

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.611-002-091

*И. А. Ракитянская, С. И. Рябов, Т. С. Рябова***МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ
У БОЛЬНЫХ IgA-НЕФРОПАТИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

СПб ГУЗ Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург

Введение. IgA-нефропатия является вариантом мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита, который впервые был описан Berger в 1968 г. В настоящее время IgA-нефропатия выделяется в самостоятельную форму заболевания.

Во всем мире частота IgA-нефропатии колеблется в широких пределах от 4,7% до 52%. В Европе приходится 39,4–60,0% больных от всех морфологических форм. При этом наиболее часто IgA-нефропатия встречается в Италии — 35,9% [1]. В странах Азии распространенность колеблется от 25% до 52% [2], с наибольшей частотой в Сингапуре — 52% [3]. В Японии IgA-нефропатия встречается у 46% больных ХГН. Гораздо меньше распространенность заболевания показана в Великобритании — 21,2% [4]. Наименьшая частота выявления данного заболевания показана в Северной Индии — 10,37% [5] и совсем редко встречается в Южной Африке — 0,7% [6]. По результатам анализа нефробиопсий за 2006 год, проведенного в областной больнице № 2 г. Ростова-на-Дону, IgA-нефропатия выявляется у 81,2% от всех больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (или у 29,5% от всех форм заболевания) [7].

Клинически заболевание проявляется безболезненной гематурией после какого-то инфекционного эпизода. Транзиторное ухудшение функции почек на фоне массивной гематурии встречается у 30–40% больных [8, 9] и, как правило, заканчивается полным восстановлением функции почек. IgA-нефропатия расценивается как доброкачественная форма гломерулонефрита, хроническая почечная недостаточность развивается примерно через 10 лет у 25–30% больных. В связи с этим представляют большой интерес изучение морфометрических показателей в почечной ткани у этой категории больных.

Пациенты и методы. В исследование были включены 69 больных IgA-нефропатией от 30 до 74 лет, средний возраст составил $45,31 \pm 1,46$ лет. Соотношение мужчин и женщин было 2:1. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биопсийной ткани почек, полученной путем прижизненной пункционной биопсии почек. Проведение пункционной биопсии проводилось после получения информированного согласия больного. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите Шенлейн-Геноха в исследование не включалась. Так же из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом 2 типа, амилоидозом, злокачественной гипертензией и онкопатологией. Кроме диагностической световой и иммунофлюорес-

центной микроскопии у всех больных был проведен морфометрический анализ биопсийного материала. В качестве доноров был использован биопсийный материал почечной ткани, полученный у 14 практически здоровых людей при проведении диагностической биопсии.

Обработка материала проводилась с помощью системы анализа изображений, состоящей из микроскопа для клинической лабораторной диагностики «Микмед-2» с возможностью увеличения от $\times 40$ до $\times 100$, цветной видеокамеры Sony (Япония) и IBM-совместимого компьютера. При анализе изображений использовали компьютерную программу видеотест «Мастер-4-2000». Методом морфометрического анализа определялись следующие параметры клубочков у больных IgA-N и здоровых доноров (анализировались все клубочки, кроме тех, которые были полностью склерозированы или повреждены при проведении биопсии):

- площадь клубочка (определялась по границе Боуеновой капсулы),
- диаметр сосудистого пучка (определялся по максимальному диаметру),
- диаметр капиллярной петли (определялся по среднему арифметическому из нескольких измерений),
- толщина базальной мембраны (БМ) капилляра (определялась по среднему арифметическому из нескольких измерений),
- толщина капсулы (определялась по среднему арифметическому из нескольких измерений),
- количество клубочков на средней площади среза интерстициального пространства,
- площадь интерстиция на 1 клубочек (определялась методом вычитания площади всех клубочков от общей площади среза, с последующим делением на количество клубочков в срезе).

Также методом морфометрии оценивались показатели интерстиция:

- периваскулярный склероз (суммарная площадь склероза на срез),
- толщин БМ канальцев (определялась по среднему арифметическому из нескольких измерений),
- площадь фиброза интерстиция (суммарная площадь фиброза на срез).

Основной показатель, на который мы ориентировались, это площадь клубочка в $\mu\text{м}^2$. В качестве доноров при сравнительном анализе были использованы биопсии практически здоровых людей, рассчитанных по этой же программе.

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до постановки диагноза путем биопсии составила $37,20 \pm 8,8$ месяцев, т. е. около 3 лет.

В ходе работы был проведен анализ:

- 1) клиническая картина (длительность болезни, первые клинические проявления — макрогематурия, отеки, гипертензия, цифры артериального давления);
- 2) лабораторные показатели (выраженность гематурии, протеинурия, суточная потеря белка, уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, гемоглобина, IgA сыворотки крови);
- 3) морфологические параметры.

В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1 группу составили 50 пациентов в возрасте до 59 лет включительно (средний возраст $48,32 \pm 1,16$ года); 2 группу — 19 пациентов после 60 лет (средний возраст $68,80 \pm 1,44$ лет).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Групповые результаты представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка от средней

($M \pm \text{Standard Error}$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты. На момент проведения биопсии у больных были выявлены следующие лабораторные изменения (табл. 1).

Таблица 1. Данные лабораторного обследования и цифры артериального давления на момент проведения биопсии у больных IgA-нефропатией

Показатель	Общая группа	I группа	II группа
Протеинурия разовая (г/л)	0,51±0,08	0,42±0,11	0,69±0,10
Эритроцитурия разовая (в п/зр)	17,60±3,11	16,01±3,53	20,81±6,18
Удельный вес мочи	1012±0,7	1012±0,82	1010±0,71
СПБ (г/сут)	1,01±0,22	0,82±0,22	1,82±0,21 P1-2=0,03
Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)	0,11±0,02	0,11±0,01	0,13±0,02
Мочевина сыворотки крови (ммоль/л)	7,21±0,52	6,17±0,53	8,78±1,45
Холестерин (ммоль/л)	6,47±0,30	6,01±0,30	8,79±0,18 P1-2=0,004
Триглицериды (ммоль/л)	2,23±0,41	2,15±0,41	1,78±0,03
Общий белок (г/л)	70,84±1,20	71,33±1,51	72,58±1,81
Альбумины (г/л)	44,16±2,11	45,24±2,17	35,21±2,24
Фибриноген (г/л)	4,03±0,21	4,10±0,22	4,78±0,56
Мочевая кислота сыворотки крови (ммоль/л)	425,71±23,56	427,21±31,43	431,24±35,69
Калий крови (ммоль/л)	4,37±0,10	4,15±0,11	4,51±0,18
Натрий крови (ммоль/л)	139,85±0,53	139,98±0,68	139,61±0,87
Гемоглобин (г/л)	140,44±3,08	142,33±3,50	132,54±5,71
IgA сыворотки крови (г/л)	3,91±0,22	3,75±0,27	4,15±0,37
АД систолическое (мм рт. ст)	157,02±3,70	153,15±3,83	170,12±4,26 P1-2=0,044
АД диастолическое (мм рт. ст)	98,11±2,19	95,61±3,12	103,55±4,23

Как видно из представленных в таблице результатов, группы больных достоверно отличались по цифрам систолического артериального давления, уровню холестерина сыворотки крови и выраженности суточной потери белка. Эти показатели были достоверно выше у лиц старше 60 лет. По остальным показателям достоверных различий в возрастных группах выявлено не было.

Следующим этапом работы было проведение морфометрического анализа почечного биоптата. В первую очередь были проанализированы показатели клубочка. Полученные данные приведены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, группы больных достоверно различались по некоторым показателям. Во второй группе были достоверно больше показатели диаметра клубочка, диаметра сосудистого пучка, диаметра капиллярной петли и площадь самого клубочка.

Также были проанализированы изменения в интерстиции. Как оказалось, площадь фиброза интерстиция была достоверно больше в старшей возрастной группе (таблица 3).

Следующим этапом был проведен корреляционный анализ между клинико-лабораторными показателями и морфометрическими параметрами. Было выявлено, что во всей популяции возраст больного достоверно влияет на такие показатели как: площадь клубочка, его диаметр, диаметр сосудистого пучка, толщина капсулы, площадь фиброза интерстиция (таблица 4). При анализе этих зависимостей в разных возрастных группах, оказалось, что от возраста достоверно зависит только площадь интерстиция у пациентов до 60 лет. Т.о., в более узких возрастных группах зависимости морфологических показателей от возраста не выявлено. Это может быть объяснено отсутствием

Таблица 2. Данные морфометрического анализа клубочка у больных IgA-нефропатией и доноров

Показатели	Доноры	Общая группа	I группа (до 60 лет)	II группа (после 60 лет)
Диаметр клубочка (мкм)	190,83±5,023	216,32±7,74 P(о6-2)=0,0065	201,02±7,07	260,05±10,86 P(1-2)=0,002
Диаметр сосудистого пучка (мкм)	157,72±4,399	185,11±7,38	171,20±6,77	224,87±11,85 P(1-2)=0,002
Толщина капсулы Боумена (мкм)	3,24±0,126	3,60±0,18	3,39±0,20	4,19±0,34
Толщина БМ капилляра (мкм)	0,62±0,01	0,67±0,03	0,64±0,03	0,75±0,05
Диаметр капиллярной петли (мкм)	10,33±0,38	10,15±0,35 P(о6-2)=0,047	10,39±0,39	8,97±0,50 P(1-2)=0,026
Площадь клубочка (мкм ²)	27622,917±1475,198	37514,73±2690,83 P(о6-2)=0,0089	32264,87± 2372,74	52514,36±4411,51 P(1-2)=0,001
Сегментарный склероз (мкм ²)		2978,37±611,67	2596,45±749,30	4069,57±951,75

БМ — базальная мембрана.

Таблица 3. Данные морфометрического анализа интерстиция у больных IgA-нефропатией и доноров

Показатель	Доноры	Общая группа	До 60 лет	После 60 лет
Периваскулярный склероз (мкм ²)	—	2502,99±507,91	2222,38±594,17	3304,75±986,46
Толщина БМ канальцев (мкм)	0,84±0,041	0,74±0,02	0,75±0,02	0,70±0,04
Площадь фиброза интерстиция (мкм ²)	—	39653,34±1695,96	37451,84±1673,84	61668,39±1090,13 P(1-2)=0,0001

Таблица 4. Влияние возраста на морфометрические показатели у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Показатель	Общая группа	I группа
Диаметр клубочка	$\tau = 0,515, p=0,0001$	—
Диаметр сосудистого пучка	$\tau = 0,478, p=0,0004$	—
Толщина капсулы Боумена	$\tau = 0,316, p=0,020$	—
Площадь клубочка	$\tau = 0,444, p=0,001$	—
Площадь фиброза интерстиция	$\tau = 0,361, p=0,018$	$\tau = 0,335, p=0,038$

связи возраста с нозологической формой, и наличием связи с возрастными особенностями организма, появлением гиперфилтрации.

Не было выявлено достоверных корреляционных зависимостей между морфометрическими показателями и длительностью заболевания. При рассмотрении связи между артериальной гипертензией и морфометрическими параметрами были получены достоверные корреляционные зависимости, представленные в таблице 5.

Из данной таблицы видно, что у пациентов до 60 лет высокое артериальное давление первоначально приводит к развитию сегментарного склероза и сохранению размеров функционирующих клубочков при сравнении с группой доноров.

В старшей возрастной группе (после 60 лет) выявлена прямая зависимость, т.е., чем выше цифры артериального давления, тем больше площадь неповрежденного клубочка, а в остальных значительно выражен сегментарный склероз. Далее, в части клубочков развивается глобальный склероз (они выпадают из работы), а оставшиеся

Таблица 5. Влияние артериального давления на площадь клубочка и выраженность сегментарного склероза

Показатель	Общая группа	I группа	II группа
Площадь клубочка	АД систол.: $\tau = 0,318, p=0,043$ АД диастол.: $\tau = 0,333, p=0,034$	АД систол.: $\tau = -0,64, p=0,001$ АД диастол.: $\tau = -0,45, p=0,04$	АД диастол.: $\tau = 0,61, p=0,013$
Сегментарный склероз	АД систол.: $\tau = 0,305, p=0,05$ АД диастол.: $\tau = 0,371, p=0,018$	АД систол.: $\tau = 0,530, p=0,002$ АД диастол.: $\tau = 0,480, p=0,024$	АД систол.: $\tau = 0,507, p=0,002$ АД диастол.: $\tau = 0,326, p=0,044$

работают в состоянии гиперфльтрации (увеличиваются в размерах) и в биоптате мы видим уменьшение количества клубочков на площадь среза.

Таким образом, разная площадь клубочков приводит к неодинаковому количеству функционирующих клубочков на стандартную площадь среза биоптата: у доноров — 11,2 клубочка, в I гр. — 7,4 клубочка, во II гр. — 6,3 клубочка. Площадь интерстиция ($\mu\text{к}^2$) у доноров на 1 клубочек $4530,17 \mu\text{к}^2$, в I гр. — $7345,56 \mu\text{к}^2$, во II гр. — $8097,98 \mu\text{к}^2$.

Следовательно, можно говорить о количестве функционирующих клубочков в I и II группе, что определяет развитие гиперфльтрации. Клубочки II группы, очевидно, находятся в состоянии гиперфльтрации, что может явиться причиной развития внутр клубочковой гипертензии.

Возможно, это связано с диаметром капиллярной петли, который достоверно сужен до $8,97 \mu\text{к}$ в старшей возрастной группе (у доноров — $10,33 \mu\text{к}$). Часть петель выпадает из нормального функционирования, что вызывает также повышение внутр клубочкового и системного давления ($\text{АДс} - \tau = -0,69, p=0,012$; $\text{АДд} - \tau = -0,45, p=0,032$). Полученные данные играют роль в скорости прогрессирования заболевания.

При анализе влияния морфометрических показателей на изменение лабораторных данных были получены следующие результаты (таблица 6).

Таблица 6. Влияние морфометрических показателей на изменение лабораторных данных

Показатель	Общая группа	I группа	II группа
Толщина капсулы Боумена	СПБ: $\tau = -0,406, p=0,009$	СПБ: $\tau = -0,460, p=0,004$	—
Сегментарный склероз	СПБ: $\tau = 0,369, p=0,019$	СПБ: $\tau = 0,312, p=0,054$	—
Площадь фиброза интерстиция	Протеинурия разовая: $\tau = 0,331, p=0,035$ Гематурия разовая: $\tau = 0,329, p=0,036$	Протеинурия разовая: $\tau = 0,350, p=0,030$ Гематурия разовая: $\tau = 0,343, p=0,034$	—

Как видно из представленной таблицы, выраженность суточной потери белка достоверно зависит от распространенности сегментарного склероза, т. е., при нарастании сегментарного склероза клубочка увеличивается протеинурия, а далее по мере прогрессирования склеротических процессов происходит утолщение капсулы, что приводит к уменьшению СПБ. Площадь фиброза интерстиция определяет выраженность разовой протеинурии и эритроцитурии. В метаболическом отношении интерстиций является высоко активной частью нефрона и развитие фиброза в нем происходит раньше, чем в клубочке. Временные периоды продукции цитокинов и факторов роста, формирование лимфоидного инфильтрата и процессы апоптоза, способствующие прогрессированию фиброза, сопровождаются клиникой обострения заболевания, т. е., увеличением протеинурии и эритроцитурии.

При анализе взаимосвязи с другими лабораторными показателями (уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, гемоглобина, IgA сыворотки крови) достоверных зависимостей выявлено не было. Это может быть объяснено тем, что изначально эти показатели достоверно не отличались от нормальных величин.

Обсуждение. В результате проведенного морфометрического исследования биопсийной ткани почки у больных IgA-нефропатией выявлено достоверное увеличение диаметра и площади клубочков у больных старше 60 лет и получена достоверная корреляционная зависимость этих показателей от возраста больного — чем старше пациент, тем больше площадь клубочка. При оценке этого показателя в разных возрастных группах зависимости морфометрических показателей от возраста не выявлено. Это может быть объяснено отсутствием связи возраста с нозологической формой, и наличием связи с собственно возрастными особенностями организма. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами, которые показали, что у здоровых доноров увеличение размеров клубочка повышается с возрастом ($r=0,32$, $p<0,0001$) [10]. Аналогичные результаты влияния возраста на размер клубочка были получены R. Abdi с соавторами [11].

Danilewicz M. и Wagrowska-Danilewicz M. [12] при морфометрическом исследовании больных IgA-нефропатией в возрасте до 45 лет и после 45 лет показали, что количество гломерулярных клеток на клубочек, количество гломерулярных клеток на единицу гломерулярной зоны, мезангиальная область (% от общей гломерулярной зоны) и относительный объем интерстициального пространства достоверно больше при сравнении с группой здоровых доноров. А при анализе разных возрастных групп оказалось, что относительный объем интерстициального пространства был достоверно больше у пациентов до 45 лет, остальные показатели (количество гломерулярных клеток на клубочек, количество гломерулярных клеток на единицу гломерулярной зоны, мезангиальная область) значительно больше в старшей возрастной группе после 45 лет. Данные этих авторов согласуются с представлением о том, что в метаболическом отношении интерстиций является высоко активной частью нефрона и развитие фиброза в нем происходит намного раньше, чем в клубочке. Гломерулярный склероз и тубулоинтерстициальные повреждения связаны с продукцией цитокинов как мезангиальными клетками, так и клетками лимфоидного инфильтрата не только в клубочке, но и в интерстиции. Также активация и токсическое воздействие на эпителиальные клетки проксимальных канальцев обусловлены отложением депозитов IgA. Таким образом, перекрестное развитие гломерулярных и тубулярных повреждений с исходом в склеротический процесс индуцировано общим механизмом [13, 14]. С этих позиций представляется логичной полученная корреляционная зависимость между площадью фиброза интерстиция и разовой протеинурией и эритроцитурией.

Позднее, Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M. [15] при сравнительном морфометрическом анализе биопсийной ткани почки у больных идиопатической IgA-нефропатией и болезнью Шенлейн-Геноха не выявили достоверного различия между количеством гломерулярных клеток на клубочек, количеством гломерулярных клеток на единицу гломерулярной зоны, мезангиальной областью и относительным объемом интерстициального пространства.

В результате проведенного анализа показано, что у пациентов до 60 лет высокое артериальное давление первоначально приводит к развитию сегментарного склероза и сохранению размеров функционирующих клубочков при сравнении с группой доноров.

В старшей возрастной группе (после 60 лет) выявлена прямая зависимость: т. е., чем выше цифры артериального давления, тем больше размеры неповрежденного клубоч-

ка, а в остальных значительно выражен сегментарный склероз. Развитие глобального склероза клубочков приводит к гиперфилтрации работающих клубочков, в результате уменьшается количество функционирующих клубочков на стандартную площадь среза биоптата: если у доноров — 11,2 клубочка, в I гр. — 7,4 клубочка, то в старшей возрастной группе количество клубочков уменьшается до 6,3. Соответственно этому, наблюдается увеличение площади интерстициального пространства на 1 клубочек с 4530,17 $\mu\text{к}^2$ у доноров до 8097,98 $\mu\text{к}^2$ у пациентов старше 60 лет.

Таким образом, морфометрические изменения у больных IgA-нефропатией зависят от возраста, но не от конкретной нозологической формы гломерулонефрита.

Литература

1. Paolo S.F. IgA-nephropathies // Oxford textbook of Clinical Nephrology // Ed. Davison A.M., Cameron J.S. et al. Oxford Medical Publications. 1998. P. 537–570.
2. Muzaffar S., Azad N.S., Kayani N.S., Pervaz A., Ahmed S.H. The frequency of IgA Nephropathy at a single center in Pakistan // JPMA. 2003. Vol. 53. P. 301–305.
3. Woo K.T., Edmonson R.P., Wu A.Y., Chiang G.S., Pwee H.S., Lim C.H. The natural history of IgA nephritis in Singapore // Clin Nephrol. 1986. 2 Vol. 25. P. 15–21.
4. Ballardie F.W., O'Donoghue D.J., Feehally J. Increasing frequency of adult IgA nephropathy in UK? // Lancet. 1987. Vol. 2. P. 1205.
5. Sehgal S., Datta B.N., Sakhuja V., Chugh K.S. Primary IgA nephropathy: A preliminary report // Indian J Pathol Microbiol. 1995. Vol. 38. P. 233–237.
6. Yoshino N.H., Eloisa F.F., Glenn M.C., Jean L.O. Race/ethnicity and disease severity of IgA nephropathy // BMC Nephrol. 2004. Vol. 5. P. 10.
7. Антипова Н.В., Морозова Е.Н., Трофимович Л.П. и соавт. Анализ нефробиопсий за 2006 год // Нефрология и диализ. 2007. Том 9. №3. С. 322.
8. James A. Tumlin, Michael P. Madaio, Randolph Hennigar. Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology, and Therapeutic Options // Clin J Am Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. P. 1054–1061.
9. Praga M., Guitierrez-Millet V., Navas J., Ruilope L.M., Morales J.M., Alcazar J.M., Bello I., Rodicio J.L. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy // Kidney Int. 1985. Vol. 28. P. 69–74.
10. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys: effects of aging and gender // J Nephrol. 2002 Vol. 15. N6. P. 614–619.
11. Abdi R., Slakey D., Kittur D., Racusen L.C. Heterogeneity of glomerular size in normal donor kidneys: impact of race // Am J Kidney Dis. 1998. Vol. 32. N1. P. 43–46.
12. Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M. Primary IgA nephropathy. Contrasting morphometric insight into glomerular and interstitial changes in younger and elderly patients // Pol J Pathol. 1997. Vol. 48(3). P. 173–178.
13. Lai K.N., Chan L.Y., Leung J.C. Mechanisms of tubulointerstitial injury in IgA nephropathy // Kidney Int Suppl. 2005. Vol. 94. P. 110–115.
14. Ракитянская И.А. Иммунопатогенетические механизмы развития и прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. С.И.Рябова. СПб.: СпецЛит, 2000. С. 37–69.
15. Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M. Morphometric analysis of glomerular and interstitial lesions in idiopathic IgA nephropathy and Schoenlein-Henoch nephritis // Pol J Pathol. 1998. Vol. 49. N4. P. 303–7.

Статья поступила в редакцию 15 июня 2010 г.