являются распространенность и выраженность мезангиальной пролиферации (неблагоприятный прогноз отмечается при диффузной выраженной мезангиальной пролиферации), процент клубочков со склеротическими изменениями и формированием полулуний, а также выраженность тубулоинтерстициальных изменений [12, 13].

Целью данного исследования явилось установление взаимосвязей клинических проявлений и морфологических изменений в препаратах нефробиопсий у детей и подростков с IgA-нефропатией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 27 пациентов с морфологически подтвержденной IgA-нефропатией. Мальчиков было 13, девочек — 14. Группу сравнения составили 34 пациента с не-IgA МзПН.

Всем пациентам было проведено клиническое обследование, включавшее сбор данных анамнеза, оценку жалоб при поступлении, лабораторные и инструментальные исследования. При анализе учитывали возраст и пол пациента, длительность заболевания, клинические проявления в дебюте заболевания, клинический синдром, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), повышение артериального давления (АД), уровень протеинурии, признаки активного воспаления на момент проведения нефробиопсии, уровень IgA и АСЛО в сыворотке крови. Препараты нефробиопсий были получены при пункционной чрезкожной биопсии под контролем УЗИ. Ткань почек фиксировали в 10% нейтральном формалине, обрабатывали по стандартной методике и заключали в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм. Во всех случаях диагноз гломерулопатии был верифицирован морфологически по гистологическим препаратам, окрашенным гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Масону. При морфологическом исследовании все признаки оценивали полуквантитивно. Учитывали следующие признаки: выраженность (0 — отсутствует — менее 3 клеток на периферии мезангиальной области; 1 — слабая — 3 клетки на периферии мезангиальной области; 2 — умеренная — 4–5 клеток на периферии мезангиальной области; 3 — выраженная — более 5 клеток на периферии мезангиальной области),

распространенность (поражение до 80% гломерул считалось фокальным, более 80% — диффузным) и характер (сегментарная — поражение части сегментов в клубочке, глобальная — поражение всего клубочка) мезангиальной пролиферации, эндокапиллярная пролиферация, экстракапиллярная пролиферация, инфильтрация интерстиция, клеточный состав инфильтрата, дистрофия тубулярного эпителия. Выраженность склеротических изменений оценивали полуколичественно в препаратах, окрашенных трихромом или MSB: сегментарный гломерулосклероз (0 — отсутствует, 1 — поражено до 20% клубочков, 2 — поражено 21–50% клубочков, 3 — более чем 50% гломерул), глобальный гломерулосклероз (0 — отсутствует, 1 — поражено до 20% клубочков, 2 — поражено 21–50% клубочков, 3 — более чем 50% гломерул), интерстициальный склероз (0 — отсутствует, 1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — выраженный), перигломерулярный склероз (0 — отсутствует, 1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — выраженный). Для диагностики IgA-нефропатии было проведено иммуногистохимическое окрашивание нефробиоптатов с поликлональными кроличьими антителами к IgA, IgG, IgM и C3-компоненту комплемента (DAKO, Denmark) по стандартной авидин-биотин пероксидазной методике с позитивным (согласно рекомендаций производителя) и негативным (исключение первичного антитела) контролем с использованием системы визуализации EnVision. Диагноз IgA-нефропатии подтверждали обнаружением депозитов IgA в мезангии при отсутствии или незначительном позитивном окрашивании с другими иммуноглобулинами (см. рисунок на цветной вклейке).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета SPSS 11.0.1. Для сравнения групп по количественным признакам применяли ANOVA-тест. Для сравнения групп по качественным признакам проводили определение непараметрического критерия U Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции непараметрических данных Спирмена (r). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Средние показатели представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты

В 2006–2007 гг., по данным Минского городского патологоанатомического бюро, IgA-нефропатия была диагностирована в 27 случаях из проведенных 143 иммуногистохимических исследований, что составило 19%. Средний возраст пациентов с IgA-нефропатией на момент проведения нефробиопсии составил $13,89 \pm 0,77$ лет (от 5 до 17 лет, медиана 15 лет). Средний возраст дебюта заболевания составил $8,74 \pm 1,04$ года (от 1 до 17 лет, медиана 7,75 лет). Средняя длительность заболевания до проведения нефробиопсии составила $4,48 \pm 0,86$ лет (от 0,17 до 15 лет, медиана 3,29 лет). Пол, возраст и длительность заболевания до проведения нефробиопсии пациентов группы исследования и группы сравнения не отличались ($p > 0,05$).

При исследовании анамнестических данных латентное начало отмечалось у 66% (18/27) пациентов. В этом случае изменения в анализах мочи были выявлены случайно при профосмотре. У 19% (5/27) пациентов изменения в анализах мочи были выявлены при контроле анализов после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ) или другого острого заболевания. У 15% (4/27) больных начало заболевания было острым с явлениями остро нефритического синдрома. Только у одного пациента имело место транзитное нарушение функции почек в дебюте заболевания. У 7% (2/27) пациентов в дебюте отмечалось повышение АД. Макрогематурия в дебюте заболевания отмечалась у 11% (3/27) пациентов, у 19% (5/27) пациентов периодически возникали эпизоды макрогематурии, как правило, связанные с ОРИ. Только 11% (3/27) детей с острым нефритическим синдромом в дебюте заболевания получали короткие курсы терапии преднизолоном. Течение заболевания характеризовалось персистирующей микрогематурией и протеинурией разного уровня у 52% (14/27) детей, у 11% (3/27) детей с рецидивами макрогематурии в периоде ремиссии анализы мочи были нормальными, у 22% (6/27) — сохранялись персистирующие микрогематурия и протеинурия. У одного ребенка клинические проявления соответствовали неполному нефротическому синдрому, у 11% (3/27) — персистирующей протеинурии.

Функция почек на момент проведения нефробиопсии была сохранена у всех пациентов. Ни у одного из пациентов не было повышения уровня креатинина в сыворотке крови на момент проведения нефробиопсии, средняя СКФ составила $102,48 \pm 3,04$ мл/мин. На момент проведения нефробиопсии у 37% (10/27) пациентов отмечался повышенный титр АСЛО. Острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) были повышены у 11% (3/27) пациентов. Только у 15% (4/27) пациентов был повышен уровень сывороточного IgA. У 15% (4/27) пациентов к моменту проведения нефробиопсии появилась артериальная гипертензия. На момент нефробиопсии ни один ребенок не получал патогенетическую терапию. При сравнительном анализе достоверные отличия ($p < 0,05$) были выявлены только для ухудшений при интеркуррентных заболеваниях между пациентами с IgA-нефропатией и не-IgA МзПГН.

Морфологические изменения при световой микроскопии у пациентов с IgA-нефропатией включали мезангиальную пролиферацию разной степени выраженности и распространенности. У 67% пациентов была обнаружена слабая, у 33% — умеренная мезангиальная пролиферация. В 59% случаев пролиферация была сегментарной, в 41% — глобальной. Изменения у большинства пациентов носили диффузный характер (59%). Фокальные изменения обнаружены у 41% пациентов. Гломерулосклероз отсутствовал у 70% пациентов,

у 15% отмечался менее чем в 20% клубочков, у 15% пациентов были выявлены склеротические изменения в 21–50% клубочков. Расширение перитубулярной стромы было обнаружено у 22% пациентов. У 33% пациентов отмечалось утолщение или расщепление базальных мембран в некоторых сегментах отдельных клубочков.

У пациентов с повышенным АД на момент проведения нефробиопсии достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным АД ($p=0,002$) присутствовали интерстициальные изменения в виде расширения перитубулярной стромы. Уровень протеинурии был взаимосвязан с выраженностью мезангиальной пролиферации ($r=0,547$, $p=0,008$), гломерулосклероза ($r=0,428$, $p=0,047$), а также интерстициального фиброза ($r=0,442$, $p=0,039$). Была обнаружена негативная корреляционная взаимосвязь наличия субэндотелиальных депозитов IgA и СКФ на момент проведения нефробиопсии ($r=-0,592$, $p=0,006$). Мы не отметили достоверных различий выраженности и распространенности мезангиальной пролиферации, также наличия гломерулосклероза и интерстициального склероза между пациентами с IgA-нефропатией и не-IgA МзПГН.

Обсуждение

Данные анамнеза пациентов с IgA-нефропатией свидетельствовали, что в большинстве случаев имело место бессимптомное начало заболевания. Наиболее часто в дебюте отмечался изолированный мочевого синдром — гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией. Согласно данным литературы, такое начало заболевания ассоциируется с благоприятным течением и длительно сохранной функцией почек. Мы не установили достоверных отличий в дебюте заболевания по сравнению с не-IgA МзПГН. Для течения IgA-нефропатии было характерно ухудшение анализов мочи на фоне интеркуррентных заболеваний, что соответствует литературным данным. В остальном клинические проявления IgA-нефропатии не отличались от не-IgA МзПГН. Отсутствие достоверных клинических различий между пациентами с IgA-нефропатией и не-IgA МзПГН, в том числе в уровне сывороточного IgA и наличии эпизодов макрогематурии, подтверждает необходимость морфологической верификации диагноза.

У всех пациентов с IgA-нефропатией морфологические изменения включали мезангиальную пролиферацию различной степени выраженности и распространенности. Морфологические изменения при световой микроскопии с использованием рутинных окрасок у пациентов с IgA-нефропатией не отличались от таковых при не-IgA МзПГН. Мы не выявили достоверных отличий выраженности, распространенности и характера мезангиальной

пролиферации, а также наличия гломерулосклероза и интерстициального склероза, дистрофии тубулярного эпителия. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного окрашивания нефробиоптатов с антителами к IgA, в первую очередь у подростков с гематурической формой ГН. Выявленные нами корреляционные взаимодействия подтверждают значение протеинурии и повышения АД как ведущего повреждающего фактора и прогностического критерия развития необратимого повреждения гломерул.

Наличие субэндотелиальных депозитов IgA ассоциировалось у пациентов исследованной группы с более низкой СКФ. При прогрессировании ХБП снижение СКФ происходит постепенно, и лишь после достижения уровня ниже 50–60 мл/мин в сыворотке крови определяется повышенный уровень креатинина. Таким образом, начальные этапы, как правило, не сопровождаются нарушением азотовыделительной функции почек, в то время как СКФ приближается к нижней границе нормы либо несколько снижена. Следовательно, наличие субэндотелиальных депозитов IgA может рассматриваться как фактор вероятного нарушения функции почек в динамике.

Заключение

Впервые в Республике Беларусь определена распространенность IgA-нефропатии у детей и подростков, которым была проведена нефробиопсия по поводу гломерулопатий. Частота ББ в морфологической структуре гломерулопатий у детей и подростков составила 19%. Наиболее часто дебют заболевания характеризовался латентным началом с изолированным мочевым синдромом. Течение заболевания характеризовалось персистирующей микрогематурией и протеинурией разного уровня у 52% (14/27) детей, у 33% (9/27) детей рецидивировала макрогематурия. У одного ребенка клинические проявления соответствовали неполному нефротическому синдрому, у 11% (3/27) — персистирующей протеинурии. Неблагоприятными клиническими признаками, свидетельствующими о формировании склеротических изменений в ткани почек, являются выраженная протеинурия и повышение АД. Фактором вероятного нарушения функции почек в динамике может являться наличие субэндотелиальных депозитов IgA. Не обнаружено клинических и морфологических признаков, которые позволили бы достоверно отличить IgA-нефропатию от не-IgA МзПГН. Это свидетельствует о необходимости проведения иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного исследования с антителами к IgA у всех пациентов при проведении нефробиопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *D'Amico G.* The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q. J. Med.* 1987; 64:709–727.
2. *Haas M, Rahman MH, Cohn RA et al.* IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23(8): 2537–2545.
3. *Janssen U, Bahlmann F, Köhl J et al.* Activation of acute phase response and complement C3 in patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35 (1): 21–28.
4. *Zwirner J, Burg M, Schulze M et al.* Activated component C3: A potentially novel predictor of progressive IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1997; 51: 1257–1264.
5. *Yoshikawa N, Ito H, Iijima K et al.* Macroscopic hematuria in childhood IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* 1987; 28: 217–221.
6. *Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH.* Primary IgA nephropathy: prognostic factors. *Contrib Nephrol*, 1984; 40: 202–207.
7. *Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K.* Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 446–457.
8. *Goto M, Kawamura T, Wakai K et al.* Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol. Dial. Transplantant.* 2008; [Epub ahead of print].
9. *Yoshida T, Takei T, Shirota S et al.* Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Intern Med*, 2008; 47(21): 1859–1864.
10. *Manno C, Strippoli GF, D'Altri C et al.* A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis*, 2007; 49 (6): 763–775.
11. *Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H.* Prognostic factors in childhood IgA nephropathy. *Nephron*, 1992; 60: 60–67.
12. *Kurt Lee S-M, Rao VM, Franklin WA, et al.* IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol*, 1982; 13: 314–322.
13. *Shen P, He L, Huang D.* Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (6): 242–247.