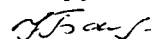


Государственное образовательное учреждение высшего

профессионального образования

**«Уральская государственная медицинская академия Федерального
агентства по здравоохранению и социальному развитию»**

На правах рукописи



Батанина Наталья Юрьевна

**Факторы прогрессирования мезангиопролиферативного
гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом и
влияние циклофосфида на почечную выживаемость и
сократительную функцию сердца**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.48- нефрология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н. Думан В.Л.

Екатеринбург - 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом	11
1.1.1. IgA-нефропатия	12
1.1.2. IgM-нефропатия	15
1.1.3. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с отложением IgG	16
1.2. Факторы, влияющие на прогрессирование мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом	16
1.3. Влияние лечения на прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом	19
1.4. Влияние иммуносупрессивной терапии цитостатиками на почечный прогноз	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования групп обследуемых	25
2.2. Иммуносупрессивная терапия, использовавшаяся у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом	26
2.3. Методы исследования	26
2.4. Методы статистической обработки	29
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ	30

3.1. Характеристика больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом	30
3.2. Факторы, влияющие на функциональное состояние почек у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом	30
3.3. Резюме	61
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОЧЕЧНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ	64
4.1. Характеристика больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом	64
4.2. Факторы, влияющие на функциональное состояние почек у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом	64
4.3. Циклофосфамид и сократительная функция сердца	85
4.4. Резюме	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

ГН - гломерулонефрит

ИГА - индекс гистологической активности

ИМС - изолированный мочевого синдром

ИСТ - иммуносупрессивная терапия

ИС - индекс склероза

КФ - клубочковая фильтрация

МОК - минутный объем крови

МПГН - мезангиопролиферативный гломерулонефрит

ОНС - острый нефритический синдром

СИ - сердечный индекс

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТИК - тубулоинтерстициальный компонент

УО - ударный объем

ФВ - фракция выброса

ХГН - хронический гломерулонефрит

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЦФ - циклофосфамид

Ig - иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулонефрит (ГН) - одна из важнейших проблем нефрологии. Он является основной причиной 74-76% тяжелой инвалидности больных на додиализной и диализной стадиях ХПН [8]. Наиболее частой морфологической формой ГН является МПГН, частота выявления которого варьирует от 35,9% [4] до 67-68% [22;30]. Считается, что течение заболевания относительно благоприятное и 10-ти летняя выживаемость составляет 80-90% [10;24;28]. Однако если учитывать, что МПГН является самой распространенной формой ХГН [61;92] он может быть весомой причиной развития почечной недостаточности. Так, в Австралии, болезнь Берже является причиной ХПН у 41% пациентов [78]. По данным Е.М.Шилова с соавторами 10-ти летняя почечная выживаемость при МПГН составляет 64% [25].

На прогноз МПГН оказывает влияние активность заболевания. Так, у пациентов, которые достигают ремиссии, функция почек сохраняется весь период наблюдения, в то время как у больных без клинической ремиссии расчетная почечная выживаемость за 10 лет составляет 79% [150]. Из предикторов прогрессирования ХГН в настоящее время в литературе обсуждается несколько факторов. Одним из них является протеинурия, токсическое действие которой рассматривается как независимый фактор прогрессирования заболевания [6]. Имеется большое количество сообщений подтверждающих отрицательное влияние массивной протеинурии при IgA-нефропатии [41;42;112;121]. Однако о негативном влиянии умеренной протеинурии имеются лишь отдельные сообщения [25;100].

О влиянии гематурии на прогрессирование ХГН также высказываются противоречивые суждения. По мнению одних авторов даже макрогематурия не оказывала влияние на прогноз при IgA-нефропатии [42;97;150]. В то же время в других публикациях указывается, что при IgA-нефропатии гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшает прогноз, и еще больше ухудшает его макрогематурия [25]. Аналогичные данные получены и при IgM-нефропатии [85].

Еще одним негативным фактором, влияющим на прогноз ХГН, является возраст [140]. Его отрицательное влияние на прогноз выявлено и при МПГН [26]. Однако в одних публикациях прогностически неблагоприятным был возраст после 40 лет [26], а в других – после 60 лет [128].

Отсутствуют в литературе данные о значении фибриногена, серомукоида, иммуноглобулинов, титра комплемента крови как предикторов прогрессирования. О влиянии морфологических изменений на прогноз при ХГН имеются сообщения. Так, имеются указания на негативное влияние на 10-ти летнюю выживаемость при МПГН тубулоинтерстициальных изменений [11;13;129], в том числе и снижения клубочковой фильтрации [12;25;26]. Сообщается о том, что мезангиальная гиперклеточность также способствует прогрессированию ХГН [6;38]. Однако отсутствуют количественные критерии оценки этих изменений.

Отсутствует в настоящее время и единое мнение о лечении МПГН с ИМС [74;103;133]. Споры, возникающие по поводу ИСТ IgA-нефропатии, обусловлены скептицизмом по поводу ожидаемых результатов лечения и возможными побочными эффектами ИСТ [73;119]. Если наличие массивной протеинурии (более 3 г/сутки) является обоснованием ИСТ в большинстве публикаций [38;57;59;68;88;141;154;155], то при умеренной протеинурии (больше 1 г/сутки) только отдельные авторы назначали ИСТ [53;102;124;153], а при протеинурии менее 1 г/сутки проведение ИСТ считается необоснованным [40;69;113;124;149]. Однако имеются публикации, в которых показан положительный эффект применения ЦФ при IgA-нефропатии [56;68;88;115].

Цель работы: выявить факторы прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом и обосновать применение иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом с целью замедления прогрессирования заболевания.

Задачи исследования:

- Выявить клинические, лабораторные и морфологические предикторы прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом.
- Обосновать применение иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом для предупреждения развития ХПН при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом.
- Уточнить клинические, лабораторные и морфологические критерии назначения иммуносупрессивной терапии при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом.
- Оценить влияние циклофосфамида на сократительную функцию сердца

Научная новизна и теоретическая значимость исследования:

Впервые показано, что минимальная протеинурия (более 0,5 г/л), повышение уровня серомукоида и фибриногена являются предикторами прогрессирования МПГН с ИМС. Предложена оригинальная количественная оценка выраженности гистологической активности и склероза, на основании которой можно оценивать показания к назначению иммуносупрессивной терапии.

Впервые обосновано назначение иммуносупрессивной терапии и показано ее положительное влияние на почечный прогноз при МПГН с ИМС. Впервые доказано, что эффект от иммуносупрессивной терапии проявляется через 6-8 лет течения заболевания, что являлось причиной пессимистического отношения к лечению цитостатиками при этой форме ХГН.

Практическая значимость:

Выявленные клинико-лабораторные предикторы прогрессирования МПГН дают возможность диагностировать активность заболевания и своевременно провести нефробиопсию. Предложенные критерии количественной оценки морфологической активности МПГН позволяют обосновать назначение глюкокортикоидов и циклофосфамида.

Своевременное проведение иммуносупрессивной терапии МПГН с ИМС тормозит активность иммунного воспаления, длительно сохраняет функцию почек и улучшает прогноз заболевания.

Апробация работы:

Основные положения диссертации доложены на городской нефрологической конференции «Изолированный мочевого синдром в практике терапевта» (г.Екатеринбург, 2003г.), на заседании областного научно-практического общества терапевтов (г.Екатеринбург, 2006г.), на научно-практической конференции ЦГБ № 6 «Актуальные вопросы диагностики и лечения» (г.Екатеринбург, 2007г.). Материалы работы представлены на X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г.Москва, 2003г.), VI съезде научного общества нефрологов России (г.Москва, 2005г.), на Всероссийском конгрессе нефрологов (г.Санкт-Петербург, 2009г.).

Публикации:

По теме исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 – в Российских журналах, рецензируемых ВАК.

Внедрение:

Результаты работы внедрены в городском нефрологическом центре г.Екатеринбурга. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре внутренних болезней № 2 УГМА.

Структура и объем работы:

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 157 наименований работ, в том числе 30 отечественных и 127 иностранных авторов. Работа содержит 26 таблиц, 23 рисунка и 2 выписки из историй болезни.

Положения выносимые на защиту:

- Длительная персистенция выраженного мочевого синдрома (протеинурия более 0,4 г/л, гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения), а также его рецидивы являются ведущими клиническими факторами прогрессирования ХГН.
- Протеинурия более 0,4 г/л, гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения, которые сопровождаются повышением уровня серомукоида (более 0,200 усл.ед.), фибриногена (>0,4 г/л), IgA(>2,5 г/л), IgM (>1,5 г/л) и признаками гистологической активности (общий ИГА ≥ 16 , ИГА интерстиция ≥ 3 баллов) являются показанием к назначению иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом у больных МПГН с ИМС.
- Иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом оказывает положительный эффект на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС (по сравнению с нелечеными больными) и проявляется через 6-8 лет после начала заболевания.
- Иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом у больных МПГН с ИМС не оказывала значимого влияния на сократительную функцию сердца у пациентов с различными накопленными дозами препарата.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность проблемы:

Гломерулонефрит (ГН) - одна из важнейших проблем нефрологии и внутренних болезней в целом, что связано с развитием в его течении хронической и терминальной ХПН, составляющей в среднем 30 случаев на 1 млн. населения в год [3] и требующей постоянно возрастающих финансовых затрат на проведение заместительной почечной терапии. Он также является причиной тяжелой инвалидности больных в 74-76% случаев на додиализной и диализной стадиях ХПН [8].

Распространенность заболевания:

Истинная распространенность ГН не известна – называют, например, соотношение, согласно которому на одного пациента с клинически обнаруживаемым ГН приходится 2 пациента с недиагностированным ГН, но, тем не менее, в США среди пациентов с ХПН 10 – 15% составляют пациенты с диагностированным при жизни ГН [7].

Общепризнанным является факт неуклонного роста числа больных, нуждающихся в длительной (пожизненной) терапии гемодиализом, перитонеальным диализом или в трансплантации почки – во всех экономически развитых странах число вновь поступающих на диализ больных превышает число умерших, а общая группа пациентов, получающих заместительную почечную терапию, постоянно увеличивается. Так, в США, в конце 2000 года на заместительной терапии находилось более 372 тысяч больных, что в два раза превышало показатели 1991года. Прогнозируется ежегодное увеличение числа больных уреимией на 6%. К 2010 года число больных составит более 650 тысяч человек [7]. Менее четко эти тенденции прослежены в Европе и Японии, но, естественно, их направленность та же. Важно также подчеркнуть неуклонно увеличивающийся средний возраст больных, находящихся на гемодиализе, который в 1989 году составлял 58 лет, а в 1998 году – уже 62 года [7].

1.1. Течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом

В настоящее время в подавляющем большинстве публикаций течение ХГН рассматривается соответственно его морфологическому варианту. Выделяют гломерулонефрит с минимальными изменениями, МПГН с отложением IgA (IgA-нефропатия) и IgM (IgM-нефропатия), мембранозную нефропатию, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз. Самой распространенной морфологической формой ХГН считается МПГН [9], частота выявления которого варьирует от 35,9% [4] до 67-68% [14;28].

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) относится к группе «мезангиального гломерулонефрита», в который кроме него относят также мезангиокапиллярный гломерулонефрит и лобулярный [23]. Морфологически МПГН не однороден, в связи с чем не ясно, является ли он единым заболеванием или включает в себе несколько самостоятельных нозологических форм, в том числе IgA-нефропатию. Описанная первоначально как гематурический МПГН с депозитами IgA, IgA-нефропатия в последующем стала включать в себя и другие морфологические варианты (мезангиокапиллярный ГН, ГН с “полулуниями” и даже “минимальные изменения” и фокально-сегментарный гломерулосклероз) – лишь на основании наличия в клубочках депозитов IgA. Понятие IgA-нефропатии стало вытеснять МПГН и большинство исследований, изучающих клинические и морфологические факторы прогноза, посвящены именно IgA-нефропатии. Некоторые вопросы течения и прогноза МПГН утратили определенную четкость, так как другие формы МПГН (с отложением IgG и IgM, а так же без отложений иммуноглобулинов и фракции комплемента) остаются без должного внимания нефрологов [26]. Для МПГН характерно наличие пролиферации мезангиальных клеток и расширения мезангиального матрикса а также отложение иммунных депозитов в стенках капилляров и мезан-

гии [21;23;29]. Однако иммунные депозиты присутствуют не более чем в 65-75% случаев [29].

Клиническая картина его значительно варьирует [105]. В терминах клинической классификации, предлагавшейся ранее, при МПГН встречаются все клинические формы ХГН - гематурическая, латентная, нефротическая, гипертоническая и смешанная. Течение доброкачественное; прогноз ранее расценивался как благоприятный [9], 10-ти летняя выживаемость составляет 80-90% [10;24;28]. В некоторых случаях ХГН развивается через 20-30 лет [14]. Однако в последнее время все чаще отмечалось, что МПГН может быть причиной довольно быстрого развития ХГН [9].

Различия в клинических проявлениях, тяжести и прогнозе МПГН, в нарушениях при этой патологии гуморального и клеточного иммунитета, в частоте выявления разных антигенов гистосовместимости позволили предположить, что МПГН - это понятие, объединяющее группу вариантов заболевания [9]. На основании анализа клинико-лабораторных данных, результатов иммуногистохимического, светооптического, электронномикроскопического и морфометрического исследований выделены три клинико-морфологических варианта МПГН [9]. Развитие того или иного варианта определяется, прежде всего, характером иммуноглобулина, чаще в сочетании с третьей фракцией комплемента (С₃), в иммунных комплексах, повреждающих почечный клубочек [151].

Среди выделенных клинико-морфологических вариантов МПГН прогностически наименее благополучен вариант с доминантным отложением IgM [23].

1.1.1. IgA – нефропатия

Первый вариант - это IgA-мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgA-МПГН). IgA -нефропатия или болезнь Берже была описана в конце 1960-ых годов J. Berger and N. Hinglais и была определена как гломерулонефрит с преобладанием IgA среди иммуноглобулиновых депозитов в клубочках [76].

Первоначально предполагалось, что IgA-нефропатия является доброкачественным состоянием, тем не менее, в настоящее время известно, что в большинстве случаев заболевание прогрессирует до почечной недостаточности [78;123;130]. Первичная IgA-нефропатия может встречаться в любом возрасте, однако чаще всего заболевание возникает во второй-третьей декаде жизни [78;101;123]. Практически все исследования демонстрируют, что заболевание чаще поражает лиц мужского пола, в соотношении 2:1 [72;106;136]. IgA-нефропатия затрагивает почти 1% всей популяции, а диагноз часто пропускается [49]. Морфологически выявляется очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса с отложением депозитов IgA, часто вместе с компонентами комплемента и преобладание в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток [148]. При этом фибропластическая трансформация клубочков обычно отсутствует, а тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) незначителен. Первичная IgA-нефропатия - самый частый вариант первичного ГН во всем мире, в основном проявляется ИМС во время инфекционного эпизода [43;61;92;96;109]. В большинстве случаев причина остается неизвестной, есть сообщения о случаях семейного IgA, вторичного IgA у пациентов с заболеванием печени, воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эти данные не исключают генетические и экологические пусковые механизмы IgA-нефропатии, а так же множество пищевых и микробных антигенов играют роль в патогенезе IgA-нефропатии [120]. При наличии изолированной гематурии у взрослых IgA-нефропатия является ее основной причиной [91]. В Соединенных Штатах, распространенность IgA-нефропатии составляет приблизительно от 10 до 15% [79]. За период с 2003 года по 2007 год в Китае распространенность IgA-нефропатии была 58,2% [144]. Естественное течение болезни характеризуется прогрессированием клинической и морфологической картины в течение разного времени. Хотя IgA-нефропатию считали благоприятной в течение многих лет, в настоящее время установлено, что во многих случаях в конечном своем развитии она приводит к

ХПН. Согласно недавним обзорам, почечная выживаемость в течение 10 лет - 80-85 % в большинстве исследований [109]. Кроме того, у 30-40 % пациентов развивается терминальная стадия ХПН в течение 20 лет от очевидного начала болезни [43;89;109]. В Китае у 20% пациентов в течение 10 лет развивается ХПН [46]. По данным Е.М.Шилова с соавторами 10-ти летняя почечная выживаемость составляла 64% [25].

Основная функция системы IgA – предотвращать проникновение во внутреннюю среду организма различных микробных, пищевых и других антигенов окружающей среды. Известны 2 изотипных класса человеческого IgA: IgA1 и IgA2. Плазматические клетки пищеварительного и респираторного тракта продуцируют оба класса IgA. Плазматические клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1 [95;139;146]. Для возникновения IgA нефропатии недостаточно просто избыточного синтеза IgA [1;48;79;86]. Определенные наблюдения подтверждают, что IgA нефропатия ассоциирована с нарушением регуляции обмена IgA, возможно имеет значение повышенный синтез интерлейкинов 2 и 4 и γ -интерферона [51;60;118;126;143]. В настоящее время высказывается предположение о роли галактозо-дефектного IgA1 в патогенезе заболевания [71;80;84;93;110]. Было показано, что при IgA нефропатии происходит отложение как IgA1 [157], так и IgA2 [36;54;87;125;145].

Клиническое течение IgA-нефропатии весьма вариабельно. Более чем в 80% случаев оно представлено гематурией, иногда в сочетании с протеинурией [1;41]. При обострении заболевания у пациентов развивается макрогематурия [37;42;64;97;137]. Возможно развитие протеинурии нефротического уровня [41;82;83;131] и присоединение артериальной гипертензии [1;83;]. В наиболее тяжелых случаях возможно развитие гломерулонефрита с полулуниями [65;82;141].

Длительное наблюдение за больными с естественным течением МПГН показало, что прогноз у них может быть достаточно неблагоприятным. Соглас-

но данным P. Shen, L. He, D. Huang во время постановки диагноза большинство пациентов IgA-нефропатией имели нормальную функцию почек, протеинурию 0.4 г/л или меньше, и нормальное артериальное давление [138]. В течение последующего периода наблюдения (111 ± 43 месяца) естественного течения IgA-нефропатии, мочевого синдром исчез у 9 % пациентов; прогрессирование протеинурии имело место у 79 пациентов (46 %). Распространенность гипертонии была 38 % (68 пациентов), и 24 % (43 пациента) имели начальные проявления ХПН [138].

1.1.2. IgM – нефропатия

Второй вариант - IgM-мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgM-МППН). Некоторые авторы выделяют МППН с преобладанием отложения IgM в мезангиуме клубочков (IgM-нефропатию) как самостоятельную морфологическую форму [29;44;55;85;156]. Это достаточно редкая форма гломерулонефрита. Так, по данным M.A. Little et al. из 1919 почечных биопсий только у 60 пациентов (3,1%) выявлен МППН с отложением IgM. Иммуногистохимически выявляются гломерулярные отложения IgM (изолированно или в сочетании с C3 и Ig G). Обнаруживаются диффузная слабая пролиферация мезангиальных клеток и умеренное накопление мезангиального матрикса, наличие в равном количестве фагоцитирующих и синтезирующих мезангиальных клеток, фибропластическая трансформация клубочков и ТИК [9].

IgM-нефропатией страдают в основном молодые люди. Возраст пациентов составлял в среднем 26,5 лет (1,7-63). Клинические проявления были разнообразны: у 41% имел место нефротический синдром [52], у 26% - асимптоматическая протеинурия, у 18% - макрогематурия, у 15%- микрогематурия, артериальная гипертензия была у 21% пациентов [103].

Прогноз при IgM-нефропатии достаточно серьезен. По данным D.J. O'Donoghue et al. у 54 взрослых с первичной IgM-нефропатией почечная выживаемость была 80% в течение 5 лет и 64% в течение 10 лет [85].

1.1.3. Мезангиопролиферативного гломерулонефрит с отложением IgG

Третий вариант - мезангиопролиферативный гломерулонефрит с IgG-депозитами или без них (то есть «иммунонегативный» МПГН). Клинически для него типичны повышение IgG в крови, гипертоническая и смешанная формы нефрита [127]. Иммуногистохимически при этом варианте находят отложения в гломерулах иммунных комплексов, содержащих IgG и C3, либо иммунные комплексы не обнаруживаются. С помощью других морфологических методов выявляются расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса и умеренная пролиферация преимущественно синтезирующих мезангиоцитов. При стимулирующем влиянии на клетки мезангия IgG и гипоксии, которая возникает в результате нарушения гломерулярного кровотока, продуцируется грубый коллаген, что определяет возникновение фибропластической трансформации. Для этого варианта характерно развитие ТИК [9].

1.2. Факторы, влияющие на прогрессирование мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом

На прогноз IgA-нефропатии оказывает влияние активность заболевания. Так у пациентов, которые достигли ремиссии, отсутствовало снижение функции почек при наблюдении за ними в течение $82,3 \pm 38,2$ месяцев, в то время как у больных без клинической ремиссии расчетная почечная выживаемость за 10 лет составила 79% [150].

Снижение функции почек при IgA-нефропатии было связано с уровнем гематурией, уровнем протеинурии во время проведения биопсии, продолжительностью периода перед биопсией, ТИК, присоединением артериальной гипертонии, курением, повышением уровня креатинина в начале заболевания [43;109;111;117;138]. Своевременное выявление факторов снижения функции почек и их коррекция, в том числе анемии и дислипидемии, может замедлять развитие ХПН [70]. При присоединении протеинурии нефротического уровня

снижение клубочковой фильтрации увеличивалось с 1 - 3 мл/мин./год до 9 мл/мин./год. Терминальная ХПН развилась в 20 % случаев после 10 лет и в 30% после 20 лет, принимая во внимание, что еще у 30 % пациентов имело место некоторое снижение в почечной функции [131].

Несмотря на то, что клиническая и гистологическая картина IgA-нефропатии полиморфна, начальные ее проявления практически в 80% случаев это микрогематурия и протеинурия, возможно в сочетании с макрогематурией. Повышение уровня сывороточного IgA может указывать в пользу IgA-нефропатии [122]. Наиболее важным прогностическим симптомом является протеинурия [132]. Выявлена четкая зависимость степени сохранности почечной функции от выраженности протеинурии: у пациентов с протеинурией > 3,5 г/сутки снижение СКФ составляет 9 мл/мин/год, тогда как у лиц с протеинурией 1,0 - 3,5 г/сутки снижение СКФ равно 6 - 7 мл/мин/год. Другим значимым прогностическим фактором прогрессии IgA-нефропатии является продолжительность протеинурии, и ее степень в течение первого года, и в течение всего периода наблюдения [99]. Однако даже умеренная протеинурия может оказывать неблагоприятный эффект на течение заболевания. L.S. Ibels, A.Z. Gyory считают, что о благоприятном прогнозе при IgA-нефропатии можно говорить в тех случаях, когда повторная макрогематурия, происходит при обострении болезни, связанном с инфекцией, а между эпизодами обострений у них отсутствует протеинурия [78]. Значительно более низкий процент почечной выживаемости был замечен у пациентов с суточной потерей белка более одного грамма [100]. При МПГН 5-ти и 10-ти летняя почечная выживаемость при протеинурии менее 1,0 г/сутки была соответственно 100% и 78%, а при протеинурии более 1,0 г/сутки соответственно 89% и 54% [25].

Выраженность гематурии, по-видимому, влияет на прогрессирование ХГН, хотя мнение о ее значении неоднозначно. По мнению ряда авторов даже макрогематурия не оказывала влияние на прогноз при IgA-нефропатии [42;97;150]. L.S. Ibels, A.Z. Gyory считают, что о благоприятном прогнозе при

IgA-нефропатии можно говорить в тех случаях, когда повторная макрогематурия, происходит при обострении болезни, связанном с инфекцией [78].

В то же время имеется сообщение о том, что макрогематурия после инфекции может быть причиной канальцевого некроза и острой почечной недостаточности при IgA-нефропатии [34]. По данным Е.М. Шилова с соавторами при МПГН гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшала прогноз, и еще больше ухудшался прогноз при макрогематурии [25]. Аналогичные данные получил D.J O'Donoghue et al.: у больных IgM-нефропатией даже микрогематурия ухудшала прогноз [85].

По данным С. Pozzi et al. имеется "роковая черта" (креатинин сыворотки 3 мг/дл), после которой ухудшение почечной функции становится неизбежным и ожидаемое почечное выживание у 8 нелеченных больных с таким уровне креатинина было 6,5 лет [119].

В литературе имеются указание на влияние возраста в момент развития заболевания на течение МПГН. Так, по данным Е.М.Шилова с соавторами, позднее начало МПГН (после 40 лет) имеет неблагоприятный прогноз [25;26]. В других публикациях указывается, что неблагоприятное влияние на течение заболевания оказывает возраст после 60 лет [128]. Причина этого недостаточно ясна. Одной из возможных причин может быть то, что в молодом возрасте почки находятся в лучшем функциональном состоянии. Возможное объяснение этому содержится в экспериментальных данных, которые показали, что старение и длительное повышение АД крови являются факторами риска, связанными с изменениями гемодинамики в почечных артериях и почечных сосудах [35].

Среди гистологических показателей на ухудшение функции почек влияло наличие в нефробиоптате – полулуний, гиалиноза, гломерулосклероза, интерстициального фиброза [43;109], количество пораженных нефронов и объем мезангиальной пролиферации [50]. Еще недавно большинство авторов считали, что патологические изменения в клубочках играют определяющую роль в прогрессировании ХПН при заболеваниях с первичным вовлечением этих струк-

тур, и что тубулоинтерстициальные изменения лишь сопровождают их. В настоящее время появляется все больше работ, показывающих, что при гломерулярных заболеваниях снижение уровня клубочковой фильтрации коррелирует, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных, а не гломерулярных повреждений [14;15;16;17;107]. Большинство событий, определяющих исход гломерулярных заболеваний, происходит именно в интерстиции [77;90]. ТИК морфологически представляет собой сочетание диффузной гиалиновой и гиалиново-гидропической дистрофии канальцевого эпителия и изменений в почечном интерстиции в виде клеточных инфильтратов и склероза [27]. Значительное повреждение тубулоинтерстициальной ткани может отмечаться одновременно с гломерулярным и определять клиническое течение заболевания уже в его начальной фазе - в течение первых 2-х лет после диагностики, что подтверждается определением морфометрических индексов, отражающих степень интерстициальной экспансии и тубулярной атрофии, которые значительно коррелируют с клиренсом эндогенного креатинина уже через 6 месяцев после диагностики заболевания [146].

1.3. Влияние лечения на прогноз мезангиопролиферативного гломеруло-нефрита с изолированным мочевым синдромом

О влиянии лечения на прогноз МПГН не существует однозначного мнения. Возможно, это связано с вариабельностью клинических и патофизиологических проявлений МПГН. Поэтому неудивительно, что до сих пор не существует общепринятого подхода к лечению заболевания [39;142]. Соглашение достигнуто только относительно необходимости полного контроля артериальной гипертензии, предпочтительно с использованием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Омега-3 жирные кислоты не могут уменьшить протеинурию, и пока не определено, способны ли они замедлить прогрессирование IgA-нефропатии. И, наконец, ряд других предложенных ме-

тодов лечения (использование антикоагулянтов, антиоксидантов, статинов) не дали убедительных результатов [99].

Отмечают положительный эффект тонзиллэктомии на течение IgA-нефропатии, который проявляется снижением протеинурии и гематурии. Развитие ХПН через 10 лет заболевания у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, отмечено в 11,4% случаев, в то время как у больных, не подвергшихся оперативному вмешательству, – в 20% случаев [64]. Положительный эффект тонзиллэктомии отмечают и другие авторы [65]. Более эффективным по уменьшению протеинурии и гистологической активности оказалось проведение тонзиллэктомии в сочетании с лечением глюкокортикоидами и дезагрегантами (варфарин или дипиридамол) [94].

Ингибиторы АПФ и ангиотензин II рецепторов замедляют прогрессирование IgA-нефропатии [98]. Ингибиторы АПФ превосходят другие гипотензивные препараты в защите почки, даже у пациентов с нормальным АД. Как и ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензин II повышают качество или даже полностью изменяют гломерулосклероз в моделях на животных. Эти полученные данные предполагают, что ангиотензин II имеет негемодинамические эффекты в прогрессировании заболеваний почек. Ангиотензин II связан с индукцией профибринолизина (РАI-1), таким образом влияя на тромбоз и фиброз. Не исключается отрицательный эффект от взаимодействия ангиотензина II с альдостероном и брадикинином. Эти факты показывают взаимодействие системы альдостерон-ангиотензин-ренин с РАI-1, и потенциальным значением этих взаимодействий в патогенезе прогрессирования почечной болезни и модернизации почечного склероза [1]. Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II или их комбинация представляют краеугольный камень терапии IgA-нефропатии. Однако это лечение для пациентов, имеющих оптимальное артериальное давление, нормальную клубочковую фильтрацию, протеинурию меньше чем 0,3 г/л, минимальные морфологические изменения в нефробиоптате и регулярное диспансерное наблюдение у нефролога. Единичные исследова-

ния предполагали антипротеинурический эффект от комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II с препаратами витамина Д, в связи с влиянием последнего на иммунную систему и мезангиальную пролиферацию, но получили незначительное снижение протеинурии [114]. Сочетание статинов (розувастатин) и сартанов (кандесартан) замедляет прогрессирование МПГН, уменьшает пролиферацию мезангиального матрикса и выраженность ТИК в экспериментальной модели [134].

Лечение необходимо начинать, как только поставлен диагноз, не ожидая определения гистологического типа, либо прогрессирования ХПН. Пациенты должны получать антигипертензивную терапию - АД должно поддерживаться в пределах $< 125-130/75-80$ мм рт.ст. и $> 110/70$ мм рт.ст., в зависимости от уровня протеинурии, и лечение должно проводиться с использованием ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II (или их комбинации - при протеинурии ≥ 1 г/сутки). Если, несмотря на лечение, такая протеинурия сохраняется, необходимо добавлять глюкокортикоиды. Как было показано выше, каждый год протеинурии 1,0-3,5 г/сутки означает потерю нефронов, вызывающую снижение СКФ на 6-7 мл/мин/год, поэтому очень важно начинать лечение как можно раньше [99].

В тех случаях, когда отсутствует снижение протеинурии в течение 3 месяцев с началом терапии, рекомендуется подключение глюкокортикоидов [152]. За последние 20 лет опубликовано 7 рандомизированных контролируемых исследований, показавших эффективность глюкокортикоидов в уменьшении протеинурии и замедлении прогрессирования почечного повреждения. Только результаты исследования Katafuchi et al. противоречат этим данным, что возможно связано с использованием низких доз глюкокортикоидов в данной работе. В 1999 году Pozzi C et al. оценили лечение с использованием глюкокортикоидных гормонов: 1г метилпреднизолона внутривенно в течение первых 3-х дней 1, 3 и 5 месяцев, в сочетании с пероральным назначением преднизолона 0,5 мг/кг через день в течение 6 месяцев (43 пациента). Результаты оказались впечатляю-

щими, особенно на фоне неэффективности существующих терапевтических подходов и скептицизма по отношению к использованию глюкокортикоидов при IgA-нефропатии без высокого уровня протеинурии. Почечная выживаемость была выше в группе больных, получавших глюкокортикоиды в обеих конечных точках (повышение уровня креатинина плазмы на 50% и 100% в течение последующего 5-ти летнего периода наблюдения) - 81% против 64% и 95% против 74%. 10-ти летняя почечная выживаемость в группе больных, получавших глюкокортикоиды составляла 97% против 53% в контрольной. Необходимо также подчеркнуть, что глюкокортикоиды назначались только в течение 6 месяцев, результат же длился многие годы: только один пациент из глюкокортикоидной группы получил еще один курс в течение 2 месяцев через 4 года после основного, вследствие нарастания протеинурии. Авторы отметили, что назначение глюкокортикоидов улучшает прогноз в каждом гистологическом классе: среди 7 пациентов группы контроля с выраженными гистологическими изменениями у 2 развилась почечная недостаточность, и в то же время среди 5 пациентов из глюкокортикоидной группы с аналогичными изменениями функция почек оставалась стабильной [99]. На основании клинических испытаний, метаанализа и других терапевтических исследований сделаны выводы, что уменьшение протеинурии на фоне глюкокортикоидов замедляет снижение почечной функции [67;99].

Высказано мнение, что применение глюкокортикоидов в виде пульс терапии может замедлить прогрессирование снижения функции почек у пациентов с обострением IgA-нефропатии, даже при наличии начальных признаков ХПН [66].

1.4. Влияние иммуносупрессивной терапии цитостатиками на почечный прогноз

О влиянии цитостатиков на почечный прогноз при МПГН в литературе имеются противоречивые мнения. Применение иммунодепрессантов при

МПГН, в том числе при IgA-нефропатии, до сих пор носит эмпирический характер; нет четких показаний к назначению этого вида терапии [26;46]. В одних случаях эффективность ЦФ в активных формах IgA-нефропатии, описанной в некоторых исследованиях, не была подтверждена. Однако, отмечено, что ЦФ может быть эффективным у пациентов с быстро прогрессирующим компонентом (снижение клубочковой фильтрации и наличие экстракапиллярного компонента в биоптате) [152]. Другие авторы получили хороший эффект при использовании ЦФ. Так, в группе больных IgA-нефропатией и контролируемой артериальной гипертензией, не получавших ИСТ, почечная выживаемость, оцененная методом Kaplan-Meier, через 2, 3, 4 и 5 лет составляла соответственно 68, 47, 26, и 6 %. В группе больных, получавших низкие дозы ЦФ с последующей поддерживающей терапией азатиоприном, почечная выживаемость в эти же сроки была 82, 82, 72 и 72 % [38]. У 8 нелеченных больных IgA-нефропатией с диффузной мезангиальной пролиферацией и полулуниями 5-летнее почечное выживание было 37,5%, в то время как у 12 пациентов, леченных глюкокортикоидами и ЦФ, - 91,6% [141].

По данным O. Hotta et al. ретроспективное наблюдение за 329 пациентами с IgA-нефропатией показало, что в группе пациентов, у которых на фоне терапии была достигнута ремиссия, за время наблюдения ($82,3 \pm 38,2$ месяцев) отсутствовало ухудшение функции почек (повышение креатинина сыворотка на 50% от исходного). Наоборот, у больных без клинической ремиссии вероятность ухудшения функции почек составила $21 \pm 5\%$ за 10 лет [150].

Имеются отдельные сообщения о попытке терапии МПГН мофетила микрофенолатом. Однако его применение у больных с IgA-нефропатией в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях оказалась неудачной. Не было получено значимого сокращения протеинурии и достоверного положительного влияния на функцию почек [99;108].

Таким образом, глюкокортикоиды и ЦФ являются единственными иммуносупрессорами, от применения которых в некоторых исследованиях был получен положительный эффект.

К сожалению, опубликовано очень мало работ, в которых изучаются пациенты с благоприятным течением IgA-нефропатии (нормальная функция почек, отсутствие гипертензии, протеинурия <1 г/сутки). Информации о естественном течении этой формы недостаточно. Как бы то ни было, доброкачественные характеристики в начале заболевания не свидетельствуют о том, что заболевание будет иметь благоприятное течение, даже у пациентов с протеинурией <1 г/сутки или без протеинурии. Следовательно, необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами с целью своевременного выявления протеинурии и гипертензии [99].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и принципы формирования групп обследуемых

Работа проводилась на базе Городского нефрологического центра Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга. Основой исследования явились 112 больных ХГН с морфологически верифицированным диагнозом. В исследуемую группу вошло 68 мужчин и 44 женщины в возрасте от 9 до 60 лет ($24,97 \pm 8,16$) на момент постановки диагноза. Продолжительность заболевания от 1 до 34 лет ($11,29 \pm 5,34$).

Верификация диагноза проводилась на основании клинических проявлений заболевания и данных морфологического исследования.

Из исследования исключались больные с вторичным ХГН, наличием сопутствующего сахарного диабета и ХПН на момент включения в исследование.

В исследование включались больные с изолированным мочевым синдромом и морфологически подтвержденным диагнозом МПГН. За ИМС принимали наличие стойкой протеинурии и (или) гематурии после исключения других помимо ХГН причин протеинурии и гематурии. За *обострение ИМС* считали повышение уровня протеинурии выше 1,0 г/л и количества эритроцитов в моче в 2 и более раза, повышение уровня серомукоида, фибриногена, иммуноглобулинов и снижение титра комплемента в сыворотке крови. Обострение расценивалось как остронефритический синдром (ОНС), если у больного с ИМС имелся также подъем АД, отеки и/или транзиторное повышение уровня креатинина выше 120 мкмоль/л.

При последнем наблюдении у 15 пациентов (13,4%) имело место снижение СКФ до 60 мл/мин, что позволило диагностировать ХПН. Сроки развития ХПН от начала заболевания составляли от 9 до 24 лет ($15,91 \pm 4,65$).

2.2. Иммуносупрессивная терапия, использовавшаяся у больных мезангиопротролиферативным гломерулонефритом

ИСТ получали 23 пациента, а 89 больных либо находились только на диспансерном наблюдении, либо получали курсы дезагрегантов. Монотерапию глюкокортикоидами получили 2 пациента, монотерапию ЦФ - 6 пациентов и комбинированную терапию глюкокортикоидами и ЦФ – 15 больных. При лечении глюкокортикоидами использовали преднизолон per os в суточной дозе 1 мг/кг/сутки. Такую дозу пациенты получали в течение 6-8 недель с последующим медленным снижением до полной отмены в течение 4-6 месяцев. ЦФ использовался только внутривенно: для индукции ремиссии применяли три варианта лечения ЦФ (рис.2.1). Вариант 1- внутривенные «пульсы» по 600-800-1000 мг 1-3 раза в месяц; вариант 2- внутривенно ежедневно по 150-200 мг; вариант 3- вначале внутривенно ежедневно в течение 4-х недель с последующим переходом на внутривенные «пульсы» ЦФ 1-2 раза в месяц. После достижения клинической ремиссии при поддерживающей терапии ЦФ использовали в виде внутривенных «пульсов» по 600-800 мг вначале один или два раза в месяц, а затем – один раз в 2-3 месяца.

2.3. Методы исследования

Методы лабораторной и инструментальной диагностики. Комплекс лабораторного обследования включал общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, исследование мочи по Нечипоренко или Амбурже, общий белок и белковый спектр крови, холестерин и бета-липопротеиды, общий прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, калий, натрий сыворотки крови. Концентрационная функция почек оценивалась в пробе по Зимницкому, фильтрационная - по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева и определенного по формуле Cockcroft-Gault) [5]. Выраженность иммунного воспаления оценивали по уровню IgA, IgM, IgG, CH₅₀, фибриногена, серомукоида крови. Уровень

комплемента сыворотки крови оценивали путем титрования по 50% гемолизу [18]. Иммуноглобулины классов А, М, G идентифицировали на основе реакции преципитации в геле испытуемых сывороток крови с сыворотками против иммуноглобулинов человека 3 классов по Манчини [19].

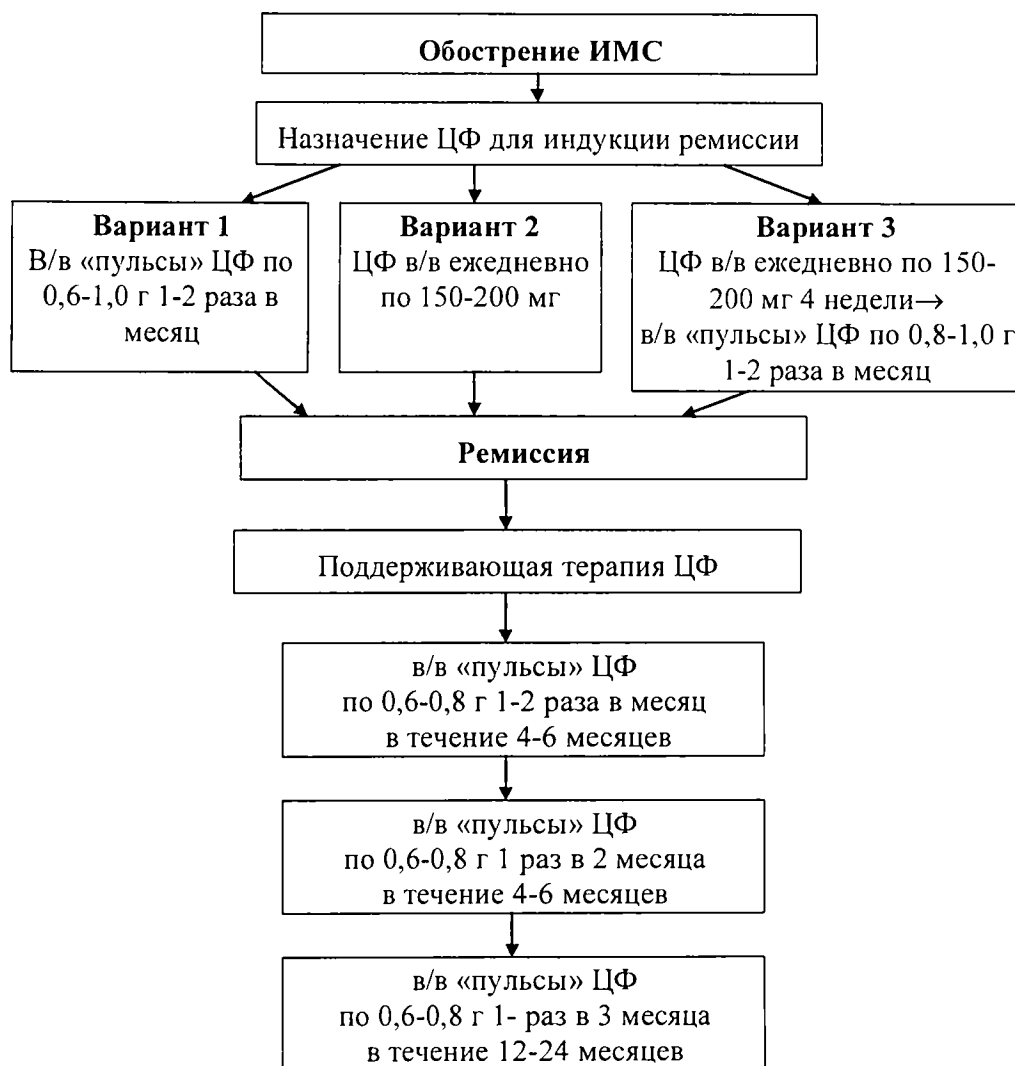


Рис.2.1. Протокол лечения циклофосфамидом при ХГН с ИМС

Для исключения вторичных ХГН проводилось исследование антител к ДНК (методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Вектор БЭСТ), криоглобулинов (методом криопреципитации), LE-клеток, маркеров гепатита В и С (методом иммуноферментного анализа; наборы Вектор БЭСТ),

стернального пунктата [5], фиброгастроуденоскопия, рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости.

Центральная гемодинамика оценивалась методом биоимпедансометрии с помощью компьютеризированного монитора МАРГ 10-01-«-«Микролюкс». Определяли ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ) и фракцию выброса (ФВ).

Нефробиоптаты исследовались на базе морфологического отдела ЦНИЛ Уральской Государственной Медицинской Академии. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, хромотропом, пикрофуксином по Ван-Гизону на коллагеновые волокна, по Вейгерту на эластические волокна, методом конго-рот на амилоид. Для оценки состояния базальных мембран капилляров клубочка проводили ШИК-реакцию и реакцию серебрения по Джону-Моури. Проводили обзорные и морфометрические исследования препаратов. При морфометрии использовали оригинальные количественные индексы гистологической активности (ИГА) и склероза (ИС) в клубочках и интерстиции в баллах.

ИГА включал пролиферативные изменения в клубочках: сегментарные (10%-1, 20%-2, 30%-3, 40%-4, 50%-5 баллов) и глобальные (10%-3, 20%-6, 30%-9, 40%-12, 50%-15 баллов); пролиферацию эпителия капсулы клубочков (10%-5, 20%-10 баллов); увеличение мезангиального матрикса в местах пролиферации (1 балл); наличие лейкоцитов в капиллярах клубочка (одиночные – 1 балл и множественные – 3 балла); зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев (слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла); кистозное расширение канальцев (единичные канальцы – 1 балл и множественные канальцы – 2 балла); инфильтративные изменения интерстиция (мелкие единичные лимфоидные инфильтраты – 2 балла, крупные единичные лимфоидные инфильтраты – 6 баллов, очагово-диффузные лимфоидные инфильтраты – 10 баллов); отек интерстиция (слабый – 1 балл, умеренный – 2 балла, выраженный – 3 балла); лей-

коциты в инфильтрате (единичные – 2 балла и множественные – 4 балла); перигломерулит (в 10% клубочков-3, 20%-6, 30%-9 баллов).

ИС включал склероз петель клубочка (начальное склерозирование – 1 балл, склероз не более 1/3 петель – 2 балла, склероз более 1/3 петель – 3 балла); спайки петель клубочка (спайки петель между собой – 1 балл, спайки петель между собой и капсулой клубочка – 2 балла); атрофия канальцев (субатрофия – 1 балл, одиночные атрофированные канальцы – 2 балла, множественные атрофированные канальцы – 3 балла, очаговая атрофия канальцев – 4 балла, более 1/2 канальцев с явлениями атрофии – 5 баллов); склероз коркового слоя (очаговый: мелкоочаговый – 1 балл, умеренный – 2 балла, выраженный – 3 балла и диффузный: слабый – 4 балла, умеренный – 5 баллов, выраженный – 6 баллов) и явления перигломерулярного склероза (10%-2, 20%-4, 30%-6 баллов).

Для иммуногистохимических исследований [20;63] применяли моноклональные антитела IgA, IgM, IgG, к амилоиду AA, к фракциям комплемента C₃ и C_{1q} и визуализационную систему для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики (Shandon, USA), выполняемой на автомате (Shandon, USA).

2.4. Методы статистической обработки

Для статистической обработки применялся пакет программ SPSS 11.5. Основу программы SPSS составляет базовый модуль, он включает все процедуры ввода, отбора и корректировки данных, а также большинство статических методов. Использовали t-тест для двух независимых и двух парных выборок, U-тест Манна и Уитни, корреляцию между порядковыми переменными [2]. Для выявления предикторов почечного прогноза применяли монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank) и многофакторный анализ в регрессионной модели Cox'a.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ МЕ- ЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ИЗОЛИ- РОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ

3.1. Характеристика больных мезангиопролиферативным гломеруло- нефритом с изолированным мочевым синдромом

Для оценки течения МПГН с ИМС ретроспективно проанализировано течение заболевания у 112 больных с морфологически верифицированным диагнозом. В исследуемую группу вошло 68 мужчин и 44 женщины в возрасте от 9 до 60 лет ($24,97 \pm 8,16$) на момент постановки диагноза, с продолжительностью заболевания от 1 до 34 лет ($11,29 \pm 5,34$). ИСТ получали 23 пациента, а 89 больных либо только находились на диспансерном наблюдении, либо получали курсы дезагрегантов. При последнем наблюдении у 15 пациентов (13,4%) имело место снижение КФ до 60 мл/мин, что позволило диагностировать ХПН. Сроки развития ХПН от начала заболевания составляли от 9 до 24 лет ($15,91 \pm 4,65$).

3.2. Факторы, влияющие на функциональное состояние почек у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным моче- вым синдромом

На первом этапе работы причины развития ХПН исследованы у 89 пациентов, не получавших ИСТ, которые были разбиты на две группы: в первую группу вошли больные, у которых на момент последнего осмотра значения КФ превышали 60 мл/мин ($n=79$), а во вторую - больные, с КФ при последнем осмотре менее 61 мл/мин.

Данные о половом, возрастном составе, длительности заболевания и диспансерного наблюдения представлены в таблице 3.1.

В дебюте ХПН больные с сохраненной функцией почек при последнем осмотре были достоверно моложе ($18,52 \pm 1,05$ лет), чем, больные со сниженной

КФ ($37,0 \pm 3,02$ лет), $p=0,000$, а длительность заболевания у них была достоверно меньше (соответственно $9,96 \pm 0,75$ и $15,10 \pm 2,08$, $p=0,023$).

Таблица 3.1

Половой, возрастной состав, длительность ХГН и диспансерного наблюдения у больных с сохраненной и сниженной функцией почек

Группы	N	Женщины	Мужчины	Возраст в дебюте ХГН	Длительность ХГН (лет)
1.КФ>60 мл/мин	79	23	56	$18,52 \pm 1,05$	$9,96 \pm 0,75$
2.КФ<60 мл/мин	10	6	4	$37,00 \pm 3,02$	$15,10 \pm 2,08$
P				0,000	0,023

Данные о наличии обострений в анамнезе, в том числе протекавших с ОНС, уровне протеинурии и гематурии представлены в таблице 3.2. О выраженности гематурии и протеинурии судили по их уровню в общем анализе мочи, при этом выбирали максимальные значения из всего массива исследований.

У больных со сниженной функцией почек при последнем осмотре по сравнению с пациентами с сохраненной КФ достоверно чаще имели место обострения в анамнезе (соответственно в 38% и 90%; $p<0,001$). Чаще встречались пациенты с двумя и более обострениями и ОНС, хотя статистически недостоверно, был достоверно выше уровень протеинурии (соответственно $1,15 \pm 0,32$ и $0,46 \pm 0,08$ г/л; $p=0,007$) и гематурии (соответственно $62,6 \pm 19,3$ и $32,8 \pm 4,9$ эритроцитов в поле зрения; $p=0,058$).

Количество обострений, острого нефритического синдрома, выраженность протеинурии и гематурии у больных с сохраненной и сниженной функцией почек при последнем осмотре

Группы	N	Обострения		ОНС	Протеинурия (г/л)	Гематурия (в поле зрения)
		Всего	Два и более			
1.КФ>60 мл/мин	79	30 (38,0 %)	14 (17,7 %)	7 (8,9 %)	0,46±0,08	32,8±4,9
2. КФ<60 мл/мин	10	9 (90%)	4 (40%)	2 (20,0%)	1,15±0,32	62,6±19,3
P		<0,001	>0,05	>0,05	0,007	0,058

Для оценки уровня иммуноглобулинов, титра комплемента, серомукоида и фибриногена из всего массива этих показателей, которые были получены при динамическом наблюдении за больными, были выбраны значения с наибольшим отклонением от нормы. Данные об уровне иммуноглобулинов в сравниваемых группах представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Уровень иммуноглобулинов у больных с сохраненной и сниженной функцией почек при последнем осмотре

Группы	N	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
1.КФ>60 мл/мин	79	2,68±0,17	1,89±0,09	13,41±0,47
2. КФ<60 мл/мин	10	3,78±0,53	2,20±0,29	17,55±1,94
P		0,039	0,305	0,007

У больных со сниженной функцией почек достоверно выше был уровень IgA (соответственно $3,78 \pm 0,53$ и $2,68 \pm 0,17$; $p=0,039$) и IgG (соответственно $17,55 \pm 1,94$ и $13,41 \pm 0,47$; $p=0,007$). Значения IgM также были выше у этих больных (соответственно $2,20 \pm 0,29$ и $1,89 \pm 0,09$), но статистически не достоверно.

Данные о значениях титра комплемента, серомукоида и фибриногена представлены в таблице 3.4. По уровню титра комплемента группы не различались между собой, зато у больных со сниженной функцией почек во время обострений был достоверно выше уровень серомукоида (соответственно $0,280 \pm 0,025$ и $0,211 \pm 0,009$; $p=0,015$) и фибриногена (соответственно $4,40 \pm 0,12$ и $3,44 \pm 0,12$; $p=0,000$).

Таблица 3.4

Уровень титра комплемента, серомукоида и фибриногена у больных с сохраненной и сниженной функцией почек при последнем осмотре

Группы	N	Титр комплемента (усл.ед.)	Серомукоид (усл.ед.)	Фибриноген (г/л)
1. КФ > 60 мл/мин	79	$41,85 \pm 0,59$	$0,211 \pm 0,009$	$3,44 \pm 0,12$
2. КФ < 60 мл/мин	10	$42,90 \pm 0,79$	$0,280 \pm 0,025$	$4,40 \pm 0,12$
P		0,539	0,015	0,000

Таким образом, больные со сниженной КФ при последнем осмотре отличались от больных с сохраненной функцией почек тем, что в начале заболевания были старше, имели большую продолжительность заболевания и более выраженную активность воспалительного процесса: у них чаще имели место в

анамнезе обострения, был достоверно выше уровень иммуноглобулинов (IgA и IgG), серомукоида и фибриногена.

Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита по данным монофакторного анализа

Для уточнения влияния ряда независимых факторов на почечную выживаемость у 89 больных МПГН с ИМС (60 мужчин и 29 женщин), которым не проводилась ИСТ, с помощью монофакторного анализа методом Kaplan-Meier оценено влияние пола, возраста, наличия обострений в анамнезе, уровня протеинурии, гематурии, фибриногена, серомукоида, иммуноглобулинов, титра комплемента на клубочковую фильтрацию. Данные монофакторного анализа представлены в таблице 3.5.

При оценке влияния лабораторных показателей на почечный прогноз из всего массива исследований выбирали значения с наибольшими отклонениями от нормы. Законченным считали наблюдение, если значение клубочковой фильтрации при последнем осмотре было 60 мл в минуту и ниже. Возраст исследуемых больных был от 1 до 54 лет ($20,39 \pm 8,33$) лет на момент начала заболевания. Длительность заболевания составляла от 1 до 34 лет ($11,29 \pm 5,34$).

Не выявлено влияния пола, уровня IgG и титра комплемента на почечный прогноз. Остальные факторы достоверно влияли на почечную выживаемость.

**Влияние ряда независимых факторов на почечную выживаемость у
больных ХГН с ИМС**

Фактор	Влияние	P
1. Пол	Не влиял	0,335
2. Возраст на момент начала ХГН (до 17, 18-35, 36 и старше лет)	Влиял	0,000
3. Наличие обострений (с обостре- ниями и без)	Влияло	0,017
4. Уровень протеинурии (до 0,4 и 0,5 и более г/л)	Влиял	0,022
5. Уровень гематурии (до 50 и 51 и более в поле зрения)	Влиял	0,001
6. Уровень IgA (до 2,5 и 2,6 и вы- ше г/л)	Влиял	0,049
7. Уровень IgM (до 1,2 и 1,3 и бо- лее г/л)	Влиял	0,052
8. Уровень IgG (до 11 и выше 11 г/л)	Не влиял	0,142
9. Уровень CH_{50} (до 42 и 43 и вы- ше усл.ед)	Не влиял	0,066
10. Уровень серомукоида (до 0,200 и 0,210 и выше усл.ед.)	Влиял	0,033
11. Уровень фибриногена (до 4,0 и 4,0 и выше г/л)	Влиял	0,001

Для оценки влияния возраста при возникновении ХГН с ИМС на почеч-
ный прогноз больные были разделены на три группы (рис. 3.1).

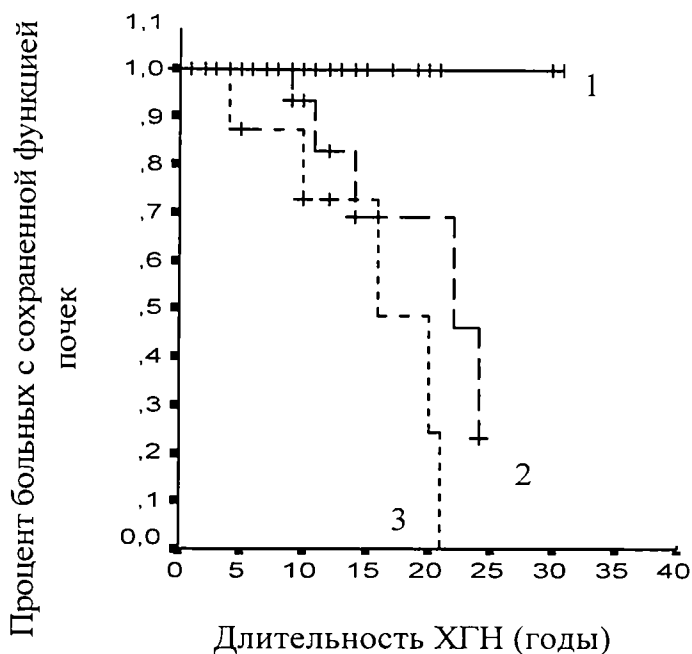


Рис.3.1 Влияние возраста в дебюте болезни на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 - начало ХГН до 18 лет (n=46); 2 – начало ХГН в 18-35 лет (n=32);

3 - начало ХГН после 35 лет (n=11); + - незаконченные наблюдения;

$p=0,000$

В первую группу вошли пациенты, у которых заболевание началось в возрасте до 18 лет (n=46), во вторую – с началом ХГН в возрасте 18-35 лет (n=32), и в третью - в возрасте 36 лет и старше (n=11). Почечная выживаемость достоверно отличалась в исследуемых группах ($p=0,000$). Так, в первой группе у всех больных КФ превышала 60 мл/мин, при этом максимальная продолжительность заболевания составила 34 года. Во второй группе в сроки 10, 16, 20 и 25 лет КФ превышала значения 60 мл в минуту соответственно у $93,3 \pm 6,4\%$, $69,1 \pm 15,7\%$, $69,1 \pm 15,7\%$, и $23,1 \pm 19,5\%$, а в третьей группе – соответственно $72,9 \pm 16,5\%$, $48,6 \pm 22,7\%$, $24,3 \pm 20,5\%$ и 0% наблюдений.

Наличие в анамнезе обострений также оказывало негативное влияние на функцию почек (рис. 3.2). Так у пациентов без диагностированных обострений ($n=50$) при длительности ХГН до 20 лет во всех случаях функция почек была сохранена, и только после 21 года течения заболевания снижение КФ имело место в $66,7 \pm 27,2\%$ наблюдений. У больных с наличием обострений в анамнезе ($n=39$) в сроки 5, 10, 15 и 20 лет функция почек была сохранена соответственно у $96,9 \pm 3,1\%$, $88,1 \pm 6,6\%$, $73,7 \pm 11,2\%$ и $44,2 \pm 17,5\%$ наблюдений ($p=0,017$). Обращает на себя внимание тот факт, что значительные различия в почечной выживаемости появились после 10 лет течения заболевания.

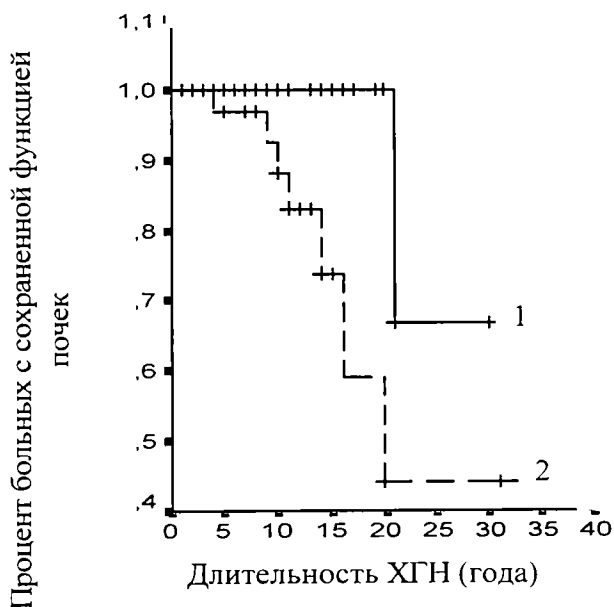


Рис.3.2. Влияние обострений на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – без обострений ($n=50$); 2 – с обострениями ($n=39$);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,017$

Для оценки влияния уровня протеинурии на почечный прогноз больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, у которых уровень протеинурии в общем анализе мочи не превышал 0,4 г/л (n=61); во вторую – исследуемые с уровнем протеинурии 0,5 г/л и выше (n=28). Получено достоверное влияние уровня протеинурии на почечную выживаемость. Так, у больных с протеинурией 0,4 г/л и ниже в сроки 5, 10, 15, 20 и 25 лет функция почек была сохранена соответственно в 100%, 96,3±3,6%, 96,3±3,6%, 85,6±10,6% и 68,5±17,5% наблюдений (рис.3.3), а у пациентов с протеинурией 0,5 г/л и выше – соответственно в 96,3±3,6%, 90,6±6,5%, 73,2±12,5% и 18,3±16,2% случаев (p=0,022).

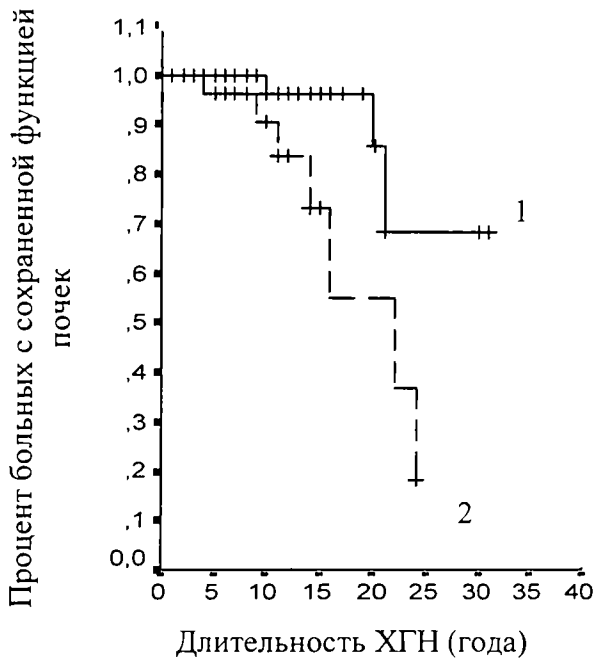


Рис.3.3. Влияние уровня протеинурии на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 - протеинурия ≤0,4 г/л (n=61); 2 - протеинурия ≥0,5 г/л (n=28);

+ - незаконченные наблюдения; (p=0,022).

Выраженная гематурия также оказывала негативное влияние на функциональное состояние почек у больных МПГН с ИМС. Для оценки влияния степени эритроцитурии на почечную выживаемость больные были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с уровнем эритроцитурии в общем анализе мочи до 50 в поле зрения ($n=68$), а во вторую ($n=21$) – при наличии 51 и более эритроцитов в поле зрения (рис. 3.4). В первой группе при длительности ХГН 5, 10, 15, 20 и 25 лет функция почек была сохранена соответственно у 100%, $96,9\pm 3,1\%$, $89,9\pm 7,3\%$, $78,7\pm 12,2\%$ и $52,5\pm 17,2\%$ пациентов, а во второй группе – соответственно $95,0\pm 4,8\%$, $87,1\pm 8,8\%$, $58,1\pm 19,0\%$ и 0% ($p=0,001$).

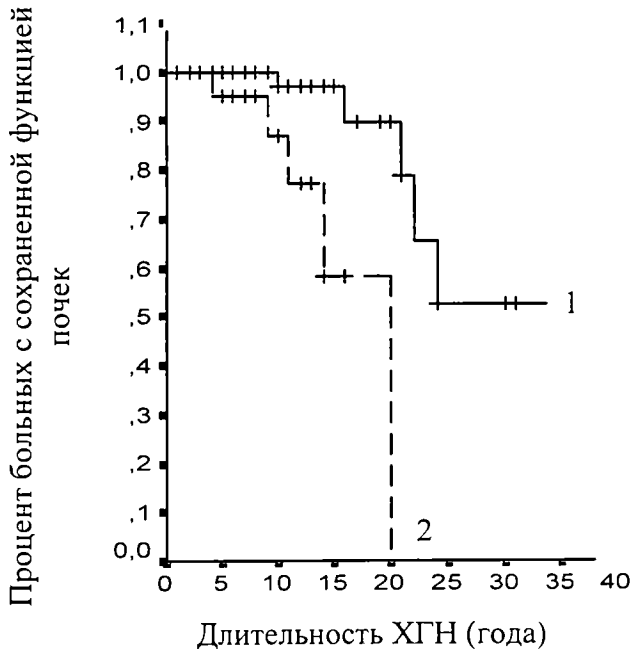


Рис.3.4. Влияние выраженности эритроцитурии на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – эритроцитурия ≤ 50 в п/зр. ($n=68$); 2 - эритроцитурия ≥ 51 в п/зр. ($n=21$);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,001$

Для уточнения влияния уровня IgA на почечный прогноз исследуемые были разделены на две группы. В первую группу включили больных с уровнем IgA \leq

2,5 г/л (n=48), во вторую – с уровнем IgA $\geq 2,6$ г/л (n=33). Выявлено негативное влияние высокого уровня IgA на почечный прогноз (рис. 3.5). У пациентов со значениями IgA $\leq 2,5$ г/л в сроки 5, 10, 15 и 20 лет функция почек была сохранена соответственно у 100%, $93,8 \pm 6,1\%$, $93,8 \pm 6,1\%$ и $93,8 \pm 6,1\%$ исследуемых, в то время как у больных с уровнем IgA $\geq 2,6$ г/л – соответственно в $96,8 \pm 3,2\%$, $91,9 \pm 5,6\%$, $71,1 \pm 14,7\%$ и $26,7 \pm 21,1\%$ случаев (p=0,049). Обращает на себя внимание, что существенные различия в функциональном состоянии почек начались после 10 лет течения заболевания.

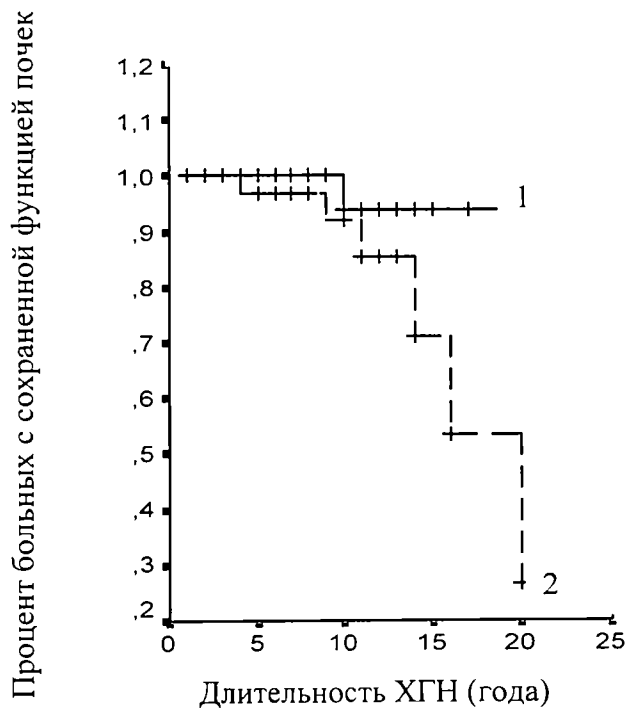


Рис.3.5. Влияние уровня IgA на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – уровень IgA $\leq 2,5$ г/л (n=48); 2 - уровень IgA $\geq 2,6$ г/л (n=33);

+ - незаконченные наблюдения; p=0,049

Высокий уровень IgM также отрицательно влиял на почечный прогноз. Для проведения монофакторного анализа больные были разделены на две группы. В первую группу включили пациентов, у которых значения IgM не превышали 1,2 г/л (n=19), а во вторую с уровнем IgM $\geq 1,3$ г/л (n=70). У больных с нормальными значениями IgM во всех случаях наблюдения (длительность заболевания до 34 лет) функция почек была сохранена (рис. 3.6).

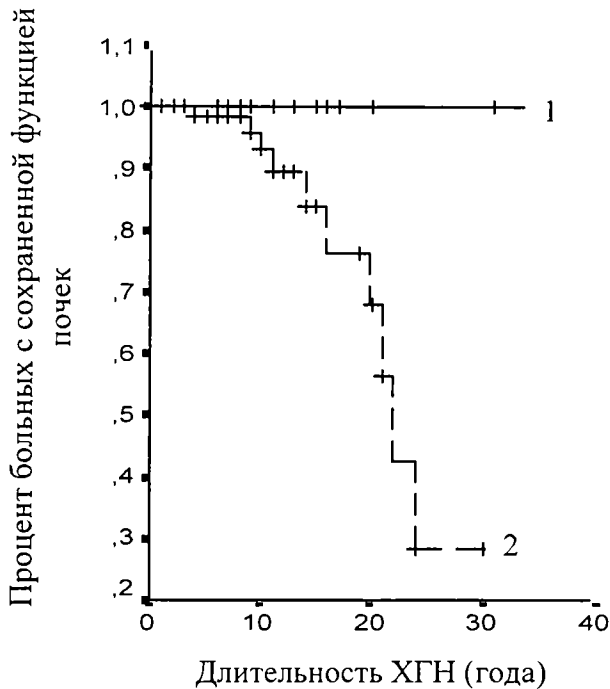


Рис.3.6. Влияние уровня IgM на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – уровень IgM $\leq 1,2$ г/л (n=19); 2 - уровень IgM $\geq 1,3$ г/л (n=70);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,052$

В группе, где уровень IgM превышал 1,3 г/л, в сроки 5, 10, 15, 20 и 30 лет нормальные значения КФ имели место соответственно у $98,4 \pm 1,6\%$, $93,0 \pm 4,0\%$, $76,3 \pm 9,8\%$, $67,9 \pm 11,8\%$ и $28,3 \pm 15,8\%$ исследуемых ($p=0,052$). Различия в функ-

циональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 10 лет.

Для оценки влияния уровня серомукоида на почечный прогноз больных разделили на две группы. В первую группу включили пациентов, у которых показатели серомукоида не превышали 0,200 усл.ед. ($n=62$), а во вторую – больных со значениями серомукоида $\geq 0,210$ усл.ед. ($n=27$). Получено достоверно негативное влияние повышенного значения серомукоида на почечный прогноз (рис. 3.7).

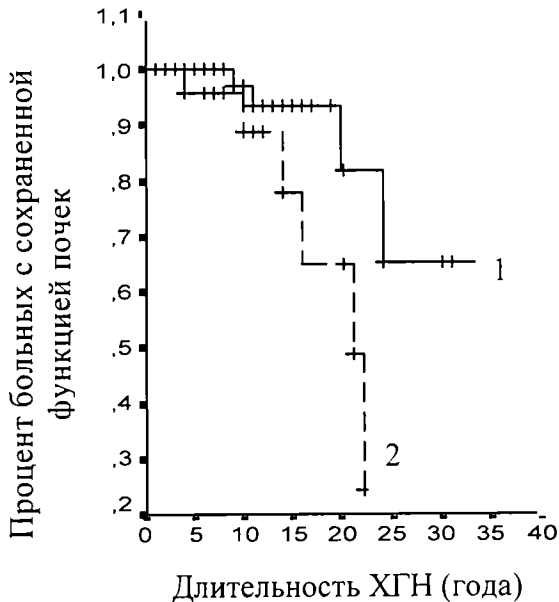


Рис.3.7. Влияние уровня серомукоида на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – уровень серомукоида $\leq 0,200$ усл.ед ($n=62$); 2 - уровень серомукоида $\geq 0,210$ усл.ед ($n=27$); + - незаконченные наблюдения; $p=0,052$

У пациентов с нормальными показателями серомукоида (первая группа) в сроки 10, 15, 22 и 35 лет функция почек была сохранена соответственно в $97,1 \pm 2,9\%$, $93,5 \pm 4,5\%$, $81,8 \pm 11,6\%$ и $65,4 \pm 17,3\%$ случаев, а при повышенных

значениях серомукоида ($\geq 0,210$ усл.ед.) – соответственно у $95,8\pm 4,1\%$, $88,9\pm 7,6\%$, $64,9\pm 15,7\%$, $24,3\pm 19,5\%$ исследуемых ($p=0,033$). Существенное различие в функциональном состоянии почек также появилось после 10 лет течения заболевания.

Выявлено также достоверное негативное влияние повышенного уровня фибриногена на почечный прогноз (рис. 3.8).

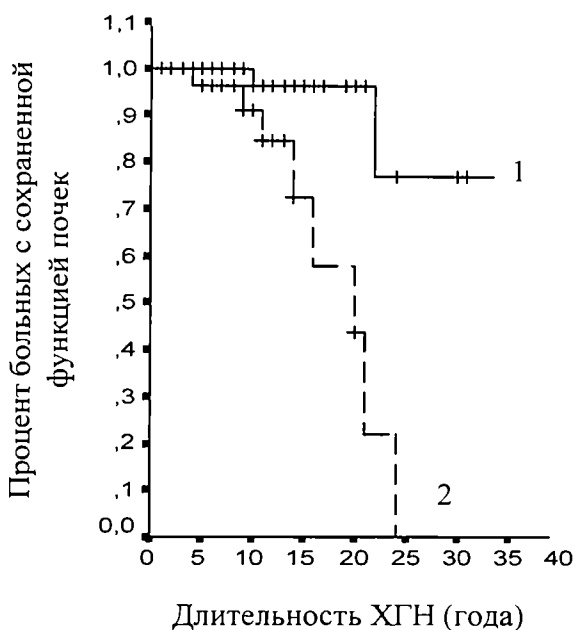


Рис.3.8. Влияние уровня фибриногена на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – уровень фибриногена $\leq 4,0$ г/л ($n=59$); 2 - уровень фибриногена $\geq 4,1$ г/л ($n=27$); + - незаконченные наблюдения; $p=0,001$

У больных с уровнем фибриногена $\leq 4,0$ г/л ($n=59$), которых включили в первую группу, почечная выживаемость была достоверно лучше, чем у пациентов второй группы, у которых значения фибриногена были $\geq 4,1$ г/л ($n=30$). При продолжительности МНГН с ИМС 5, 10, 15, 20, 24 года у больных с нормаль-

ными показателями фибриногена (первая группа) функция почек была сохранена соответственно у 100%, 96,3±3,6%, 96,3±3,6%, 96,3±3,6% и 77,0±17,5% исследуемых; у пациентов с уровнем фибриногена $\geq 4,1$ г/л в эти сроки функция почек была сохранена соответственно в 96,4±3,5%, 91,1±6,2%, 72,5±13,3, 43,5±17,8% и 0% наблюдений ($p=0,001$). Также как и в случаях с серомукоидом существенные различия в почечном прогнозе наблюдались при длительности ХГН более 10 лет.

Клинико-морфологические параллели у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом

Поскольку клинические проявления обострений должны коррелировать с гистологической активностью заболевания, исследована гистологическая активность в группах больных без клинических проявлений обострений на момент проведения нефробиопсии и у пациентов, которым нефробиопсия проводилась в момент обострения. В исследование вошло 87 больных (28 женщин и 59 мужчин). Полученные данные представлены в таблице 3.6.

У больных, которым биопсия проводилась в момент обострения были получены достоверно более высокие значения общего ИГА ($28,38\pm 9,23$ и $22,50\pm 9,20$; $p=0,012$) и ИГА в интерстиции ($7,90\pm 5,79$ и $4,15\pm 3,80$; $p=0,006$).

**Индекс гистологической активности у больных в момент обострения
и ремиссии МПГН с ИМС (нелеченные)**

Группы	N	ИГА (общий) (баллы)	ИГА в интерстиции (баллы)	ИГА в клубочках (баллы)
1. Биопсия в момент ремис- сии	66	22,50±9,20	4,15±3,80	18,06±7,54
2. Биопсия в момент обост- рения	21	28,38±9,23	7,90±5,79	19,82±6,09
P		0,012	0,006	0,197

Для оценки влияния гистологической проявлений ХГН на почечный прогноз мы оценили функциональное состояние почек у больных в зависимости от выраженности морфологических изменений, выявленных при нефробиопсии. Поскольку при оценке влияния клинико-лабораторных показателей на почечный прогноз разница в функциональном состоянии почек наблюдалась после 5 лет течения заболевания, в исследование включили больных, которые наблюдались после проведения нефробиопсии 2 года и более.

При оценке влияния гистологической активности на почечную выживаемость исследовано 62 пациента (23 женщины и 39 мужчин). Больные были разделены на три группы. В первую вошло 17 пациентов со значением общего ИГА до 15 баллов включительно, во вторую 28 больных с общим ИГА 16-30 баллов и в третью 17 исследуемых с уровнем общего ИГА 31 балл и выше. Полученные данные приведены в таблице 3.7

Сроки между нефробиопсией и последним осмотром и количество больных со сниженной функцией почек в группах с различным значением индекса гистологической активности

Группа	n	Ж	М	Сроки между НБ и последним осмотром (лет)	Больные с КФ ≤ 60 мл/мин при последнем осмотре
1. ИГА(общий) ≤ 15	17	2	15	6,7 \pm 0,6	1 (5,9%)
2. ИГА (общий)=16-30	28	13	15	7,3 \pm 0,6	5 (17,9%)
3. ИГА(общий) ≥ 31	17	8	9	7,0 \pm 0,9	4 (23,5%)
P_{1-2}				0,535	>0,05
P_{1-3}				0,819	>0,05
P_{2-3}				0,767	>0,05

По срокам наблюдения после проведения нефробиопсии группы не различались между собой. Процент выявления больных со сниженной функцией почек был выше у больных в группах с общим ИГА 16-30 и 31 и более баллов (соответственно 5,9%, 17,9% и 23,5%), однако статистические различия отсутствовали.

Поскольку в настоящее время большое значение в прогрессировании ГН придается ТИК, было оценено влияние гистологической активности интерстиция на почечный прогноз в группах больных с ИГА интерстиция 1-2 (n=30) и 3 и более балла (n=32), которые наблюдались после нефробиопсии два и более года. Полученные данные представлены в таблице 3.8.

Группы с ИГА интерстиция 1-2 и 3 и более баллов не различались между собой по длительности наблюдения после нефробиопсии, в тоже время количе-

ство больных со снижением КФ было достоверно выше при ИГА интерстиция 3 и более баллов соответственно 3,3% и 25% ($p < 0,01$).

Таблица 3.8.

Сроки между нефробиопсией и последним осмотром и количество больных со сниженной функцией почек в группах с различным значением индекса гистологической активности интерстиция

Группа	п	Ж	М	Сроки между НБ и последним осмотром (лет)	Больные с КФ ≤ 60 мл/мин при последнем осмотре
1. ИГА интерстиция ≤ 2	30	9	21	6,7 \pm 0,5	1 (3,3%)
2. ИГА интерстиция ≥ 3	32	14	18	7,2 \pm 0,6	8 (25%)
P_{1-2}				0,545	$< 0,01$

Для уточнения влияния гистологической активности на почечный прогноз был проведен монофакторный анализ. В исследование включили 61 пациента, которые наблюдались после нефробиопсии 2 года и более (одна больная с низким общим ИГА была исключена из исследования, поскольку в последующие годы у нее клинически имело место 5 обострений, что привело к снижению функции почек). Законченным считали наблюдение, если у больного при последнем осмотре КФ была ≤ 60 мл/мин. Больные были разделены на две группы. В первую группу включили пациентов с общим ИГА ≤ 15 баллов ($n=16$); во вторую – больных с общим ИГА ≥ 16 баллов ($n=45$). Полученные данные представлены на рис. 3.9.

У пациентов с общим ИГА ≤ 15 баллов в сроки наблюдения от 3 до 10,4 лет во всех случаях функция почек была сохранена. У пациентов с общим ИГА ≥ 16 баллов до 5 лет функция почек была сохранена, а в сроки 6, 10, 12 и 14 лет функция почек была сохранена соответственно у 96,3 \pm 3,6%, 73,8 \pm 10,8%,

64,6±12,8% и 0% больных. Однако статистически достоверного различия между группами не было получено. Это, по-видимому, было обусловлено тем, что у пациентов с общим ИГА ≤ 15 баллов в сроки от 8 до 10 лет, когда началось достоверное различие в почечной выживаемости, было только 3 наблюдения, а после 10 лет – ни одного.

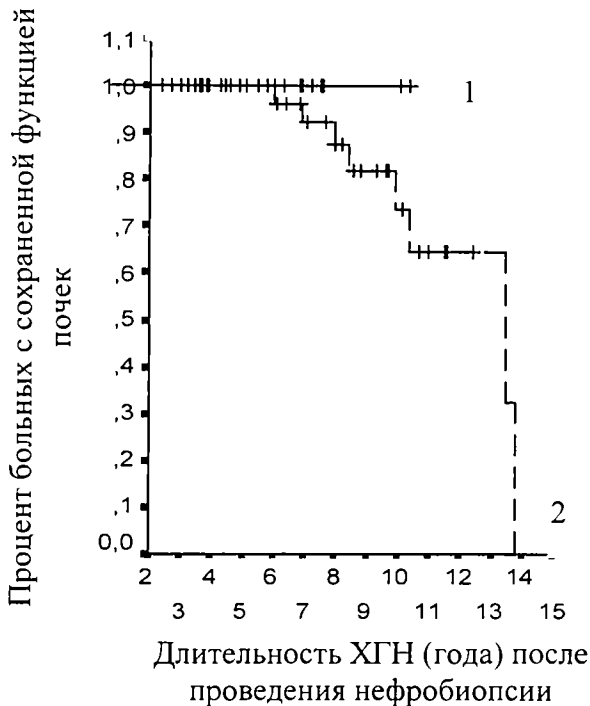


Рис.3.9. Влияние значений индекса гистологической активности (общего) на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – ИГА ≤ 15 баллов n=16; 2 – ИГА ≥ 16 баллов n=45;

+ -незаконченные наблюдения; p=0,232

При оценке влияния воспалительных изменений в интерстиции при помощи монофакторного анализа пациентов, со сроками наблюдения после нефробиопсии 2 года и более, разбили на две группы. В первую группу вошли

больные с ИГА интерстиция ≤ 2 балла ($n=30$), а во вторую больных с ИГА интерстиция ≥ 3 балла ($n=32$). Полученные данные представлены на рис.3.10. Однако и здесь различие не было статистически достоверным ($p=0,117$). По-видимому, это было обусловлено тем, что у 2/3 больных в обеих группах сроки наблюдения после нефробиопсии не превышали 8 лет, а значительное снижение функции почек у больных с ИГА интерстиция ≥ 3 баллов отмечено в более поздние сроки.

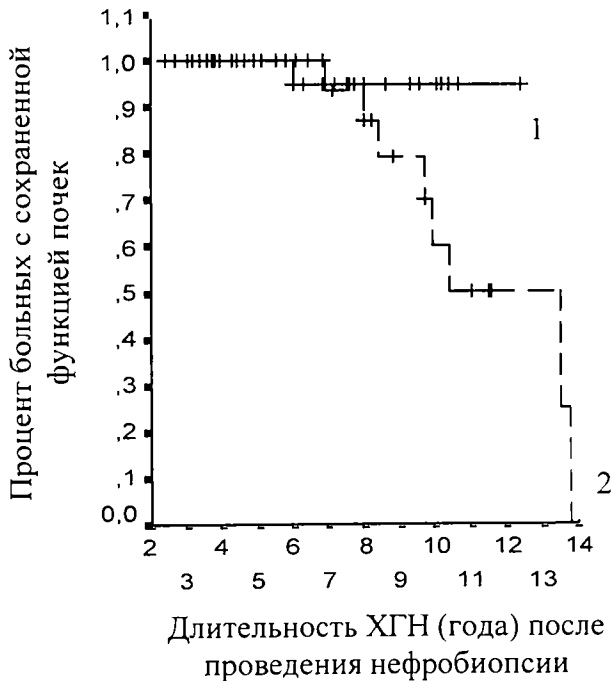


Рис.3.10. Влияние значений индекса гистологической активности интерстиция на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

1 – ИГА ≤ 2 баллов $n=30$; 2 – ИГА ≥ 3 баллов $n=32$;

+ -незаконченные наблюдения; $p=0,117$

Поэтому мы оценили различия в функциональном состоянии почек отдельно у больных со сроками наблюдения после нефробиопсии более 6 лет

(рис. 3.11). Получено достоверное различие в почечном прогнозе у пациентов с ИГА интерстиция ≤ 2 ($n=16$) и ИГА интерстиция ≥ 3 баллов ($n=19$).

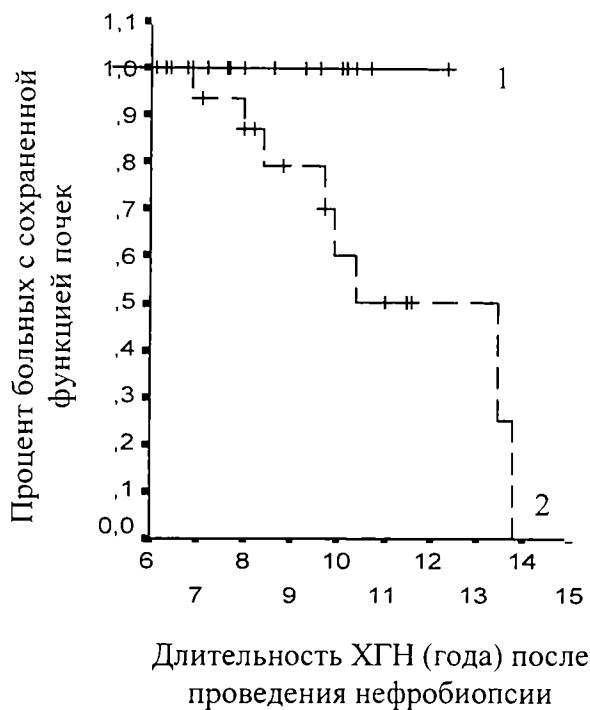


Рис.3.11. Влияние значений индекса гистологической активности интерстиция на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС при сроках наблюдения после нефробиопсии более 6 лет

1 – ИГА интерстиция ≤ 2 баллов $n=16$; 2 – ИГА интерстиция ≥ 3 баллов $n=19$;

+ -незаконченные наблюдения; $p=0,036$

У всех пациентов с низкой воспалительной активностью в интерстиции (ИГА интерстиция ≤ 2 баллов) в сроки 7, 9 и 12 лет после нефробиопсии функция почек была сохранена, а у больных с ИГА интерстиция ≥ 3 баллов в эти сроки КФ > 60 мл/мин была соответственно в $93,8 \pm 6,1\%$, $70,4 \pm 12,7\%$ и $25,1 \pm 19,3\%$ наблюдений ($p=0,036$).

Для оценки влияния активного воспаления на процесс развития нефросклероза мы оценили степень выраженности склеротического процесса в паренхиме почки в группах больных с обострениями в анамнезе и без них. Поскольку ИСТ проводилась больным после проведения морфологического исследования и не могла повлиять на степень оцениваемого нефросклероза, в исследование были включены все больные, с длительностью заболевания перед проведением нефробиопсии 2 и более года. В исследуемых группах сравнивали ИС общий, ИС клубочков и ИС интерстиция. Полученные данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Индекс склероза у больных МПГН с наличием обострений и без них с длительностью заболевания до нефробиопсии более 2 лет

Группа	п	Длительность ХГН до нефробиопсии (годы)	ИС (общий) (баллы)	ИС клубочков (баллы)	ИС интерстиция (баллы)
1. Без обострений	34	7,42±0,90	6,97±1,16	4,38±0,83	2,61±0,50
2. С обострениями	46	7,65±0,88	10,96±1,41	7,22±0,99	3,76±0,67
P		0,857	0,032	0,031	0,199

Длительность заболевания до проведения нефробиопсии не различалась в сравниваемых группах и составила соответственно 7,42±0,90 и 7,65±0,88 лет. У больных с наличием обострений в анамнезе, по сравнению с пациентами без обострений был более выражен нефросклероз: общий ИС был соответственно 10,96±1,41 и 6,97±1,16 ($p=0,032$), а ИС клубочков - 7,22±0,99 и 4,38±0,83 ($p=0,031$) баллов. ИС интерстиция также был выше в группе пациентов с обострениями в анамнезе, однако статистического различия не было получено.

Таким образом, полученные данные еще раз подтвердили прогностически неблагоприятное влияние активности заболевания на процессы нефросклероза у больных МПГН с ИМС.

Для уточнения влияния на почечный прогноз выраженности склеротических изменений в интерстиции была оценена функция почек у больных без ИСТ с различным уровнем ИС в момент нефробиопсии. Данные о количестве больных со сниженной КФ у пациентов общим ИС ≤ 6 и >6 баллов при сроках наблюдения 2-5 и более 5 лет представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Состояние функции почек у больных с различными значениями общего индекса склероза в сроки 2-5 и более 5 лет после нефробиопсии

Группы	Срок наблюдения после нефробиопсии 2-5 лет		Срок наблюдения после нефробиопсии более 5 лет		P
	n	Количество больных с КФ ≤ 60 мл/мин	N	Количество больных с КФ ≤ 60 мл/мин	
1. ИС (общий) ≤ 6 баллов	14	0 (0%)	30	3 (10,0%)	$>0,05$
2. ИС (общий) >6 баллов	6	1 (16,7%)	12	7 (58,3%)	$>0,05$
P		$>0,05$		$<0,01$	

Количество больных со сниженной функцией почек возрастало в обеих рассматриваемых группах при увеличении сроков наблюдения: при общем ИС ≤ 6 баллов с 0% до 10%, а при общем ИС >6 баллов – с 16,7% до 58,3%. Однако статистической достоверности получено не было. При сравнении количества больных со сниженной функцией почек при сроках наблюдения 2-5 лет достоверного различия также не было получено. При длительности наблюдения бо-

лее 5 лет прогноз был достоверно хуже у пациентов с общим ИС>6 баллов по сравнению с группой общего ИС≤6 баллов: количество больных со сниженной КФ было 54,6% и 12,9% ($p<0,05$).

Аналогичные изменения наблюдались в группах больных со склеротическими изменениями в клубочках (таблица 3.11). Причем у больных с ИС клубочков ≤2 баллов при более длительном наблюдении получено достоверное увеличение больных со сниженной КФ (с 0% до 12,9%; $p<0,05$).

Таблица 3.11.

Состояние функции почек у больных с различными значениями индекса склероза клубочков сроки 2-5 и более 5 лет после нефробиопсии

Группы	Срок наблюдения после нефробиопсии 2-5 лет		Срок наблюдения после нефробиопсии более 5 лет		P
	N	Количество больных с КФ≤60 мл/мин	N	Количество больных с КФ≤60 мл/мин	
1. ИС клубочков ≤2 баллов	16	0 (0%)	31	4 (12,9%)	<0,05
2. ИС клубочков >2 баллов	4	1 (25,0%)	11	6 (54,6%)	>0,05
P		>0,05		<0,05	

При сравнении групп больных с ИС клубочков ≤2 баллов и ИС клубочков >2 баллов в сроки наблюдения 2-5 лет не получено достоверного различия. При сроках наблюдения после нефробиопсии более 5 лет нарушение функции почек достоверно чаще встречалось у пациентов ИС клубочков>2 баллов - соответственно 54,6% и 12,9% ($p<0,05$).

При исследовании влияния склеротических процессов в интерстиции (таблица 3.12) на почечный прогноз не получено достоверного различия между группами больных с ИС интерстиция ≤ 2 баллов и > 2 баллов как в сроки 2-5 лет, так и при наблюдении более 5 лет, хотя у пациентов ИС > 2 баллов чаще отмечено снижение функции почек. У больных с ИС клубочков ≤ 2 баллов выявлено достоверное учащение случаев снижения КФ при увеличении сроков наблюдения за больными. Так при наблюдении 2-5 лет и более 5 лет количество больных со сниженной функцией почек увеличилось с 0% до 17,9% ($p < 0,05$). У пациентов с ИС интерстиция > 2 баллов также отмечено увеличения случаев ХПН с 14,3% до 35,7%, но статистически не достоверно

Таблица 3.12.

Состояние функции почек у больных с различными значениями индекса склероза интерстиция сроки 2-5 и более 5 лет после нефробиопсии

Группы	Срок наблюдения после нефробиопсии 2-5 лет		Срок наблюдения после нефробиопсии более 5 лет		Р
	Н	Количество больных с КФ ≤ 60 мл/мин	Н	Количество больных с КФ ≤ 60 мл/мин	
1. ИС интерстиция ≤ 2 баллов	13	0 (0%)	28	5 (17,9%)	$< 0,05$
2. ИС интерстиция > 2 баллов	7	1 (14,3%)	14	5 (35,7%)	$> 0,05$
Р		$> 0,05$		$> 0,05$	

Для уточнения влияния выраженности нефросклероза на почечный прогноз был проведен монофакторный анализ. Сравнили почечную выживаемость у больных с общим ИС ≤ 7 баллов ($n=44$) и общим ИС ≥ 8 баллов ($n=17$), кото-

рые наблюдались после нефробиопсии более 2 лет. Законченным считали наблюдение, если при последнем осмотре КФ \leq 60 мл/мин. Полученные данные представлены на рис. 3.12.

При наблюдении за пациентами после нефробиопсии до 6 лет в обеих группах функция почек была сохранена у всех больных.

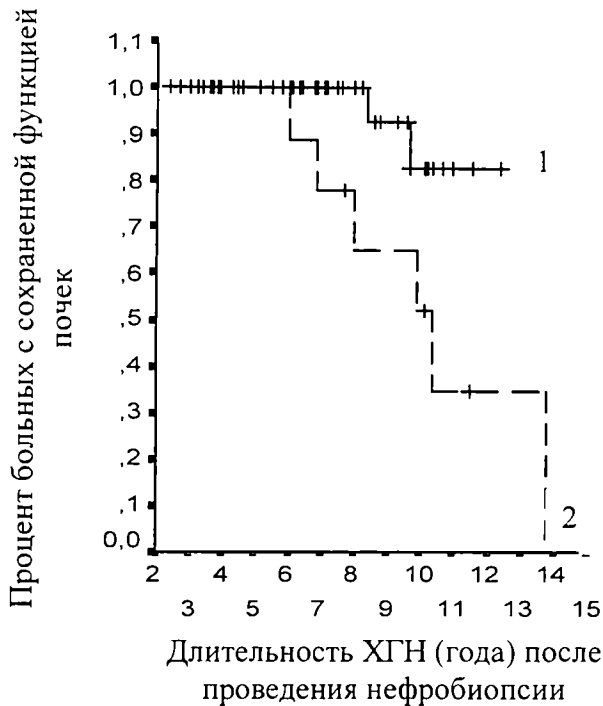


Рис.3.12. Влияние выраженности нефросклероза (общий ИС) на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС при сроках наблюдения после нефробиопсии более 2 лет

1 – ИС общий \leq 7 баллов $n=44$; 2 – ИС общий \geq 8 баллов $n=17$;

+ -незаконченные наблюдения; $p=0,020$

В сроки 6, 8, 10 и 12 лет у пациентов с общим ИС \leq 7 баллов функция почек была сохранена соответственно у 100%, 100%, $82,5 \pm 11,5\%$ и $82,5 \pm 11,5\%$ наблюдаемых, в то время как у больных с общим ИС \geq 8 баллов соответственно только в $88,9 \pm 10,5\%$, $64,8 \pm 16,5\%$, $51,9 \pm 17,6\%$ и $34,6 \pm 18,4\%$ случаев ($p=0,020$).

Аналогичные результаты получены при анализе влияния уровня ИС клубочков на почечный прогноз (рис. 3.13).

Пациенты с длительностью наблюдения более 2 лет после нефробиопсии были разбиты на две группы. В первую включили больных с ИС клубочков ≤ 2 балла ($n=46$), а во вторую с ИС клубочков ≥ 3 баллов ($n=15$).

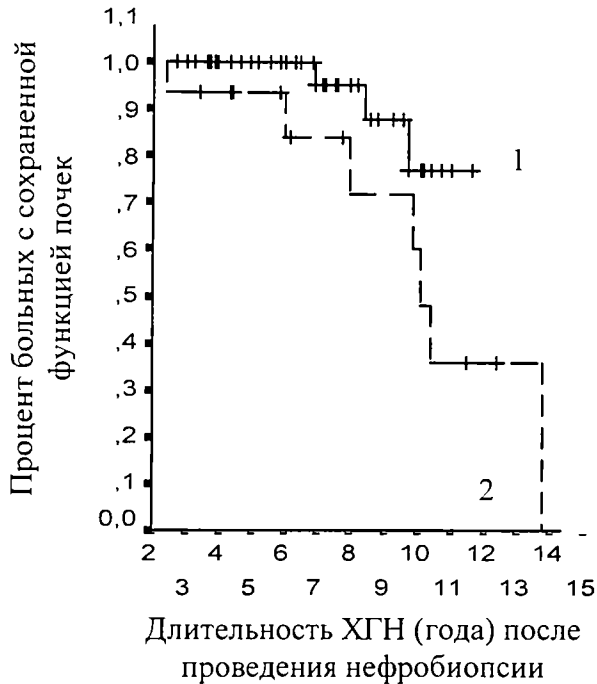


Рис.3.13. Влияние величины индекса склероза клубочков на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС при сроках наблюдения после нефробиопсии более 2 лет

1 – ИС клубочков ≤ 2 баллов ($n=46$); 2 – ИС клубочков ≥ 3 баллов ($n=15$);

+ -незаконченные наблюдения; $p=0,054$

Почечный прогноз был значительно хуже у пациентов с более выраженным склерозом клубочков. Так в сроки 6, 8, 10 и 12 лет у пациентов с ИС клубочков ≤ 2 баллов почечная функция была сохранена соответственно в 100%, $88,1 \pm 8,2\%$, $77,1 \pm 12,5\%$ и $77,1 \pm 12,5\%$ наблюдений, а при ИС клубочков ≥ 3 бал-

лов – соответственно у $84,0 \pm 10,5\%$, $72,0 \pm 14,3\%$, $48,0 \pm 16,8\%$ и $36,0 \pm 16,3\%$ больных ($p=0,054$).

Выраженность склеротических процессов в интерстиции также негативно влияла на почечный прогноз (рис. 3.14).

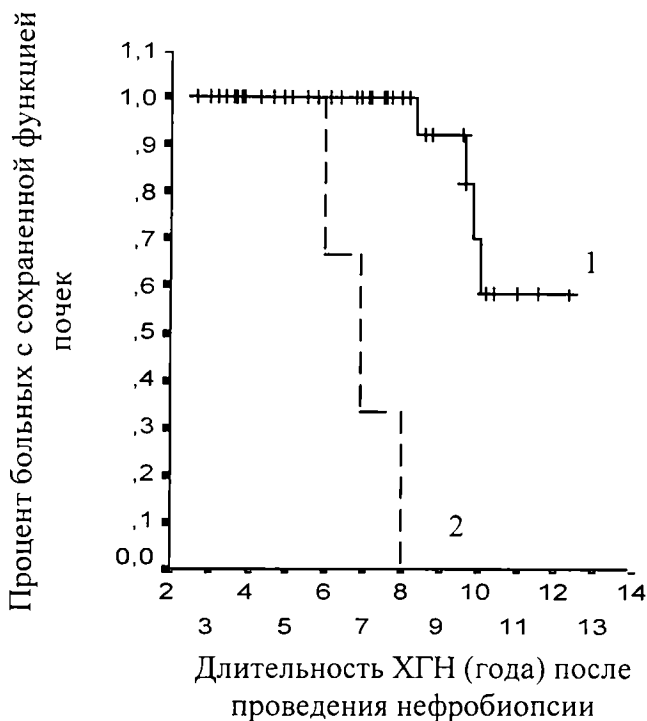


Рис.3.14. Влияние величины индекса склероза интерстиция на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС при сроках наблюдения после нефробиопсии более 2 лет

1 – ИС интерстиция ≤ 2 баллов ($n=40$); 2 – ИС интерстиция ≥ 6 баллов ($n=9$);
+ -незаконченные наблюдения; $p=0,000$

Сравнили функциональное состояние почек у больных, которые наблюдались после нефробиопсии более 2 лет, с ИС интерстиция ≤ 2 баллов ($n=40$) и ИС интерстиция ≥ 6 баллов ($n=9$). В сроки 7, 8 и 10 лет у пациентов с ИС интерстиция ≤ 2 баллов функция почек была сохранена в 100%, 92,3% и 58,6%

случаев, а у больных с ИС интерстиция ≥ 6 баллов – соответственно в $66,7 \pm 27,2\%$, $33,3 \pm 27,2$ и 0% наблюдений ($p=0,000$).

Влияние независимых факторов на прогрессирование мезангиопролиферативного гломерулонефрита по данным многофакторного анализа

С учетом возможной взаимосвязи факторов, влияющих на прогноз больных МПГН с ИМС, для выявления тех из них, которые имеют самостоятельное влияние на прогноз, проведен многофакторный анализ почечной выживаемости с помощью регрессионной модели Соx'a. Было сформировано несколько многофакторных моделей: клиническая (модель 1), лабораторная (модель 2) и две морфологические модели (модель 3 и модель 4). Полученные данные представлены в таблице 3.13.

Для создания прогностической модели 1 использовались такие признаки как пол, возраст в дебюте заболевания, максимальный уровень протеинурии и гематурии в общем анализе мочи. В окончательную модель вошли возраст в дебюте заболевания, уровень протеинурии и гематурии. Больные, у которых гломерулонефрит развился в молодом возрасте, с уровнем протеинурии менее $0,5$ г/л и гематурии менее 50 эритроцитов в поле зрения имели более высокую почечную выживаемость.

В лабораторную модель 2 вошли уровень IgA, IgM, IgG, титра компонента, серомукоида и фибриногена. В окончательную модель вошли титр компонента и уровень серомукоида и фибриногена. Таким образом, снижение уровня титра компонента и повышение уровня серомукоида и фибриногена выше нормальных значений оказывали негативное влияние на почечную выживаемость.

В морфологическую модель 3 включили общий индекс гистологической активности и общий индекс склероза. В окончательную модель вошли оба фактора, что указывало на их независимое влияние: при увеличении гистологиче-

ской активности усилении склеротических процессов ухудшался почечный прогноз.

Поскольку общий индекс гистологической активности включал гистологическую активность в клубочках и интерстиции, а общий индекс склероза – склеротические процессы в клубочках и интерстиции, для уточнения наибольшей значимости этих факторов в прогрессировании нефросклероза была создана модель 4, в окончательный вариант которой вошли индекс гистологической активности клубочков и индекс склероза в интерстиции, что указывало на их наиболее значимое влияние на почечную выживаемость.

**Регрессионные модели, предсказывающие почечную выживаемость у
больных МПГН с ИМС**

Модель	n	Прогностические факторы	P Фактора	Влияние фактора	P Модели
Модель 1	78	1. Пол	Не вошел в модель	Не влиял	0,000
		2. Возраст в дебюте ХГН	0,001	Влиял	
		3. Уровень протеинурии	0,079	Влиял	
		4. Уровень эритроцитурии	0,024	Влиял	
Модель 2	78	1. Уровень IgA	Не вошли в модель	Не влияли	0,001
		2. Уровень IgM			
		3. Уровень IgG			
		4. Титр комплемента	0,059	Влиял	
		5. Уровень серомукоида	0,021	Влиял	
		6. Уровень фибриногена	0,090	Влиял	
Модель 3	38	1. Общий индекс гистологической активности	0,018	Влиял	0,012
		2. Общий индекс склероза	0,012	Влиял	
Модель 4	38	1. Индекс гистологической активности клубочков	0,013	Влиял	0,000
		2. Индекс гистологической активности интерстиция	Не вошли в модель	Не влияли	
		3. Индекс склероза клубочков		Не влияли	
		4. Индекс склероза интерстиция	0,001	Влиял	

3.3. Резюме

Полученные данные позволили выявить причины, которые потенциально могли способствовать прогрессированию заболевания и ряд факторов ассоциировавшихся с развитием ХГН.

Неблагоприятное влияние на почечный прогноз возраста старше 35 лет на момент начала заболевания подтверждено данными монофакторного и многофакторного анализа. Наши данные согласуются с мнением Е.М. Шилова с соавторами, которые получили аналогичные результаты при возникновении МПГН после 40 лет.

Развитие ХГН у больных МПГН с ИМС ассоциировалось с частотой обострений (данные монофакторного и многофакторного анализа) и ОНС (данные монофакторного анализа).

Выявлено негативное влияние протеинурии на прогрессирование МПГН с ИМС (данные монофакторного и многофакторного анализа). По нашим данным на прогрессирование заболевания оказывала влияние не только массивная, но даже умеренная (более 1,0 г/л) и минимальная (более 0,5 г/л) протеинурия.

О влиянии гематурии на почечную выживаемость имеются противоречивые мнения. По нашим данным гематурия (более 50 эритроцитов в поле зрения микроскопа) ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом при МПГН с ИМС (данные монофакторного и многофакторного анализа).

О неблагоприятном влиянии выраженного воспалительного процесса в почках на течение ХГН с ИМС, свидетельствуют наши данные о негативном влиянии на почечный прогноз повышения уровня фибриногена, серомукоида и иммуноглобулинов (данные монофакторного и многофакторного анализа).

Установленное неблагоприятное влияние повышения уровня IgA сыворотки крови на скорость прогрессирования МПГН с ИМС. Увеличение скорости прогрессирования МПГН с ИМС при повышении уровня IgM также подтверждено данными монофакторного анализа.

Полученные данные подтвердили прогностически неблагоприятное влияние активности заболевания на процессы нефросклероза у больных МПГН с ИМС. При увеличении гистологической активности усилении склеротических процессов ухудшался почечный прогноз.

Клинические Примеры

Больная С. 1958 г.р. на момент последнего осмотра – 26.03.2009 г. в возрасте 40 лет. Считает себя больной с 1992 г. (34 года), когда на фоне обследования по поводу вазомоторного ринита в анализах мочи впервые появился ИМС: протеинурия 0,7 г/л и микрогематурия 50 - 60 эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи, что соответствует признакам обострения ХГН с ИМС. Через 2 месяца попадает под наблюдение нефролога ЦГКБ №6, где больная дообследована: исключены вторичные причины ИМС, определен уровень серомукоида=0,3 усл.ед., фибриногена=4,4 г/л, IgA=4,05 г/л, IgM=2,88 г/л, IgG=20 г/л. Полученные данные явились показанием для проведения чрезкожной нефробиопсии. Уточнен МПГН с общим ИГА=24 (ИГА клубочков=11 и ИГА интерстиция=13) и общим ИС=2 за счет склероза клубочков. Клинические (обострение ИМС), лабораторные (протеинурия >0,5 г/л; гематурия >50 эритроцитов в поле зрения; серомукоид >0,2 усл.ед; фибриноген >4,0 г/л; IgA > 2,5 г/л; Ig M > 1,3 г/л) и морфологические (общий ИГА > 21 балла) признаки указывали на необходимость подключения ИСТ, от которой больная воздержалась. Продолжена дезагрегантная терапия (дипиридамол) и терапия ингибиторами АПФ с целью нефропротекции. За период дальнейшего наблюдения нефролога у больной зарегистрированы еще 4 обострения - 1993г.; 1994г.; 2001г. и 2006г. Обострения протекали с усилением ИМС, максимально в общем анализе мочи протеинурия до 1,8 г/л и эритроцитурия более 100-200 в п/зрения. С 2001 года – через 9 лет от дебюта заболевания при естественном течение МПГН с ИМС началось снижение функции почек (КФ=60 мл/мин). С 2006 года после 5-го обострения и 14 лет от начала заболевания стойкое снижение функции почек

(КФ=54 мл/мин). На основании данного примера четко прослеживается отрицательное влияние на функцию почек уровня протеинурии и гематурии, количество обострений, уровня серомукоида и фибриногена, иммуноглобулинов.

Больная К. 1965г.р., дата последнего наблюдения – 09.01.2008г. Считает себя больной с 1995г. (30 лет), когда на фоне гайморита впервые появился ИМС в виде микропротеинурии до 0,1 г/л и микрогематурии до 25 эритроцитов в п/зрения в общем анализе мочи. Через 2 месяца попадает под наблюдение нефролога ЦГКБ №6, где больная дообследована – исключены вторичные причины ИМС, определен серомукоид=0,2 усл.ед., фибриноген=3,7 г/л; IgA=2,5 г/л, IgM=2,5 г/л, IgG=20 г/л. Не все клинические и лабораторные показатели укладывались в обострение. Для уточнения морфологических признаков активности проведена чрезкожная пункционная нефробиопсия – МПГН с общим ИГА=19 (ИГА клубочков=16 и ИГА интестиция=3) и общим ИС=4 (ИС клубочков=2 и ИС интерстиция=2). Вопрос об ИСТ не поднимался. За период дальнейшего наблюдения у нефролога не зарегистрированы обострения МПГН. В общем анализе мочи сохранялась микропротеинурия до 0,3 г/л и микрогематурия до 10-15-25 эритроцитов в п/зрения; серомукоид=0,2 усл.ед. и фибриноген=3,7 г/л. Креатинин на момент последнего осмотра = 91 мкм/л и КФ = 75 мл/мин – через 13 лет от начала заболевания. На основании данного примера еще раз прослеживается четкая связь между клиническими, лабораторными и морфологическими признаками – протеинурия до 0,3 г/л, микрогематурия до 25 эритроцитов в поле зрения, серомукоид \leq 0,2 усл.ед., фибриноген $<$ 4,0 г/л, IgA \leq 2,5 г/л являются показанием для дальнейшего наблюдения у нефролога и симптоматической терапии. При усилении ИМС – повторить обследование уровня острофазовых белков и иммуноглобулинов.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОЧЕЧНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ

4.1. Характеристика больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом.

Для исследования влияния ИСТ на почечную выживаемость мы сравнили течение МПГН при воздействии значимых факторов прогрессирования МПГН у больных, получавших и не получавших ИСТ.

ИСТ получали 23 пациента. Монотерапию глюкокортикоидами получили 2 пациента, монотерапию ЦФ - 6 пациентов и комбинированную терапию глюкокортикоидами и ЦФ – 15 больных. Все пациенты получали ИСТ с длительностью наблюдения после нефробиопсии не менее 2 лет. Из исследования были исключены больные, у которых исходно сниженная КФ не восстановилась в процессе лечения. Группы сравнения были представлены больными без ИСТ, которые наблюдались после нефробиопсии не менее 2 лет. При изучении влияния ИСТ при воздействии отдельных факторов прогрессирования заболевания группы сравнения формировались с учетом поставленных задач.

4.2. Факторы, влияющие на функциональное состояние почек у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом

Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ и без лечения, с различным уровнем протеинурии

Мы сравнили течение заболевания у пациентов, получавших ИСТ (n=21) и у больных с уровнем протеинурии в общем анализе мочи до 0,4 г/л (n=38) и 0,5 г/л и выше (n=24). Все рассматриваемые группы были сопоставимы между собой по длительности наблюдения после нефробиопсии (таблица 4.1). По вы-

раженности протеинурии больные, получавшие ИСТ и пациенты с протеинурией 0,5 г/л и более не отличались между собой (соответственно $1,66 \pm 0,31$ и $1,37 \pm 0,02$ г/л), однако в обеих группах протеинурия была достоверно выше, чем у пациентов с протеинурией до 0,4 г/л ($0,13 \pm 0,02$).

На момент нефробиопсии КФ была самой низкой у пациентов, получавших ИСТ ($86,1 \pm 6,4$ мл/мин), достоверно отличаясь от КФ у пациентов с уровнем протеинурии менее 0,4 г/л ($105,9 \pm 5,2$). В процессе наблюдения у пациентов без ИСТ отмечено снижение КФ в обеих группах, а у больных, получавших ИСТ, имело место некоторое улучшение функции почек, при этом уровень КФ перестал отличаться от КФ в первой контрольной группе.

Таблица 4.1.

Длительность наблюдения, функция почек, выраженность протеинурии у леченных и нелеченных больных с различной выраженностью протеинурии

Группы	n	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Среднее значение протеинурии (г/л)
1. Без лечения с уровнем протеинурии $\leq 0,4$ г/л	38	105,9 $\pm 5,2$	99,4 4,1 \pm	6,6 $\pm 0,5$	0,13 $\pm 0,02$
2. Без лечения с уровнем протеинурии $> 0,4$ г/л	24	91,5 $\pm 4,4$	80,3 $\pm 5,9$	7,6 $\pm 0,6$	1,37 $\pm 0,02$
3. Получавшие ИСТ	21	86,1 $\pm 6,4$	92,8 $\pm 5,3$	8,1 $\pm 0,8$	1,66 $\pm 0,31$
P_{1-2}		0,058	0,008	0,227	0,000
P_{1-3}		0,023	0,332	0,104	0,000
P_{2-3}		0,481	0,130	0,588	0,395

Для уточнения влияния ИСТ на течение ХГН при различном уровне протеинурии сравнили почечную выживаемость у больных, не получавших лечения, с уровнем протеинурии $\leq 0,4$ г/л ($n=38$) и в группе больных, получавших ИСТ ($n=21$). Законченным считали наблюдение при снижении КФ до 65 мл/мин. В сроки 5, 7 10 и 14 лет в группе больных, не получавших лечение, КФ выше 65 мл/мин была соответственно у $96,6 \pm 3,4\%$, $91,7 \pm 5,7\%$, $71,3 \pm 13,5\%$ и 0% пациентов (рис. 4.1).

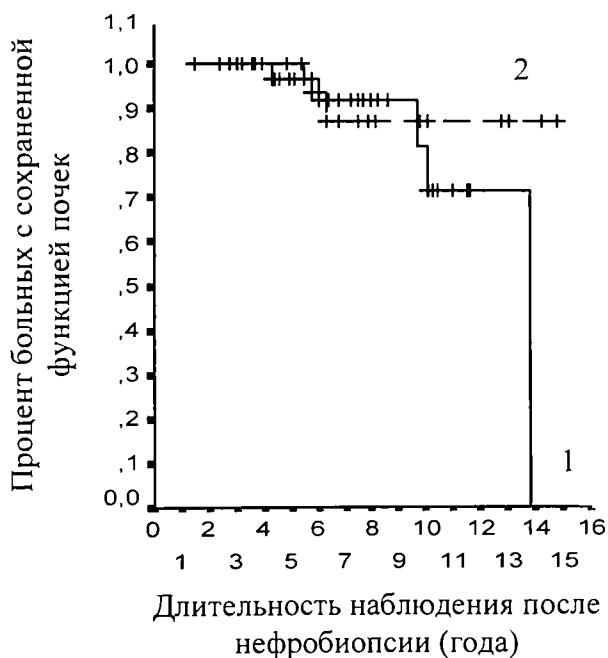


Рис.4.1. Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ, и у нелеченных больных с уровнем протеинурии $\leq 0,4$ г/л

1-больные без лечения ($n=38$); 2 –больные с ИСТ ($n=21$);

+ -незавершенные наблюдения; $p=0,314$

У больных, получавших ИСТ, в эти сроки функция почек была сохранена соответственно в 100%, $87,1 \pm 8,6\%$, $87,1 \pm 8,6\%$ и $87,1 \pm 8,6\%$ наблюдений. Хотя достоверного различия между сравниваемыми группами не было получено ($p=0,314$), обращал на себя внимание факт, что через 10 лет после нефробиопсии почечная выживаемость была выше у больных, получавших ИСТ, при этом КФ изначально была достоверно ниже в этой группе (таблица 4.1).

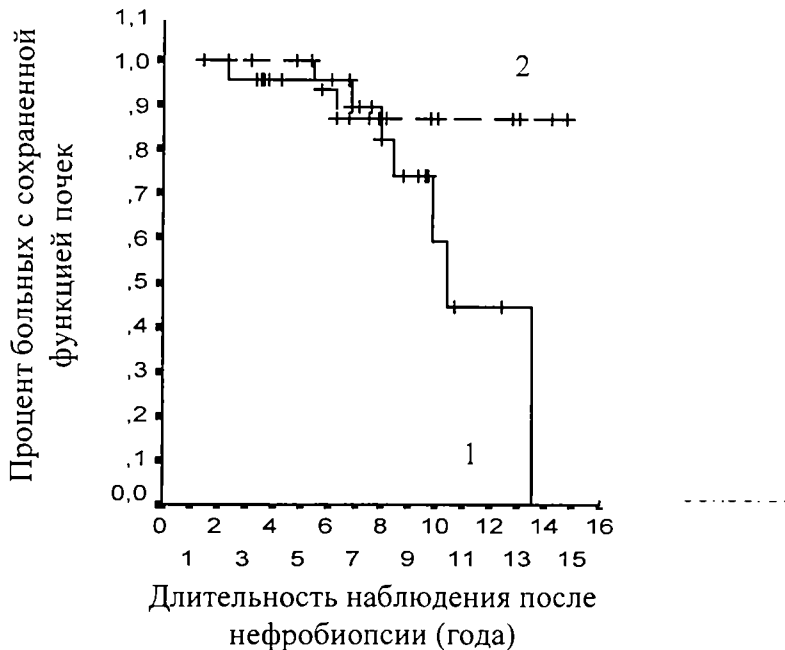


Рис.4.2. Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ, и у нелеченных больных с уровнем протеинурии $\geq 0,5$ г/л

1-больные без лечения ($n=24$); 2 –больные с ИСТ ($n=21$);

+ -незавершенные наблюдения; $p=0,088$

При наблюдении 6,5 и более лет у больных без лечения ($n=17$) и с лечением ($n=12$) $p=0,008$

У пациентов с уровнем протеинурии 0,5 г/л и выше ($n=26$) почечная выживаемость была хуже по сравнению с больными, получавшими лечение

($n=21$). В сроки 5, 7 10 и 14 лет функция почек была сохранена соответственно у $95,8 \pm 4,1\%$, $89,8 \pm 6,9\%$, $44,5 \pm 17,7\%$ и 0% пациентов (рис. 4.2), в то время как у леченных больных – соответственно у 100% , $87,1 \pm 8,6\%$, $87,1 \pm 8,6\%$ и $87,1 \pm 8,6\%$ ($p=0,088$). Обращал на себя внимание факт, что достоверные различия в почечной выживаемости в сравниваемых группах начались после 6,5 лет наблюдения ($p=0,008$).

Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ и без лечения, с различным уровнем гематурии

Для оценки влияния лечения на течение МПГН с ИМС у больных с различной выраженностью гематурии мы сравнили почечную выживаемость у пациентов, не получавших лечение с гематурией ≤ 19 эритроцитов в поле зрения ($n=34$) и 20 и более эритроцитов в поле зрения ($n=29$) с группой больных, получавших ИСТ и имевших 20 и более эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи ($n=19$). Все пациенты наблюдались после нефробиопсии 2 года и более.

Больные, получавшие ИСТ и в контрольных группах не отличались между собой по длительности наблюдения, функции почек на момент проведения нефробиопсии. Уровень гематурии в группе пациентов, получавших ИСТ не отличался от таковой во второй контрольной группе и был достоверно выше по сравнению с больными 1-й контрольной группы (таблица 4.2).

Длительность наблюдения, функция почек, выраженность гематурии у леченных и нелеченных больных с различной выраженностью гематурии

Группы	n	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Количество эритроцитов в поле зрения
1. Без лечения, эритроциты ≤ 19 в п/зрения	34	105,2 $\pm 4,8$	94,3 $\pm 5,2$	6,5 $\pm 0,5$	6,6 $\pm 0,9$
2. Без лечения, эритроциты ≥ 20 в п/зрения	29	88,7 $\pm 5,4$	86,5 $\pm 5,4$	7,5 $\pm 0,6$	75,2 $\pm 9,1$
3. Получавшие ИСТ, эритроциты ≥ 20 в п/зрения	19	91,5 $\pm 7,1$	90,1 $\pm 5,5$	8,2 $\pm 0,9$	76,8 $\pm 17,4$
P_{1-3}		0,105	0,605	0,060	0,001
P_{2-3}		0,751	0,655	0,493	0,926

Данные монофакторного анализа показали, что в сроки 5, 7, 10 и 12 лет почечная выживаемость у нелеченных больных с уровнем гематурии менее 19 эритроцитов в поле зрения ($n=34$) составила соответственно $96,0 \pm 3,9\%$, $83,7 \pm 8,9\%$, $62,8 \pm 14,5\%$ и $52,3 \pm 15,4\%$ (рис. 4.3), в то время как в эти сроки пациенты, получавшие ИСТ, имели сохраненную функцию почек в 100,0%, $86,2 \pm 9,1\%$, $86,2 \pm 9,1\%$ и $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений. Хотя эти различия были не достоверны ($p=0,301$) обращало не себя внимание, что различия в почечной выживаемости начинались в сроки более 6 лет при этом различие приближалось к достоверным значениям ($p=0,074$).

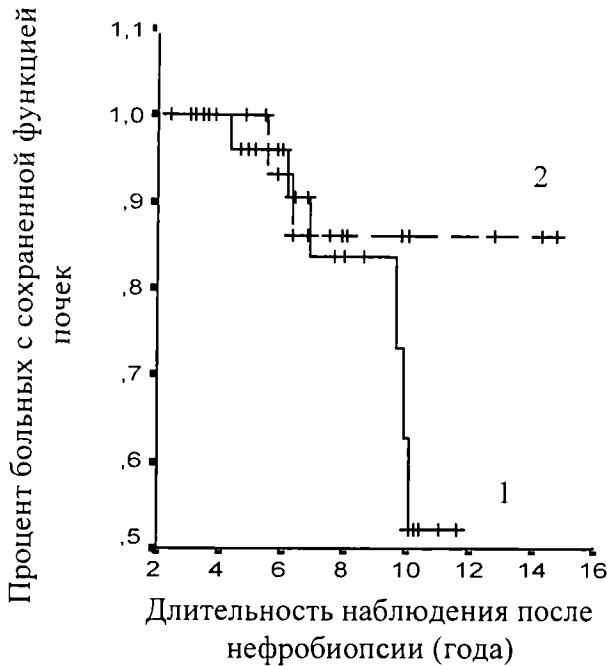


Рис.4.3. Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ, и у нелеченных больных с уровнем гематурии менее 20 эритроцитов в поле зрения

1-больные без лечения (n=34); 2 –больные с ИСТ (n=19);

+–незавершенные наблюдения; $p=0,301$

При наблюдении 6,5 и более лет у больных без лечения (n=15) и с лечением (n=11) $p=0,074$

При сравнении почечной выживаемости у больных без лечения с гематурией ≥ 20 эритроцитов в поле зрения (n=29) и у пациентов, получавших ИСТ (n=19) так же выявлено положительное влияние лечение на почечный прогноз (рис. 4.4). В сроки 5,7 10 и 12 лет у пациентов без лечения функция почек была сохранена у $91,7 \pm 5,7\%$, $84,7 \pm 8,5\%$, $64,1 \pm 14,7\%$ и $32,1 \pm 23,8\%$ больных, а в группе леченных – соответственно в $100,0\%$, $86,2 \pm 9,1\%$, $86,2 \pm 9,1\%$ и $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений ($p=0,139$), причем при наблюдении более 6 лет эта разница была достоверной ($p=0,018$).

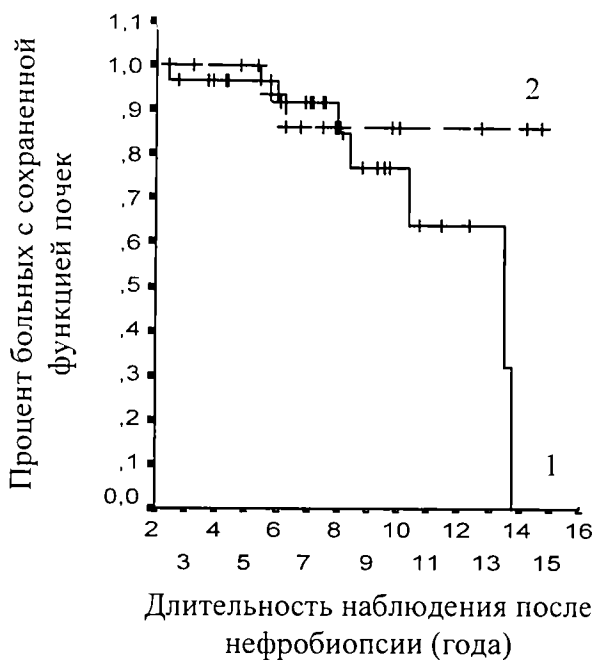


Рис.4.4. Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ, и у нелеченных больных с уровнем гематурии более 20 эритроцитов в поле зрения

1-больные без лечения (n=29); 2 –больные с ИСТ (n=19);

+ -незавершенные наблюдения; $p=0,139$

При наблюдении 6,5 и более лет у больных без лечения (n=18) и с лечением (n=11) $p=0,018$

Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ и без лечения, с различным уровнем серомукоида и фибриногена

Для уточнения влияния лечения на почечный прогноз при различном уровне серомукоида и фибриногена мы сравнили течение заболевания у больных с, получавших ИСТ и без лечения с нормальным и повышенным уровнем серомукоида и фибриногена. Данные о длительности наблюдения после прове-

дения нефробиопсии функциональном состоянии почек и уровне серомукоида и фибриногена представлены в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3.

Длительность наблюдения, функция почек, уровень серомукоида у леченных и нелеченных больных с нормальным и повышенным значением серомукоида

Группы	п	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Уровень серомукоида (усл.ед.)
1. Без лечения, серомукоид $\leq 0,200$ усл. ед.	47	101,8 $\pm 4,5$	96,3 $\pm 3,9$	6,9 $\pm 0,4$	0,177 $\pm 0,006$
2. Без лечения, серомукоид $\leq 0,200$ усл. ед.	16	92,4 $\pm 6,8$	78,1 $\pm 6,9^*$	7,8 $\pm 0,9$	0,319 $\pm 0,010$
3. Получавшие ИСТ	20	88,4 $\pm 6,3$	93,9 $\pm 5,4$	7,8 $\pm 0,8$	0,258 $\pm 0,018$
P_{1-3}		0,097	0,743	0,269	0,000
P_{2-3}		0,669	0,077	0,998	0,006

Пациенты сравниваемых групп не отличались между собой длительностью наблюдения. Только у больных, получавших ИСТ, длительность наблюдения была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем фибриногена. Скорость КФ на момент проведения нефробиопсии и последнего наблюдения не отличалась в сравниваемых группах.

Уровень серомукоида у пациентов, получавших ИСТ был достоверно выше по сравнению с группой нелеченных больных с нормальным уровнем серомукоида и достоверно ниже, чем у пациентов без лечения с повышенными значениями серомукоида. Уровень фибриногена у больных, получавших ИСТ,

был достоверно выше, чем у пациентов без лечения с нормальным уровнем фибриногена и не отличался от значений фибриногена в группе нелеченных больных с уровнем фибриногена выше 3,7 г/л.

Таблица 4.4.

Длительность наблюдения, функция почек, уровень фибриногена у леченных и нелеченных больных с нормальным и повышенным значением фибриногена

Группы	n	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Уровень фибриногена (г/л)
1. Без лечения, фибриноген < 3,7 г/л	33	105,8 ±4,8	98,1 ±3,3	6,1 ±0,5	2,96 ±0,08
2. Без лечения, фибриноген > 4,0 г/л	25	92,6 ±5,6	85,3 ±6,9	7,8 ±0,55	4,38 ±0,09
3. Получавшие ИСТ фибриноген > 3,7 г/л	17	91,9 ±7,6	91,6 ±5,4	8,7 ±0,9	4,32 ±0,19
P_{1-3}		0,115	0,281	0,007	0,000
P_{2-3}		0,938	0,513	0,389	0,751

Для сравнения почечного прогноза у больных, получавших ИСТ и пациентов без лечения с различными уровнями серомукоида и фибриногена, был проведен монофакторный анализ. В исследование включили пациентов со сроком наблюдения после нефробиопсии 2 года и более. Законченным считали наблюдение, если при последнем осмотре КФ была ≤ 65 мл/мин. Данные представлены в таблице 4.5.

У больных с нормальным уровнем серомукоида и фибриногена, не получавших ИСТ, отсутствовало различие в почечной выживаемости по сравнению

с пациентами, с повышенным уровнем серомукоида и фибриногена, которым проводилась ИСТ. Это можно было расценивать как положительное влияние патогенетической терапии на почечный прогноз.

Таблица 4.5

Почечная выживаемость у леченных и нелеченных больных ХГН с ИМС с различным уровнем серомукоида и фибриногена по данным монофакторного анализа

Фактор	Различие	P
1. Почечная выживаемость у больных лечением (n=20) и без лечения с уровнем серомукоида $\leq 0,200$ усл. Ед. (n=47)	Отсутствовало	0,783
2. Почечная выживаемость у больных лечением (n=20) и без лечения с уровнем серомукоида $> 0,200$ усл. Ед (n=16).	Имеется	0,039
3. Почечная выживаемость у больных с лечением с уровнем фибриногена $> 3,7$ г/л (n=17) и у больных без лечения с уровнем фибриногена $< 3,7$ г/л (n=33)	Отсутствовало	0,677
4. Почечная выживаемость у больных с лечением с уровнем фибриногена $> 3,7$ г/л (n=17) и у больных без лечения с уровнем фибриногена $> 3,7$ г/л (n=25)	Имеется	0,034

У пациентов с повышенным уровнем серомукоида (n=16) почечная выживаемость была достоверно хуже (рис. 4.5), чем у больных получавших ИСТ (n=20).

Так в сроки 5, 7, 10 и 14 лет у больных, получавших ИСТ, функция почек была сохранена в 100%, $86,2 \pm 9,1\%$, $86,2 \pm 9,1\%$, $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений, в то время как у пациентов без лечения с уровнем серомукоида $> 0,200$ усл. ед. в эти сроки нормальная КФ имела место в $86,5 \pm 8,9\%$, $76,9 \pm 12,0\%$, $46,2 \pm 18,3$ и 0% наблюдений (p=0,039).

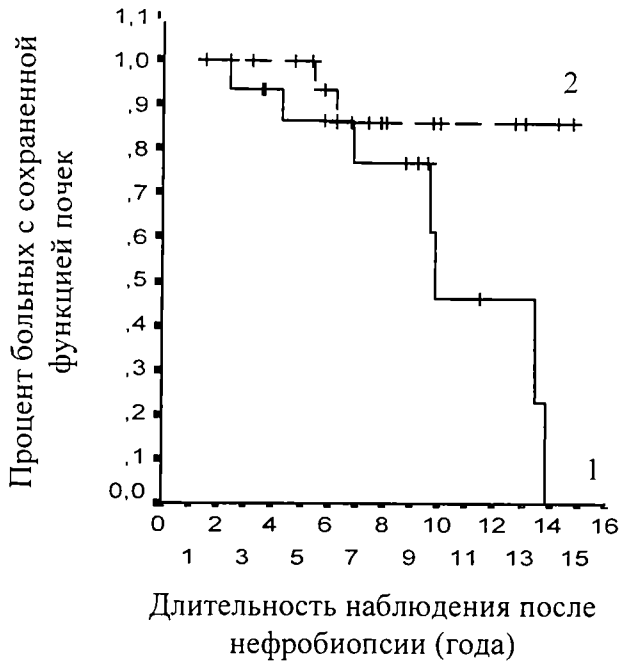


Рис 4.5. Почечная выживаемость у больных МПГН с ИМС, получавших ИСТ и без лечения с повышенным уровнем серомукоида

1 – без лечения (n=16); 2 – с лечением (n=20);

+ - незаконченные наблюдения; p=0,039

Положительное влияние на почечный прогноз оказывала ИСТ и у больных с повышенным уровнем фибриногена (рис. 4.6).

Так почечная выживаемость в сроки 5, 7, 10 и 14 лет у больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, не получавших ИСТ (n=25), была соответственно $96,0 \pm 3,9\%$, $90,4 \pm 6,6\%$, $54,9 \pm 15,1\%$ и 0% , в то время как у больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, получавших ИСТ (n=17), соответственно 100% , $92,3 \pm 7,4\%$, $92,3 \pm 7,4\%$ и $92,3 \pm 7,4\%$ (p=0,034).

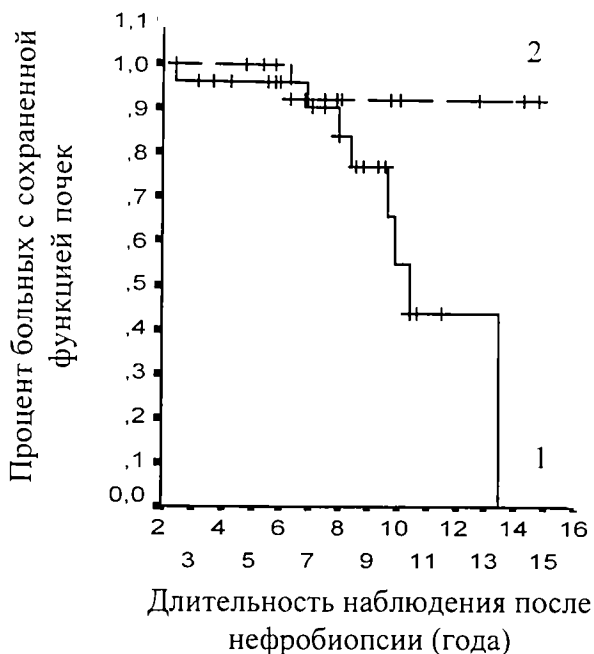


Рис.4.6. Почечная выживаемость у больных МПГН с ИМС, получавших ИСТ и без лечения с повышенным уровнем фибриногена

1- без лечения с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л (n=25);

2 – с лечением с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л (n=17);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,034$

Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ и без лечения, с различной степенью гистологической активности

Для оценки влияния ИСТ на течение МПГН с ИМС при различной выраженности гистологической активности мы сравнили течение заболевания в группах больных без лечения с уровнем общего ИГА до 20 баллов и ≥ 21 балла, а также у пациентов, получавших ИСТ. Данные представлены в таблице 4.6

Длительность наблюдения, функция почек, уровень индекса общей гистологической активности у леченных и нелеченных больных

Группы	п	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Общий ИГА (баллы)
1. Без лечения, общий ИГА до 20 баллов	26	108,4 ±5,5	95,4 ±4,9	7,1 ±0,5	13,9 ±0,6
2. Без лечения, общий ИГА ≥21 балла	35	62,2 ±4,7	90,9 ±5,0	6,9 ±0,6	30,2 ±1,4
3. Получавшие ИСТ	19	92,2 ±6,9	94,2 ±5,2	8,6 ±0,9	26,0 ±1,9
P_{1-3}		0,071	0,877	0,121	0,000
P_{2-3}		0,993	0,669	0,095	0,078

Больные, получавшие ИСТ, достоверно не отличались от нелеченных пациентов с уровнем общего ИГА ≤ 20 баллов и ≥ 21 балла по длительности диспансерного наблюдения после нефробиопсии и значениям клубочковой фильтрации. Значение общего ИГА в группе больных, получавших ИСТ, был достоверно выше, чем у больных без лечения с общим ИГА ≤ 20 баллов и не отличался от такового в группе с общим ИГА ≥ 21 балла.

Почечную выживаемость в исследуемых группах сравнили при помощи монофакторного анализа. Законченным считали наблюдение при снижении КФ до 65 мл/мин. У пациентов, получавших ИСТ (n=19) почечный прогноз был достоверно лучше, чем у нелеченных больных с уровнем общего ИГА ≥ 21 балла (n=35). Так в сроки 5, 8, 10 и 14 лет функция почек была сохранена у пациен-

тов, получавших ИСТ, в 100%, $92,9 \pm 6,9\%$, $92,9 \pm 6,9\%$ и $92,9 \pm 6,9\%$ наблюдений (рис.4.7), в то время как у больных, не получавших ИСТ, - соответственно в $93,3 \pm 4,7\%$, $87,0 \pm 7,4\%$, $76,2 \pm 12,1\%$ и 0% случаев ($p=0,040$).

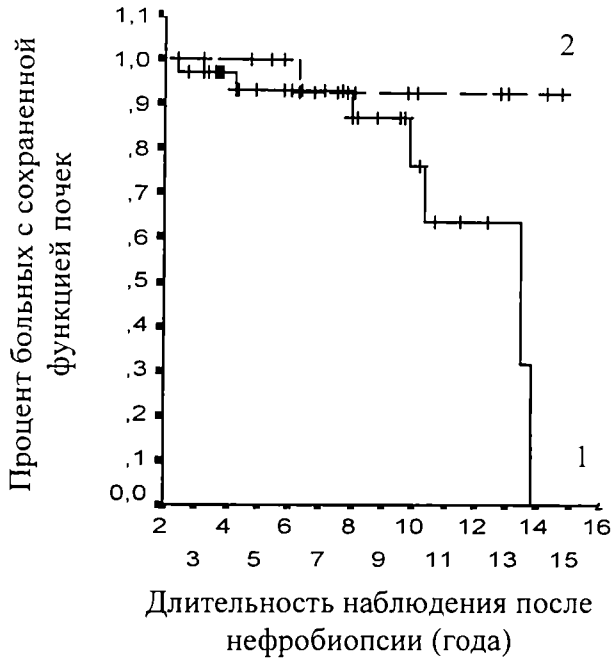


Рис.4.7. Почечная выживаемость у леченных больных и не получавших ИСТ с уровнем общего ИГА ≥ 21 балла.

1 - без лечения с уровнем ИГА ≥ 21 балла (n=35);

2 — с лечением (n=19);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,040$

У пациентов с уровнем общего ИГА ≤ 20 баллов, почечная выживаемость также была хуже, чем у леченных больных, однако достоверное различие в почечном прогнозе появилось после 6,5 лет наблюдения (рис. 4.8).

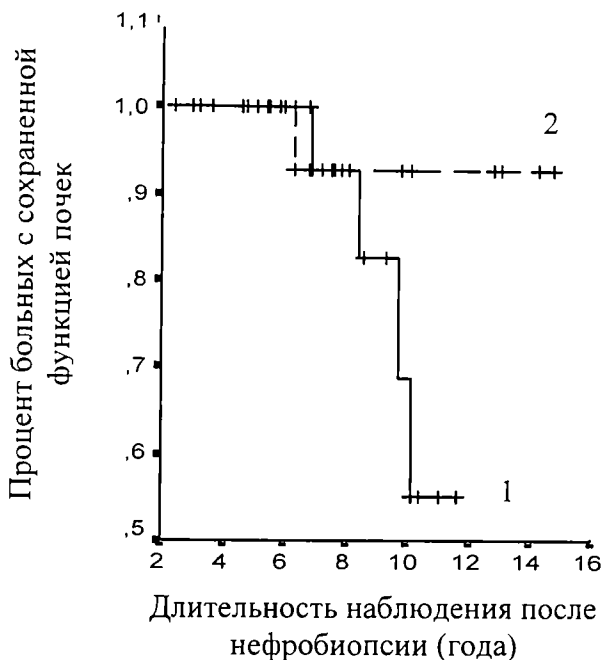


Рис.4.8. Почечная выживаемость у леченных больных и не получавших ИСТ с уровнем общего ИГА \leq 20 баллов.

1 - без лечения с уровнем ИГА \leq 20 баллов (n=26);

2 — с лечением (n=19);

+ - незаконченные наблюдения; p=0,183

При наблюдении \geq 6,5 лет (n₁=17); (n₂=12); p=0,041

Так в сроки 5, 8, 10 и 14 лет функция почек была сохранена у пациентов, получавших ИСТ (n=19), в 100%, 92,9 \pm 6,9%, 92,9 \pm 6,9% и 92,9 \pm 6,9% наблюдений (рис.4.8), в то время как у больных, не получавших ИСТ (n=26), - соответственно в 100%, 82,4 \pm 11,5%, 68,8 \pm 15,8% и 55,0 \pm 17,6% случаев (p=0,183). Отсутствие достоверного различия между группами, по-видимому, отсутствовало из-за того, что течение заболевания в первые 6,5 лет после нефробиопсии было одинаково в сравниваемых группах. Однако через 6,5 лет прогноз у леченных

больных (n=12) был достоверно лучше, чем у пациентов, не получавших ИСТ (n=17).

Почечная выживаемость у больных, получавших ИСТ и без лечения, с различной степенью выраженности почечного склероза

Таблица 4.7

Длительность наблюдения, функция почек, уровень индекса общего индекса склероза у леченных и нелеченных больных

Группы	n	КФ на момент биопсии (мл/мин)	КФ при последнем осмотре (мл/мин)	Длительность наблюдения после биопсии (лет)	Общий ИС (баллы)
1. Без лечения, общий ИС 1-7 баллов	45	106,0 ±3,9	99,1 ±3,5	6,9 ±0,4	3,1 ±0,2
2. Без лечения, общий ИС ≥8 баллов	15	81,7 ±6,4	76,6 ±8,4	6,6 ±0,7	14,0 ±1,5
3. Получавшие ИСТ	19	92,2 ±6,9	94,2 ±5,1	8,6 ±0,9	12,3 ±1,6
P_{1-3}		0,073	0,445	0,065	0,000
P_{2-3}		0,290	0,072	0,107	0,434

Для оценки влияния ИСТ на почечный прогноз у больных, с различной выраженностью нефросклероза, сравнили течение заболевания в группах пациентов, не получавших ИСТ с общим ИС до 8 баллов и ≥8 баллов и больных, получавших ИСТ. Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 4.7.

Сравниваемые группы достоверно не отличались по длительности наблюдения и уровню КФ на момент проведения нефробиопсии. У пациентов, получавших ИСТ, средние значения общего ИС были достоверно выше, чем у

больных 1-й группы (с ИС до 7 баллов) и не отличались от таковых во 2-й группе (с ИС ≥ 8 баллов).

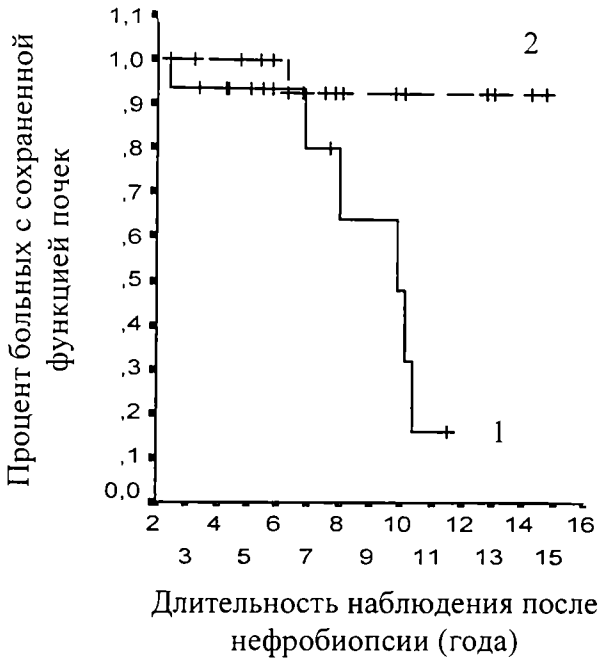


Рис.4.9. Почечная выживаемость у леченных больных и не получавших ИСТ с уровнем общего ИС ≥ 8 баллов.

1 - без лечения с уровнем ИС ≥ 8 баллов (n=15);

2 — с лечением (n=19);

+ - незаконченные наблюдения; $p=0,006$

Данные монофакторного анализа показали, что у пациентов, получавших ИСТ (n=19), почечный прогноз был достоверно лучше, чем у больных с общим ИС ≥ 8 баллов (n=15) ($p=0,006$) и не отличался от почечной выживаемости у больных с ИС 1-7 баллов (n=45) ($p=0,245$).

Так в сроки 5, 7, 10 и 12 лет у больных, получавших ИСТ, функция почек была сохранена в 100%, $92,7 \pm 6,9\%$, $92,7 \pm 6,9\%$ и $92,7 \pm 6,9\%$ случаев, в то время как у нелеченных пациентов с ИС ≥ 8 баллов в эти сроки нормальная КФ на-

блюдалась соответственно у $93,3\pm 6,4\%$, $80,0\pm 13,5\%$, $32,0\pm 18,3$ и $16,0\pm 14,5\%$ больных (рис. 4.9).

Влияние ИСТ на почечную выживаемость по данным многофакторного анализа

Поскольку возможна взаимосвязь факторов, влияющих на прогноз, для уточнения значимости влияния фактора ИСТ на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС и подтверждения ее самостоятельного значения на прогноз был проведен многофакторный анализ почечной выживаемости с помощью регрессионной модели Сох'а. Было сформировано несколько многофакторных моделей, в каждую из которых включили фактор лечения.

В первую модель (клинико-лабораторную) включили такие факторы как лечение, уровень протеинурии, гематурии, серомукоида и фибриногена. Вторая модель (клинико-иммунологическую) учитывала факторы лечения, уровень IgA, IgM, IgG и титр комплемента. Третья и четвертая модели были клинико-морфологические. В третью модель включили такие факторы как лечение, общий индекс гистологической активности и общий индекс склероза, поскольку общий индекс гистологической активности включал в себя гистологическую активность клубочков и интерстиция, а общий индекс склероза – выраженность склеротических процессов в клубочках и интерстиции. В четвертой модели отдельно рассмотрели влияние гистологической активности в клубочках и интерстиции и процессов склероза в клубочках и интерстиции и фактора лечения на почечную выживаемость. Полученные данные представлены в таблице 4.8.

Первая модель ($p_{\text{модели}}=0,018$) подтвердила самостоятельное отрицательное влияние на почечную выживаемость высокого уровня протеинурии, гематурии, серомукоида и независимого положительного влияния на почечный прогноз ИСТ.

В конечную структуру второй модели также вошла ИСТ, однако $p_{\text{модели}}=0,064$.

Третья модель ($p_{\text{модели}}=0,013$) вновь подтвердила положительное влияние ИСТ на течение МПГН с ИМС и отрицательное влияние на почечный прогноз

высокой гистологической активности и выраженных склеротических процессов в ткани почки.

Четвертая модель ($p_{\text{модели}}=0,004$) также подтвердила значимость ИСТ, и выявила, что наиболее важное отрицательное влияние на почечный прогноз оказывают гистологическая активность в клубочках и склеротические процессы в интерстиции.

**Регрессионные модели, предсказывающие почечную выживаемость у
больных МПГН с ИМС**

Модель	N	Прогностические факторы	P Фактора	Влияние фактора	P модели
Модель 1	44	ИСТ	0,011	Влияет	0,018
		Выраженность гематурии	0,047	влияет	
		Выраженность протеинурии	0,008	Влияет	
		Уровень серомукоида	0,036	Влияет	
		Уровень фибриногена	Не вошел в модель	не влияет	
Модель 2	44	Титр комплемента	Не вошли в модель	Не влияют	0,064
		IgA			
		IgG			
		IgM	0,073	Влияет	
		ИСТ	0,055	Влияет	
Модель 3	44	ИСТ	0,039	Влияет	0,013
		Общий ИГА	0,029	Влияет	
		Общий ИС	0,030	влияет	
Модель 4	44	ИСТ	0,043	Влияет	0,004
		ИГА клубочков	0,013	Влияет	
		ИГА интерстиция	Не вошел в модель	Не влияет	
		ИС клубочков		Не влияет	
		ИС интерстиция	0,007	Влияет	

ИСТ- иммуносупрессивная терапия; Ig-иммуноглобулин; ИГА-индекс гистологической активности; ИС-индекс склероза

4.3. Циклофосфамид и сократительная функция сердца

Одна из причин скептического отношения к ИСТ при МПГН с ИМС – это побочные токсические эффекты. Известны инфекционные осложнения (вирусные, бактериальные инфекции), воздействие на желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота) и печень (гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз). Воздействие на сердечно-сосудистую систему при применении ЦФ не описано, хотя кардиотоксичность – нечастое, но потенциально серьезное осложнение высокодозовой химиотерапии [47].

Для уточнения влияния ЦФ на сократительную способность сердца в динамике проведено исследование УО, МОК, СИ и ФВ у 21 пациента (57 исследований) с ХГН, получавших ЦФ. 12 женщин и 9 мужчин в возрасте на момент начала заболевания от 8 до 48 лет ($23,5 \pm 10,5$). В зависимости от исходной НДЦФ были объединены в 3 группы: менее 100 мг/кг ($55,2 \pm 5,5$), 100-199 мг/кг ($131,5 \pm 7,8$) и ≥ 200 мг/кг ($308,1 \pm 16,0$). УО, МОК, СИ и ФВ определяли исходно, через 24 часа и через 2 - 4 недели после введения ЦФ. Воздействие ЦФ на сократительную функцию сердца оценивали либо после внутривенного ежедневного введения (НДЦФ= $15,8 \pm 1,7$ ($9,2-30,8$) мг/кг массы; $n=14$), либо после внутривенных «пульсов» ЦФ $8,9-13,7$ мг/кг массы ($12,0 \pm 0,4$; $n=43$).

Полученные данные представлены в таблицах 4.9 - 4.10. Различий в исходных показателях между 1, 2 и 3 группами получено не было. Введение ЦФ не влияло на сократительную способность сердца. Так, у всех 21 больного и отдельно в каждой группе исходно, через 24 часа и через 2 - 4 недели после введения ЦФ УО, МОК, ФВ и СИ достоверно не изменились.

Для сравнения влияния различных протоколов лечения ЦФ на сократительную способность сердца были сопоставлены значения УО, МОК, ФВ и СИ в группах больных, получавших ЦФ внутривенно ежедневно (9 пациентов, 13 исследований) и в виде внутривенной «пульс-терапии» (12 пациентов, 43 ис-

следования). Полученные данные представлены в таблицах 4.11 и 4.12. В сравниваемых группах отсутствовало различие в сопоставляемых показателях как исходно, так и после введения ЦФ. Таким образом, не было выявлено достоверного токсического действия ЦФ на сократительную функцию сердца.

Таблица 4.9

Ударный и минутный объема крови у больных с различной накопленной дозы циклофосфида исходно и после введения циклофосфида

Группы	N	Ударный объем (мл)					Минутный объем крови (л/мин)				
		УО ₁	УО ₂	P ₁₋₂	УО ₃	P ₁₋₃	МОК ₁	МОК ₂	P ₁₋₂	МОК ₃	P ₁₋₃
1. НДЦФ ≤ 99 мг/кг	32	53,0 ±4,1	51,4 ±4,1	0,526	49,4 ±3,9	0,117	3,89 ±0,26	3,90 ±0,55	0,937	3,64 ±0,30	0,244
2. НДЦФ 100-199 мг/кг	15	61,3 ±8,5	56,0 ±8,2	0,108	54,2 ±15,9	0,353	4,36 ±0,56	3,90 ±0,55	0,068	4,27 ±0,80	0,826
3. НДЦФ ≥ 200 мг/кг	10	61,3 ±9,8	60,9 ±6,9	0,953	62,8 ±16,5	0,841	4,14 ±0,66	4,57 ±0,52	0,372	4,51 ±1,21	0,549
Все исследования	57	56,5 ±3,5	54,1 ±3,3	0,246	54,7 ±4,9	0,350	4,05 ±0,23	4,01 ±0,24	0,766	3,91 ±0,31	0,417
P ₁₋₂		0,358	0,576		0,668		0,469	0,996		0,554	
P ₁₋₃		0,408	0,275		0,250		0,762	0,301		0,426	
P ₂₋₃		0,997	0,679		0,729		0,811	0,416		0,480	

УО₁-исходный ударный объем; УО₂-ударный объем через 24 часа после введения ЦФ; УО₃-ударный объем через 2-4 недели; МОК₁-исходный минутный объем крови; МОК₂-минутный объем крови через 24 часа после введения ЦФ; МОК₃ – минутный объем крови через 2-4 недели

Таблица 4.10

Сердечный индекс и фракция выброса у больных с различной НДЦФ исходно и после введения ЦФ

Группы	N	Сердечный индекс (л/мин/м ²)					Фракция выброса (%)				
		СИ ₁	СИ ₂	P ₁₋₂	СИ ₃	P ₁₋₃	ФВ ₁	ФВ ₂	P ₁₋₂	ФВ ₃	P ₁₋₃
1. НДЦФ ≤ 99 мг/кг	32	2,23 ±0,16	2,18 ±0,19	0,646	2,08 ±0,21	0,08	70,6 ±0,6	70,2 ±0,6	0,498	70,2 ±0,7	0,442
2. НДЦФ 100-199 мг/кг	15	2,34 ±0,32	2,08 ±0,29	0,081	2,32 ±0,48	0,920	71,3 ±0,8	70,8 ±0,9	0,205	72,4 ±1,1	0,411
3. НДЦФ ≥ 200 мг/кг	10	2,30 ±0,38	2,51 ±0,28	0,49	2,42 ±0,70	0,562	69,6 ±0,8	71,4 ±0,9	0,228	70,1 ±1,4	0,769
Все	57	2,27 ±0,14	2,21 ±0,14	0,467	2,18 ±0,19	0,193	70,7 ±0,4	70,5 ±0,4	0,771	70,6 ±0,5	0,951
P ₁₋₂		0,768	0,770		0,509		0,447	0,548		0,166	
P ₁₋₃		0,869	0,408		0,549		0,612	0,281		0,99	
P ₂₋₃		0,944	0,325		0,448		0,249	0,628		0,272	

СИ₁- исходный сердечный индекс; СИ₂- сердечный индекс через 24 часа после введения ЦФ; СИ₃- сердечный индекс через 2-4 недели; ФВ₁ – исходная фракция выброса; ФВ₂ – фракция выброса через 24 часа после введения ЦФ; ФВ₃ - фракция выброса через 2-4 недели

Таблица 4.11

Ударный и минутный объем крови при различных протоколах назначения циклофосфида

Группы	N	Ударный объем (мл)					Минутный объем крови (л/мин)				
		УО ₁	УО ₂	P ₁₋₂	УО ₃	P ₁₋₃	МОК ₁	МОК ₂	P ₁₋₂	МОК ₃	P ₁₋₃
1. Ежедневное в/в введение ЦФ	13	62,2 ±7,7	58,6 ±6,3	0,415	54,8 ±6,5	0,136	4,45 ±0,41	4,41 ±0,36	0,861	3,67 0,39	0,180
2. «Пuls-терапия» ЦФ	43	54,7 ±4,0	52,7 ±3,9	0,397	50,5 ±5,3	0,604	3,93 ±0,28	3,89 ±0,27	0,810	4,01 0,38	0,595
P ₁₋₂		0,347	0,458		0,705		0,311	0,358		0,639	

УО₁-исходный ударный объем; УО₂-ударный объем через 24 часа после введения ЦФ; УО₃-ударный объем через 2-4 недели; МОК₁-исходный минутный объем крови; МОК₂-минутный объем крови через 24 часа после введения ЦФ;

МОК₃ – минутный объем крови через 2-4 недели

Таблица 4.12

Сердечный индекс и фракция выброса при различных протоколах назначения циклофосаида

Группы	N	Сердечный индекс (л/мин/м ²)					Фракция выброса (%)				
		СИ ₁	СИ ₂	P ₁₋₂	СИ ₃	P ₁₋₃	ФВ ₁	ФВ ₂	P ₁₋₂	ФВ ₃	P ₁₋₃
1.Ежедневное в/в введение ЦФ	13	2,46 ±0,21	2,40 ±0,19	0,705	2,09 ±0,22	0,188	72,0 ±0,4	70,7 ±0,6	0,062	71,6 ±0,8	0,501
2.«Пульс- терапия» ЦФ	43	2,21 ±0,17	2,15 ±0,18	0,542	2,19 ±0,23	0,845	70,2 ±0,5	70,5 ±0,5	0,653	70,1 0,7	0,742
P		0,391	0,457		0,735		0,051	0,831		0,288	

СИ₁- исходный сердечный индекс; СИ₂- сердечный индекс через 24 часа после введения ЦФ; СИ₃- сердечный индекс через 2-4 недели; ФВ₁ – исходная фракция выброса; ФВ₂ – фракция выброса через 24 часа после введения ЦФ; ФВ₃ - фракция выброса через 2-4 недели

4.4. Резюме

Полученные данные выявили положительное влияние ИСТ на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС. Терапия глюкокортикоидами и ЦФ корректировала отрицательное действие практически всех предикторов прогрессирования нефросклероза (протеинурии более 0,5 г/л, гематурии более 20 эритроцитов в поле зрения, повышенного уровня серомукоида и фибриногена, гистологических проявлений активности ХГН и нефросклероза) и достоверно предупреждала развитие ХГН. Особенностью действия ИСТ на почечный прогноз являлось то, что положительный эффект от терапии проявлялся через 8-10 лет, что коррелировало с особенностью действия факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, которые также ухудшали почечный прогноз через 8-10 лет.

Изучение влияния ЦФ на насосную функцию миокарда не выявило кардиотоксический эффект ЦФ: у пациентов с различными накопленными дозами препарата (в том числе и более 200 мг/кг) отсутствовало различие в таких показателях, как УО, МОК, СИ и ФВ как исходно, так и после введения ЦФ.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что активность воспалительного процесса у больных МПГН с ИМС является неблагоприятным прогностическим фактором. Наличие у больных даже умеренных клинико-лабораторных признаков активности ХГН требует проведения нефробиопсии и при морфологическом подтверждении активности ХГН назначения им иммуносупрессивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ естественного течения МПГН с ИМС у 89 пациентов показал, что у 10 (11,2%) из них через $15,10 \pm 2,08$ лет развилась почечная недостаточность. Был выявлен ряд факторов, достоверно ухудшавших прогноз больных МПГН с ИМС.

Установлено достоверное влияние возраста в начале заболевания на почечный прогноз (данные монофакторного анализа): у пациентов с началом МПГН с ИМС до 18 лет в течение всего периода наблюдения (в отдельных случаях до 34 лет) функция почек была сохранена, в то время как в старших возрастных группах процент больных с сохраненной функцией почек через 25 лет составлял 23-24%. Полученные результаты соответствует данным Е.М.Шилова, с соавт., 2001, 2002 [25;26], которые также считают, что позднее начало МПГН (после 40 лет) имеет неблагоприятный прогноз. Причина этого недостаточно ясна. Одной из возможных причин может быть то, что в молодом возрасте почки находятся в лучшем функциональном состоянии. Возможное объяснение этому содержится в экспериментальных данных, которые показали, что старение и длительное повышение АД крови являются факторами риска, связанными с изменениями гемодинамики в почечных артериях и почечных сосудах [35].

Как и следовало ожидать активность заболевания оказывала негативный эффект на почечную выживаемость у пациентов с МПГН с ИМС. В тех случаях, когда клинически не было диагностировано обострений по данным монофакторного анализа ($p=0,017$), почечная выживаемость была достоверно лучше и в течение 20 лет оставалась сохраненной у всех больных, а через 30 лет была нормальной в $66,7 \pm 27,2\%$ наблюдений, в то время как при наличии обострений в анамнезе почечная выживаемость через 20-30 лет составляла $44,2 \pm 17,5\%$.

Особое значение на почечную выживаемость оказывала выраженность протеинурии при обострении. В настоящее время многочисленные исследования показали, что массивная протеинурия оказывает токсическое действие на

канальцевый эпителий, снижает почечную выживаемость [45;140] и рассматривается как самостоятельный фактор прогрессирования ХГН [6]. Однако протеинурия менее 3 г/л и тем более менее 1,0 г/л не рассматривается как важный фактор прогрессирования заболевания.

Данные нашего исследования показали, что минимальная протеинурия (<1,0 г/л) при естественном течении МНГН с ИМС оказывает негативное влияние на почечный прогноз. По данным монофакторного ($p=0,022$) анализа у больных с уровнем протеинурии $\leq 0,4$ г/л 20 и 25 летняя почечная выживаемость была сохранена в $85,6\pm 10,6\%$ и $68,5\pm 17,5\%$ случаев, в то время как у больных с уровнем протеинурии $\geq 0,5$ г/л – лишь в $53,2\pm 12,5\%$ и $18,3\pm 16,2\%$ наблюдений. Многофакторный анализ подтвердил независимое негативное влияние протеинурии на почечный прогноз. Наши результаты подтверждают мнение о том, что умеренная протеинурия ($>1,0$ г/л) может оказывать негативное влияние на почечный прогноз [43]. Кроме того, выявленное нами негативное влияние протеинурии $\geq 0,5$ г/л на почечную выживаемость отвечает на вопрос о необходимости изучения влияния минимальной протеинурии на почечный прогноз [116] и позволяет пересмотреть отношение к умеренной и минимальной протеинурии и утверждать, что минимальная протеинурия $\geq 0,5$ г/л негативно сказывается на почечной выживаемости.

О влиянии гематурии на почечную выживаемость высказываются противоречивые суждения. Одни авторы считают, что у больных с эпизодами макрогематурии ХГН протекает даже более благоприятно [78;112], а другие указывают на ухудшение прогноза при выраженной гематурии [25;26;34]. В нашем исследовании гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом при ХГН с ИМС. Данные монофакторного анализа показали, что при уровне гематурии ≤ 50 эритроцитов в поле зрения почечная выживаемость через 15 и 20 лет составила $89,9\pm 7,3\%$, $78,7\pm 12,2\%$, в то время как при эритроцитурии ≥ 51 клетки в поле зрения только $58,1\pm 19,0\%$ и 0%

($p=0,001$). Уровень гематурии как независимый фактор вошел и в окончательный вариант регрессионной модели Соx'a, что подтверждало значимость результатов, полученных при монофакторном анализе. Полученные результаты совпадают с мнением Е.М. Шилова с соавторами, отметивших ухудшение прогноза при МПГН с гематурией более 50 эритроцитов в поле зрения [26] и D.J O'Donoghue et al., получивших ухудшение прогноза при IgM-нефропатии даже с микрогематурией [85].

Косвенным признаком активности иммунного воспаления может служить повышение в крови уровня серомукоида, фибриногена, иммуноглобулинов, снижение титра комплемента. При естественном течении МПГН с ИМС по данным монофакторного анализа мы не выявили влияния на почечный прогноз уровня комплемента и IgG. Повышение уровня серомукоида, фибриногена, IgA и IgM негативно влияли на почечную выживаемость. Особенностью влияние перечисленных факторов являлось то, что их отрицательное влияние на почечный прогноз отчетливо проявлялось после 10 лет течения заболевания.

Так у больных с нормальными значениями серомукоида ($\leq 0,200$ усл.ед.) почечная выживаемость через 10 и 22 года составила $97,1 \pm 2,9\%$ и $81,8 \pm 11,6\%$, в то время как у пациентов с уровнем серомукоида $\geq 0,210$ усл.ед. – соответственно $88,9 \pm 7,6\%$ и $64,9 \pm 15,7\%$ ($p=0,033$). Самостоятельное отрицательное влияние повышения уровня серомукоида на почечный прогноз подтвердили и данные многофакторного анализа.

У больных с нормальными значениями фибриногена ($\leq 4,0$ г/л) через 10 и 20 лет функция почек была сохранена в $96,3 \pm 3,6\%$ наблюдений, в то время как при уровне фибриногена $\geq 4,1$ г/л – соответственно в $91,1 \pm 6,2\%$ и $43,5 \pm 17,8\%$ случаев ($p=0,001$). Уровень фибриногена вошел и в окончательный вариант регрессионной модели Соx'a, что подтверждало его независимое негативное влияние на почечный прогноз.

Аналогичные данные были получены при повышении уровня IgA и IgM. Больные со значениями IgA $\leq 2,5$ г/л через 10 и 20 лет сохраняли нормальную

функцию почек в $93,8 \pm 6,1\%$ случаев, в то время как пациенты с повышенным уровнем IgA ($\text{IgA} \geq 2,6$ г/л) – только $91,9 \pm 5,6\%$ и $26,7 \pm 21,1\%$ наблюдений ($p=0,049$). Все пациенты с нормальными значениями IgM ($\leq 1,2$ г/л) в течение всего периода наблюдения (до 34 лет) сохраняли нормальную функцию почек, а у больных с повышенным уровнем IgM ($\geq 1,3$ г/л) через 10, 20 и 30 лет нормальная КФ имела место только в $93,0 \pm 4,0\%$, $67,9 \pm 11,8\%$ и $28,3 \pm 15,8\%$ наблюдений ($p=0,052$).

Информация о морфологических изменениях в почке имеет важное значение для определения прогноза у больных МПГН [25;26]. Значительное повреждение тубулоинтерстициальной ткани может отмечаться одновременно с гломерулярным и определять клиническое течение заболевания уже в его начальной фазе - в течение первых 2-х лет после диагностики [146].

Мы оценивали активность воспаления в почечной паренхиме и выраженность склеротических процессов на основании разработанных нами индекса гистологической активности и индекса склероза, оценивая их в баллах как в целом (общий ИГА, общий ИС), так и отдельно в клубочках (ИГА клубочков, ИС клубочков) и интерстиции (ИГА интерстиция, ИС интерстиция). Прослежено естественное течение МПГН с ИМС у 61 больного с продолжительностью наблюдения после нефробиопсии 2 года и более с различной выраженностью гистологической активности и склероза.

Данные монофакторного анализа показали, что при общем ИГА ≤ 15 баллов в течение 10 лет после нефробиопсии функция почек была сохранена, в то время как у больных с общим ИГА ≥ 16 баллов в сроки 6, 10 и 14 лет нормальная клубочковая фильтрация наблюдалась у $96,3 \pm 3,6\%$, $73,8 \pm 10,8\%$ и 0% случаев. Однако выявленные различия были недостоверны, так как в сроки после 8 лет, когда появились существенные различия в почечной выживаемости, в группе больных с ИГА ≤ 15 баллов было только 3 пациента, а после 10 лет – ни одного.

Аналогичные результаты были получены у больных с различным ИГА интерстиция. У пациентов с ИГА интерстиция ≤ 2 баллов в сроки 6-12 лет функция почек была сохранена соответственно в $94,7 \pm 5,1\%$ наблюдений, а при ИГА интерстиция ≥ 3 баллов в сроки 8, 10 и 12 лет – соответственно в $87,1 \pm 8,6\%$, $60,3 \pm 14,3\%$ и $25,1 \pm 19,3\%$ случаев, причем различия после 6,5 лет после нефробиопсии были статистически достоверны ($p=0,036$). Таким образом, полученные данные указывают на прогностически неблагоприятное влияние на почечный прогноз признаков воспаления в паренхиме почки (общий ИГА ≥ 16 баллов, ИГА интерстиция ≥ 3 баллов). Об этом же свидетельствует достоверно более высокий общий ИГА у больных с наличием обострений в анамнезе по сравнению с пациентами без обострений, у которых длительность заболевания перед проведением нефробиопсии превышала 2 года - $10,96 \pm 1,41$ и $6,97 \pm 1,16$ балла соответственно ($p=0,032$).

Неблагоприятное влияние на почечный прогноз оказывала выраженность склероза в почке. Так по данным монофакторного анализа у больных с общим ИС ≤ 7 баллов почечная выживаемость в сроки 8 и 12 лет составляла 100% и $82,5 \pm 11,5\%$, а с общим ИС ≥ 8 баллов – соответственно $64,8 \pm 16,5\%$ и $34,6 \pm 18,4\%$ ($p=0,020$). Аналогично влиял на почечный прогноз ИС в клубочках. У пациентов с ИС клубочков ≥ 3 баллов почечная выживаемость была достоверно хуже, чем у больных с ИС клубочков ≤ 2 баллов ($p=0,054$). Обращало на себя внимание, что выраженность склеротических изменений в почках начинало оказывать негативное действие на почечную выживаемость через 6 лет после нефробиопсии.

Данные многофакторного анализа подтвердили негативное влияние выраженной гистологической активности и склероза на почечный прогноз. В окончательные морфологические модели регрессионные модели Сох'а вошли общий ИГА и общий ИС ($p_{\text{модели}}=0,001$), а также ИГА клубочков и ИС интерстиция ($p_{\text{модели}}=0,000$).

Полученные нами данные о негативном влиянии на почечную выживаемость гистологической активности и склероза совпадает с мнением Е.М.Шилова, с соавт.,2001,2002 [25;26]. По их данным отрицательно влияло на почечный прогноз при МПГН наличие в нефробиоптате депозитов IgA и синехий. Мнение о том, что большинство событий, определяющих исход гломерулярных заболеваний, происходит в интерстиции, высказывает и Giuseppe D Amiko,1999 [62], а Shen P, et al.,2008 считают, что тубулоинтерстициальные повреждения наряду с уровнем протеинурии и гематурии могут быть маркерами прогрессирования заболевания [138].

Спорным остается вопрос о возможности лечения МПГН с ИМС [75]. Однако в последние годы появляются отдельные работы, в которых доказано возможность достижения ремиссии и улучшения прогноза больных IgA-нефритом с выраженным мочевым синдромом (протеинурией 1-3 г/сутки) при лечении преднизолоном [58].

Для исследования влияния ИСТ на почечную выживаемость мы сравнили течение МПГН при воздействии значимых факторов прогрессирования МПГН у больных, получавших и не получавших ИСТ. В исследуемую группу включили больных с длительностью наблюдения после нефробиопсии не менее 2 лет, получавших комбинированную терапию (глюкокортикоиды и ЦФ). В группу сравнения вошли пациенты без ИСТ.

Данные монофакторного анализа показали, что ИСТ оказывала положительное влияние на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС при воздействии всех выявленных факторов прогрессирования заболевания, которые являлись показателями активности воспалительного процесса. Особенностью воздействия ИСТ на больных МПГН с ИМС являлось то, что положительное влияние на почечную выживаемость проявлялось после 7-10 лет течения заболевания, а в первые 6 лет функция почек в группах, получавших ИСТ и без лечения, не отличалась.

У пациентов с уровнем протеинурии $\geq 0,5$ г/л ($n=26$) почечная выживаемость была хуже по сравнению с больными, получавшими лечение ($n=21$). В сроки 5, 7, 10 и 14 лет функция почек была сохранена соответственно у $95,8 \pm 4,1\%$, $89,8 \pm 6,9\%$, $44,5 \pm 17,7\%$ и 0% пациентов, в то время как у леченных больных – соответственно у 100% , $87,1 \pm 8,6\%$, $87,1 \pm 8,6\%$ и $87,1 \pm 8,6\%$ ($p=0,088$). Обращал на себя внимание факт, что достоверные различия в почечной выживаемости в сравниваемых группах начались после 6,5 лет наблюдения ($p=0,008$).

При уровне гематурии ≥ 20 эритроцитов в поле зрения через 10 и 12 лет у пациентов, получавших ИСТ, функция почек была сохранена в $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений, в то время как у больных, не получавших ИСТ, – соответственно в $64,1 \pm 14,7\%$ и $32,1 \pm 23,8\%$ наблюдений ($p=0,018$).

ИСТ улучшала почечный прогноз у больных с повышенным уровнем серомукоида и фибриногена после 6 лет течения заболевания. Так, у больных без ИСТ с повышенным уровнем серомукоида ($>0,200$ усл.ед.) через 10 и 14 лет функция почек была сохранена только у $46,2 \pm 18,3\%$ и 0% пациентов, а в группе, получавшей ИСТ – в $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений ($p=0,039$). У больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, не получавших ИСТ, через 10 и 14 лет нормальную КФ сохраняли только $54,9 \pm 15,1\%$ и 0% пациентов, в то время как у больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, получавших ИСТ ($n=17$), – $92,3 \pm 7,4\%$ ($p=0,034$).

Положительный эффект ИСТ был получен также у больных с выраженными гистологическими проявлениями активности воспаления и склероза в почках. У пациентов с уровнем общего ИГА ≥ 21 балла, получавших ИСТ, в сроки 10 и 14 лет функция почек была сохранена в $92,9 \pm 6,9\%$ наблюдений, в то время как у больных, без ИСТ, – только в $76,2 \pm 12,1\%$ и 0% ($p=0,040$). У пациентов с уровнем ИГА ≤ 20 баллов, не получавших ИСТ, после 6 лет течения заболевания почечный прогноз также был хуже, чем в группе, получавшей глюкокортикоиды и ЦФ. Так, у больных без лечения в сроки 10 и 14 лет функция по-

чек была сохранена только в $68,8 \pm 15,8\%$ и $55,0 \pm 17,6\%$ случаев, в то время как у больных, получавших ИСТ – в $92,9 \pm 6,9\%$ наблюдений ($p=0,041$).

У пациентов, получавших ИСТ, почечный прогноз был достоверно лучше, чем у больных с общим ИС ≥ 8 баллов без ИСТ ($p=0,006$) и не отличался от почечной выживаемости у больных с общим ИС 1-7 баллов без ИСТ ($p=0,245$). Так через 10 и 12 лет у пациентов, получавших лечение, почечная выживаемость составила $92,7 \pm 6,9\%$, а в группе с ИС ≥ 8 баллов без ИСТ – только $32,0 \pm 18,3$ и $16,0 \pm 14,5\%$.

Данные многофакторного анализа подтвердили эффективность ИСТ у больных МПГН с ИМС. Независимый ИСТ вошел во все окончательные модели: клинико-лабораторную (лечение, уровень протеинурии, гематурии, серомукоида и фибриногена, $r_{\text{модели}}=0,018$; $r_{\text{коэффициент лечения}}=0,011$) и клинико-морфологические - в 1-ю (лечение, общий ИГА, общий ИС $r_{\text{модели}}=0,013$; $r_{\text{коэффициент лечения}}=0,039$) и 2-ю (лечение, ИГА клубочков, ИГА интерстиция, ИС клубочков, ИС интерстиция; $r_{\text{модели}}=0,004$, $r_{\text{коэффициент лечения}}=0,043$).

Полученные нами данные об эффективности ИСТ ЦФ при МПГН с ИМС противоречат мнению о том, что эффективность ЦФ при активных формах IgA-нефропатии не подтверждена и должна применяться только у пациентов с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом [152]. По-видимому, причиной негативного отношения к ИСТ является то, что сравнение функционального состояния почек проводили при относительно непродолжительном наблюдении за больными, а согласно нашим данным различие в почечном прогнозе у леченных и нелеченных больных появляется после 7-10 лет течения заболевания. Достоверное положительное влияние на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС терапии глюкокортикоидами и ЦФ позволяет пересмотреть тактику ведения этой категории больных и при наличии протеинурии более 0,5 г/л, гематурии более 20-50 эритроцитов в поле зрения, повышения уровня серомукоида, фибриногена и наличия признаков гистологической активности назначать ИСТ.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития ХГН у 89 больных с естественным течением МПГН с ИМС связан с длительной персистенцией мочевого синдрома (протеинурия $\geq 0,5$ г/л, гематурия ≥ 50 эритроцитов в поле зрения), его повторными рецидивами, возрастом больных старше 35 лет в момент начала заболевания, повышением уровня серомукоида ($\geq 0,210$ усл.ед.), фибриногена ($\geq 4,0$ г/л), IgA ($\geq 2,6$ г/л) и IgM ($\geq 1,3$ г/л) и проявляется после 6-10 лет течения заболевания.
2. Активность воспалительного процесса (общий ИГА ≥ 16 , ИГА интерстиция ≥ 3 баллов) и выраженность склеротических процессов (общий ИС ≥ 8 баллов, ИС клубочков ≥ 3 баллов) в почке у 62 пациентов с МПГН с ИМС негативно влияли на почечную выживаемость при естественном течении заболевания.
3. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом у 21 больного МПГН с ИМС улучшала почечную выживаемость при наличии признаков активности ХГН: протеинурии $\geq 0,5$ г/л, гематурии ≥ 50 эритроцитов в поле зрения, повышении уровня серомукоида ($\geq 0,210$ усл.ед.), фибриногена ($\geq 4,0$ г/л), повышении общего ИГА ≥ 21 балла и при наличии склеротических процессов в почке (общий ИС ≥ 8 баллов).
4. Положительный эффект на почечную выживаемость от иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом у больных МПГН с ИМС проявляется через 6-8 лет течения ХГН.
5. Иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом у больных МПГН с ИМС не оказывала значимого влияния на сократительную функцию сердца у пациентов с различными накопленными дозами препарата (в том числе и более 200 мг/кг).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии протеинурии более 0,4 г/л гематурии более 20 эритроцитов в поле зрения у больных с изолированным мочевым синдромом необходимо определить уровень серомукоида, фибриногена, иммуноглобулинов, титр комплемента крови и при наличии повышенных показателей выполнить чрезкожную нефробиопсию.
2. При выявлении МПГН и подтверждении признаков активности по данным лабораторных показателей и морфологического исследования (мезангиальная пролиферация в клубочках, дистрофические изменения в канальцах, лимфоцитарные инфильтраты в интерстиции) больным показано назначение иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.
3. В фазу индукции – достижения ремиссии глюкокортикостероиды целесообразно применять *per os* в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 6-8 недель с последующей постепенной отменой, а ЦФ - внутривенно: ежедневно или через день в дозе 200 мг (2-3 мг/кг массы) в течение 1,5-2-х месяцев.
4. Поддерживающую терапию необходимо проводить циклофосфамидом в виде в/в «пульс-терапии» 0,6-0,8-1,0 г вначале ежемесячно, а затем 1 раз в 2-3 месяца на протяжении 2-х лет. Критерием достижения ремиссии является снижение протеинурии менее 0,4 г/л и гематурии менее 20 эритроцитов в поле зрения.
5. При наличии признаков активности ХГН после 2-х лет поддерживающей терапии ЦФ (протеинурия более 0,5 г/л, повышение уровня серомукоида, фибриногена, IgA, IgM,) больному показана повторная нефробиопсия. В случае выявления морфологических признаков активности заболевания лечение ЦФ необходимо продолжить еще в течение года.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беспалова В.М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии / В.М. Беспалова, Ю.А. Сапожникова, М.М. Зафранская // Нефрология и диализ .- 2005 .- Т.7, № 1 .- С.32-36.
2. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель .- Перевод с нем .- СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2002 .- 608с.
3. Камерон Дж.С. Лечение гломерулонефрита и васкулита / Дж.С. Камерон // Международный семинар по нефрологии .- М., 1995 .- С.91-98.
4. Клинико-лабораторная характеристика и эффективность глюкокортикоидной терапии больных первичным диффузным мезангиопролиферативным гломерулонефритом / А.И. Дядык, Е.А. Дикштейн, И.В. Василенко, [и др.] // Терапевт. арх .- 1987 .- Т.59, № 8 .- С.35-37.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Под ред. В.В. Меньшикова .- М.: Медицина, 1987 .- 368с.
6. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И.Е. Тареева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, [и др.] // Нефрология: Руководство для врачей; под ред. И.Е. Тареевой .- 2-е изд., перераб. и доп .- М.: Медицина, 2000 .- С.224-239.
7. Мухин Н.А. Хронические прогрессирующие заболевания почек и современная нефропротективная стратегия – обоснование, возможности и перспективы / Н.А. Мухин // Успехи нефрологии / Под ред. Н.А. Мухина .- М.: Издательский дом «Русский врач», 2001 .- С.66-80.
8. Некоторые данные о распространенности хронической почечной недостаточности в Иркутской области / Р.Д. Панферова, Г.М. Богдан, Г.В. Прудникова, И.А. Скрябина // Нефрологический семинар'98: Сб. труд. IV ежегод. Санкт-Петербургского нефрологического семинара .- СПб.: РЕНКОР, 1998 .- С.163-164.

9. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита / В.А. Варшавский, Е.П. Проскурнева, А.Б. Гасанов, [и др.] // Нефрология и диализ .- 1999 .- Т 1, №2-3 .- С.99-102.
10. Особенности течения и прогноз различных морфологических форм хронического гломерулонефрита / И.Е. Тарева, В.В. Серов, В.А. Варшавский, Р. Калиев // Терапевт. арх .- 1981 .- Т.53, № 6 .- С.10-14.
11. Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных гломерулопатий / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, В.А. Варшавский, Н.Д. Федорова // Терапевт. арх .- 1998 .- Т.70, № 6 .- С.7-11.
12. Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинико-морфологические взаимосвязи / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ .- 2003 .- Т.5, № 4 .- С.395-398.
13. Ратнер М.Я. Значение клинического и морфологического типов хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений для прогноза прогрессирования заболевания / М.Я. Ратнер, И.Н. Стенина, Н.Д. Федорова // Клинич. медицина .- 1999 .- Т.77, № 1 .- С.30-33.
14. Ратнер М.Я. Прогнозирование ускоренного прогрессирования ХГН на основании клинических и гистоморфологических данных / М.Я. Ратнер, И.И. Стенина, Н.Д. Федорова // Терапевт. арх .- 1999 .- № 6 .- С.27-30.
15. Ратнер М.Я. Тубулоинтерстициальные изменения при различных клинических и морфологических типах ХГН / М.Я. Ратнер, Н.Д. Федорова, А.И. Макуров // Урология и нефрология .- 1997 .- №2 .- С.16-19.
16. Ратнер М.Я. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании ХГН / М.Я. Ратнер, Н.Д. Федорова // Урология . – 2000 .- №2 .- С.28-30.
17. Ратнер М.Я. Зависимость прогрессирования ХГН от клинических и морфологических типов гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных измене-

- ний / М.Я. Ратнер, Н.Д. Федорова // Урология и нефрология .- 1998 .- №2 .- С.22.
18. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях / Л.С. Резникова .- М.: Медицина, 1967 .- 272с.
 19. Ройт А. Основы иммунологии: пер. с англ. / А. Ройт; под ред. Р.Г. Василовой, А.Ф. Киркина .- Пер. с англ .- М.: Мир, 1991 .- 328с.
 20. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина .- издание 2-е, допол. и перераб .- Казань, 2000 .- 288с.
 21. Рябов С.И. Нефрология: руководство для врачей / С.И. Рябов .- СПб.: СпецЛит, 2000 .- 672с.
 22. Рябов С.И. Течение различных клинических форм гломерулонефрит / С.И. Рябов, В.В. Ставская // Терапевтич. арх .- 1984 .- Т.56, № 7 .- С.20-23.
 23. Серов В.В. Нефрология: руководство для врачей / В.В. Серов, В.А. Варшавский, А.А. Иванов; под редакцией И.Е. Тареевой .- 2-е изд., перераб. и доп .- М.: Медицина, 2000 .- 688с .- С.215-216.
 24. Тареева И.Е. Клинические особенности отдельных морфологических форм гломерулонефрита / И.Е. Тареева // Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой .- 2-е изд., перераб. и доп .- М.: Медицина, 2000 .- С.239-246.
 25. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита / Е.М. Шилов, И.Е. Тареева, А.А. Иванов, [и др.] // Терапевтич. арх .- 2002 .- Т.74, № 6 .-С.11-18.
 26. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита [Текст] / Е.М. Шилов, А.А. Иванов, О.В. Троепольская, Т.Н. Краснова // Успехи нефрологии: сб.науч.тр .- М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2001 .- С.165-183.
 27. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клиничко-функциональная диагностика / М.Я. Ратнер, М.А. Бродский, М.Л. Зубкин, [и др.] // Терапевтич. арх .- 1991 .- № 6 .- С.12-15.

28. Шулутко Б.И. Патология почек: клинко-морфологическое исследование / Б.И. Шулутко .- Л.: Медицина, 1983 .- 296с.
29. Шулутко Б.И. Гломерулонефриты / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко, В.Р. Шумилкин .- СПб., 2001 .- 214с.
30. Шулутко Б.И. Соотношение различных форм первичного гломерулонефрита в современных условиях и их диагностические критерии (опыт работы нефрологического отделения, клинко-морфологический анализ 3000 наблюдений) / Б.И. Шулутко // Терапевтич. арх .- 1992 .- Т.64, № 6 .- С.40-43.
31. A clinical approach in regression of glomerulosclerosis / M. Stoian, G. Radulian, D. Chitac, [et al] // Rom J Intern Med .- 2007 .- Vol.45, №2 .- P.215-218.
32. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria / C. Nieuwhof, C. Doorenbos, W. Grave, [et al] // Kidney Int .- 1996 .- Vol.49, №1 .- P.222-225.
33. Absence of mesangial IgA in AIDS: a postmortem study / M.C. Bene, P. Canton, C. Amiel, [et al] // Nephron .- 1991 .- № 58 .- P.240-241.
34. Acute renal failure in IgA nephropathy / D.K. Packham, T.D. Hewiston, H.D. Yan, [et al] // Clin. Nephrol .- 1994 .- Vol.42, № 6 .- P.349-353.
35. Aging and hypertension as factors of progressive renal failure / N. Mihailovic-Stanojevic, J. Varagic, D. Jovovic, [et al] // Med. Pregl .- 2003 .- Vol.56, Suppl.№1 .- P.59-64.
36. Allen A.C. Abnormal glycosylation of IgA: is it related to the pathogenesis of IgA nephropathy? / A.C. Allen // Nephrol Dial Transpl .- 1995 .- № 10 .- P.1121-1124.
37. Alteration of lung diffusion capacity in IgA nephropathy / S. Ravilly, M. Chausain, J.L. Iniguez, [et al] // Arch. Dis. Child .- 1996 .- Vol.74, № 3 .- P.236-238.
38. Ballardie F.W. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy / F.W. Ballardie, I.S. Roberts // J. Am. Soc. Nephrol .- 2002 .- Vol.13, № 1 .- P.142-148.
39. Ballardie F.W. Prognostic indices and therapy in IgA nephropathy: toward a so-

- lution / F.W. Ballardie, R.D. Cowley // *Kidney Int* .- 2008 .- Vol.73, №3 .- P.327-33.
40. Barratt J. Treatment of IgA nephropathy / J. Barratt, J. Feehally // *Kidney Int* .- 2006 .- Vol.69, №11 .- P.1934-8.
 41. Berger's disease in children: its form of presentation, pathological anatomy and evolution in 22 cases / A. Cabot Dalmau, L. Callis, E. Lara, M. Carreras // *An. Esp. Pediatr* .- 1993 .- Vol.39, № 3 .- P.227-234.
 42. Berg U.B. Long-term follow up of renal function in IgA nephropathy / U.B. Berg // *Arch. Dis. Child* .- 1991 .- Vol.66, № 5 .- P.588-592.
 43. Berthoux F.C. Natural history of primary IgA nephropathy / F.C. Berthoux, H. Mohey, A. Afiani // *Semin Nephrol* .- 2008 .- №1 .- P.4-9.
 44. Border W.A. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders / W.A. Border // *Kidney Int* .- 1988 .- Vol.34, № 3 .- P.419-434.
 45. Burton C. The role of proteinuria in progression of chronic renal failure / C. Burton, P.G. Harris // *Amer. J. Kid. Dis* .- 1996 .- Vol.27, №6 .- P.765-775.
 46. Cai G.Y. Immunoglobulin A Nephropathy in China: Progress and Challenges / G.Y. Cai, X.M. Chen // *Am J Nephrol* .- 2009 .- Vol.30, №3 .- P.268-273.
 47. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy / P. Morandi, P.A. Ruffini, G.M. Benvenuto, [et al] // *Bone Marrow Transplant* .- 2005 .- Vol.35, № 4 .- P.323-334.
 48. Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy / R.C. Monteiro, L. Halbwachs-Mercarelli, M.C. Roque-Barreira, [et al] // *Kidney Int* .- 1985 .- №28 .- P.266-271.
 49. Chan J.C. Modulating the progression in IgA nephropathy / J.C. Chan, H. Trachtman // *Nephron Clin Pract* .- 2006 .- Vol.104, №1 .- P.61-8.
 50. Changes in the glomerular density and size in serial renal biopsies during the progression of IgA nephropathy / N. Tsuboi, T. Kawamura, T. Ishii, [et al] // *Nephrol Dial Transplant* .- 2009 .- Vol.24, №3 .- P.892-9.
 51. Circulating serum lectins of patients with IgA nephropathy stimulate IL-6 re-

- lease from mesangial cells / C. Libetta, T. Rampino, G. Palumbo, [et al] // *J Am Soc Nephrol* .- 1997 .- № 8 .- P.208-213.
52. Circulating heavy IgM in IgM nephropathy / S.O. Disciullo, J.G. Abuelo, K. Moalli, J.C. Pezzullo // *Clin Exp Immunol* .- 1988 .- Vol.73, №3 .- P.395-400.
 53. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy / K. Sugawara, K. Takeda, K. Nakai, [et al] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi* .- 2008 .- Vol.50, №8 .- P.1017-23.
 54. Conly M.E. Selective deposition of immunoglobulin A1 in IgA nephropathy / M.E. Conly, M.D. Cooper, A.F. Michael // *J Clin Invest* .- 1980 .- № 66 .- P.1432-1436.
 55. Cohen A.H. Nephrotic syndrome with mesangial IgM deposits / A.H. Cohen, W.A. Border, R.J. Glassock // *Lab. Invest* .- 1978 .- Vol.38, № 5 .- P.610-619.
 56. Combination therapy using prednisolone and cyclophosphamide slows the progression of moderately advanced IgA nephropathy / K. Tsuruya, A. Harada, H. Hirakata, [et al] // *Clin. Nephrol* .- 2000 .- Vol.53, № 1 .- P.1-9.
 57. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial / K.N. Lai, F.M. Lai, C.P. Ho, K.W. Chan // *Clin. Nephrol* .- 1986 .- Vol.26, № 4 .- P.174-180.
 58. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial / C. Pozzi, P.G. Bolasco, G.B. Fogazzi, [et al] // *Lancet* .- 1999 .- №353 .- P.883-887.
 59. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy / F.M. Rasche, C.H. Klotz, D. Czock, [et al] // *Nephron Clin. Pract* .- 2003 .- Vol.93, № 4 .- P.131-136.
 60. Cytokine mRNA expression by cultured rat mesangial cells after contact with environmental lectins / A. Amore, F. Callo, E. Bocchieto, [et al] // *Kidney Int Suppl* .- 1993 .- № 43 .- P.41-46.
 61. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy / G. D'Amico//*Q. J. Med* .- 1987 .- Vol.64 .- P.709-727.

62. D'Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of Glomerular Diseases / G. D'Amico // *Nephron* .- 1999 .- Vol.83, №4 .- P.289-295.
63. Direct immunofluorescence and immunohistochemistry in diagnostics of glomerulonephritis / Z. Karasalihovic, E. Iljzovic, D. Ferluga, [et al] // *Bosn J Basic Med Sci* .- 2008 .- Vol.8, №1 .- P.12-19.
64. Does tonsillectomy cause any change in long-term course of IgA nephropathy? / J. Barta, T. Kovacs, A. Fazekas, [et al] // *Orv. Hetil* .- 1996 .- Vol.137, № 52 .- P.2903-2906.
65. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study / O. Hotta, Y. Taguma, K. Kurosawa, [et al] / *Nippon Jinzo Gakkai Shi* .- 1993 .- Vol.35, № 8 .- P.967-973.
66. Efficacy of steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function / H. Ikeuchi, K. Hiromura, T. Sakairi, [et al] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi* .- 2008 .- №50 .- P.114-121.
67. Efficacy and Safety of Glucocorticoids Therapy for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / J. Cheng, X. Zhang, W. Zhang, [et al] // *Am J Nephrol* .- 2009 .- Vol.30, №4 .- P.315-322.
68. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes / K.J. Chen, C.H. Cheng, M.J. Wu, [et al] // *J. Chin. Med. Assoc* .- 2003 .- Vol.66, № 5 .- P.263-270.
69. Effects of triple therapy in IgA nephritis: A follow-up study 5 years later / K.T. Woo, G.S. Lee, Y.K. Lau, [et al] // *Clin. Nephrol* .- 1991 .- Vol.36, № 2 .- P.60-66.
70. Eftimovska N. Slow progression of chronic kidney disease and what it is associated with. / N. Eftimovska, O. Stojceva-Taneva, M. Polenakovic // *Prilozi* .- 2008 .- Vol.29, №1 .- P.153-65.
71. Eijgenraam J.W. IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: as sweet as it can be / J.W. Eijgenraam, C. van Kooten // *Kidney Int* .- 2008 .- Vol.73, №10 .- P.1106-

- 1108.
72. Familial IgA nephropathy: a study of renal disease in an Australian aboriginal family / P.J. O'Connell, L.S. Ibels, M.A. Thomas, [et al] // *Aus N Z J Med* .- 1987 .- № 17 .- P.27-33.
 73. Feehally J. Immunoglobulin A nephropathy: fish oils and beyond / J. Feehally // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* .- 1996 .- Vol.5, № 5 .- P.442-446.
 74. Floege J. Immune modulating therapy for IgA nephropathy: rationale and evidence / J. Floege, F. Eitner // *Semin Nephrol* .- 2008 .- Vol.28, №1 .- P.38-47.
 75. Floege J. Therapy of Patients with IgA nephropathy: a critical appraisal / J. Floege, P. Mertens // *Kidney Blood Pres Res* .- 2000 .- Vol.23, №3/5 .- P.207-209.
 76. Galla J.H. IgA nephropathy / J.H. Galla // *Kidney Int* .- 1995 .- Vol.47, № 2 .- P.377-387.
 77. Guseppe D Amiko. Tubulointerstitium as predictor of progression of Glomerular Diseases / Amiko D Guseppe // *Nefron* .- 1999 .- № 83 .- P.289-295.
 78. Ibels L.S. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature / L.S. Ibels, A.Z. Gyory // *Medicine (Baltimore)* .- 1994 .- Vol.73, № 2 .- P.79-102.
 79. IgA associated renal diseases / M.W. Russell, J. Mestecky, B.A. Julian, J.H. Galla // *J Clin Immunol* .- 1986 .- № 6 .- P.84-86.
 80. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy / J. Novak, B.A. Julian, M. Tomana, J. Mestecky // *Semin Nephrol* .- 2008 .- Vol.28, №1 .- P.78-87.
 81. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide: A neglected disease in the United States? / B.A. Julian, F.B. Waldo, A. Rifai, J. Mestecky // *Am. J. Med* .- 1988 .- Vol.84, № 1 .- P.129-132.
 82. IgA nephropathy (Berger's disease) in children / L. Velasquez-Jones, J.R. Sanchez-Aguilar, G. Ramon-Garcia, [et al] // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* .- 1992 .- Vol.49, № 12 .- P.832-838.

83. IgA nephropathy in teaching hospitals of Dhaka / F. Sharmin, B.R. Khan, M. Rahman, [et al] // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. - 1997. - Vol.23, № 1. - P.25-29.
84. IgA nephropathy: current views of immune complex formation / J. Mestecky, H. Suzuki, T. Yanagihara, [et al] // Contrib. Nephrol. - 2007. - №157. - P.56-63.
85. IgM-associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis: Natural history and prognostic indicators / D.J. O'Donoghue, V.V. Lawler, L.P. Hunt, [et al] // Q. J. Med. - 1991. - Vol.79, № 288. - P.333-350.
86. Immune complex hyperlipidemia induced by an apolipoprotein-reactive immunoglobulin A paraprotein from patients with multiple myeloma / L.L. Kigore, B.W. Patterson, D.M. Parenti, W.R. Fisher // J Clin Invest. - 1985. - № 76. - P.225-232.
87. Immunoglobulin A1 in IgA nephropathy / Y. Tomino, M. Endoh, Y. Nomoto, H. Sakai // N Engl J Med. - 1981. - № 305. - P.1159-1160.
88. Immunosuppressive treatment of Berger's disease / R. Faedda, M. Pirisi, A. Satta, [et al] // Clin. Pharmacol. Ther. - 1996. - Vol.60, № 5. - P.561-567.
89. Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis / K. Kaartinen, J. Syrjänen, I. Pörsti, [et al] // Nephrol Dial Transplant. - 2008. - Vol.23, №4. - P.1285-1290.
90. Interstitial, tubular and vascular factors in progression of primary glomerulonephritis / K. Okoń, W. Sułowicz, O. Smoleński, [et al] // Pol J Pathol. - 2007. - Vol.58, №2. - P.73-78.
91. Isolated hematuria in adults: IgA nephropathy is a predominant cause of hematuria compared with thin glomerular basement membrane nephropathy / H. Tanaka, S.T. Kim, M. Takasugi, A. Kuroiwa // Am. J. Nephrol. - 1996. - Vol.16, № 5. - P.412-416.
92. Julian B.A. Treatment of IgA nephropathy / B.A. Julian // Semin. Nephrol. - 2000. - Vol.20, № 3. - P.277-285.
93. Julian B.A. IgA nephropathy: an update / B.A. Julian, J. Novak // Curr. Opin.

- Nephrol. Hypertens .- 2004 .- Vol.13, № 2 .- P.171-179.
94. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of IgA nephropathy / Y. Kawasaki // Fukushima J Med Sci .- 2008 .- Vol.54, №2 .- P.43-60.
 95. Kilian M. Basic principles of the pathogenesis of the degradation of immunoglobulin's A1, A2, и G / M. Kilian // Infect Immun .- 1981 .- № 34 .- P.757-765.
 96. Liu Z.H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies / Z.H. Liu // Kidney Int .- 2004 .- Vol.66, №3 .- P.920-923.
 97. Lettgen B. Acute reversible kidney failure in IgA nephritis / B. Lettgen, W. Rascher // Klin. Padiatr .- 1991 .- Vol.203, № 2 .- P.124-128.
 98. Locatelli F. IgA glomerulonephritis: beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors / F. Locatelli, L.D. Vecchio, C. Pozzi // Nat Clin Pract Nephrol .- 2006 .- № 1 .- P.24-31.
 99. Locatelli F. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both or neither? / F. Locatelli, C. Pozzi, S. Andrulli // Nephrology Dialysis Transplantation .- 2006 .- Vol.21, № 12 .- P.3357-3361.
 100. Long term follow up of patients with IgA nephropathy / R.R. Bailey, K.L. Lynn, R.A. Robson, [et al] // N. Z. Med. J .- 1994 .- Vol.107, № 976 .- P.142-144.
 101. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients / G. D'Amico, G. Colasanti, G. Barbiano di Belgioioso, [et al] // Semin Nephrol .- 1987 .- № 7 .- P.355-358.
 102. Long-term effects of intensive therapy combined with tonsillectomy in patients with IgA nephropathy / O. Hotta, Y. Taguma, N. Yoshizawa, [et al] // Acta Otolaryngol. Suppl .- 1996 .- Vol.523 .- P.165-168.
 103. McIntyre C.W. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment / C.W. McIntyre, R.J. Fluck, S.H. Lambie // Clin. Nephrol .- 2001 .- Vol.56, №3 .- P.193-198.
 104. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition: clinical characteristics and outcome / M.A. Little, A. Dorman, D. Gill, Walshe // Ren. Fail .-

2000 .- Vol.22, № 4 .- P.445-457.

105. Mesangioproliferative glomerulonephritis: An important glomerulonephritis in nephrotic syndrome of young adult / Usha, S. Kumar, R.G. Singh, [et al] // Indian J Pathol Microbiol .- 2008 .- Vol.51, №3 .- P.337-341.
106. Mesangial proliferative glomerulonephritis in southwestern American Indians / W.E. Hoy, S.M. Smith, M.D. Hughson, D.M. Megill // Transplant Proc .- 1989 .- №21 .- P.3909.
107. Morphological changes in the tubulointerstitial compartment in primary glomerulopathies / S. Kostadinova-Kunovska, G. Petrusevska, R. Jovanovic, [et al] // Prilozi .- 2007 .- Vol.28, №2 .- P.61-74.
108. Mycophenolate Mofetil Treatment for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis / G. Xu, W. Tu, D. Jiang, C. Xu // Am J Nephrol .- 2008 .- Vol.29, № 5 .- P.362-367.
109. Nagy J. Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control / J. Nagy, I. Wittmann // Nephrology Dialysis Transplantation .- 2005 .- Vol. 20, №8 .- P.1533-1539.
110. Narita I. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy / I. Narita, F. Gejyo // Clin Exp Nephrol .- 2008 .- Vol.12, №5 .- P.332-338.
111. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China / J. Lv, H. Zhang, Y. Zhou, G. Li, [et al] // Nephrology(Carlton) .- 2008 .- Vol.13, №3 .- P.242-246.
112. Neelakantappa K. Proteinuria in IgA nephropathy / K. Neelakantappa, G.R. Gallo, D.S. Baldwin // Kidney Int .- 1988 .- Vol.33, № 3 .- P.716-721.
113. Nolin L. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations / L. Nolin, M. Courteau // Kidney Int .- 1999 .- Vol.55, Suppl.№70 .- P.56-62.
114. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial / C.C. Szeto, K.M. Chow, B.C. Kwan, [et al] // Am J Kidney Dis .- 2008 .- Vol.51, №5 .- P.713-716.
115. Oshima S. Long-term follow-up of patients with IgA nephropathy treated with

- prednisolone and cyclophosphamide therapy / S. Oshima, O. Kawamura // *Clin Exp Nephrol* .- 2008 .- Vol.12, №4 .- P.264-269.
116. Pathological analysis of renal diseases with mild proteinuria / R. Ikee, N. Hemmi, T. Saigusa, [et al] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi* .- 2002 .- Vol.44, №8 .- P.786-791.
117. Philibert D. Clinicopathologic correlation in IgA nephropathy / D. Philibert, D. Cattran, T. Cook // *Semin Nephrol* .- 2008 .- Vol.28, №1 .- P.10-17.
118. Platelet-derived growth factor, IL-1, IL-6R and TNF in IgA nephropathy / Y. Taniguchi, N. Yorioka, H. Oda, M. Yamakido // *Nephron* .- 1996 .- №74 .- P.652-660.
119. Pozzi C. Immunosuppressive therapy in IgA glomerulonephritis with chronic renal failure: case study presentation and literature review / C. Pozzi, L. Del Vecchio, F. Locatelli // *G. Ital. Nefrol* .- 2002 .- Vol.19, № 5 .- P.523-528.
120. Pouria S. Secondary IgA nephropathy / S. Pouria, J. Barratt // *Semin Nephrol* .- 2008 .- Vol.28, №1 .- P.27-37.
121. Predicting progression in IgA nephropathy / L.P. Bartosik, G. Lajoie, L. Sugar, D.C. Cattran // *Am. J. Kidney Dis* .- 2001 .- Vol.38, № 4 .- P.881-883.
122. Prediction of diagnosis of immunoglobulin A nephropathy prior to renal biopsy and correlation with urinary sediment findings and prognostic grading / K. Nakayama, I. Ohsawa, A. Maeda-Ohtani, [et al] // *J Clin Lab Anal* .- 2008 .- Vol.22, №2 .- P.114-118.
123. Predicting renal outcome in IgA nephropathy / M.G. Radford, J.V. Donadio, E.J. Bergstralh, J.P. Grande // *J Am Soc Nephrol* .- 1997 .- №8 .- P.199-207.
124. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy - a ten-year follow-up study / D.S. Goumenos, P. Davlouros, A.M. Nahas, [et al] // *Nephron Clin. Pract* .- 2003 .- Vol.93, № 2 .- P.58-68.
125. Prevalence of IgA2 deposits in IgA nephropathies: a clue to their pathogenesis / C. Andre, F.C. Berthoux, F. Andre, [et al] // *N Engl J Med* .- 1980 .- № 303 .- P.1343-1346.

126. Profiles of immunoregulatory cytokine production in vitro in patients with IgA nephropathy and their kindred / V. Scivittaro, L. Gesualdo, E. Ranieri, [et al] // Clin. Exp. Immunol .- 1994 .- Vol.96, № 2 .- P.311-316.
127. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis / S.H. Nasr, G.S. Markowitz, M.B. Stokes, [et al] // Kidney Int .- 2004 .- Vol.65, №1 .- P.85-96.
128. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan / H. Shiiki, T. Saito, Y. Nishitani, [et al] // Kidney Int .- 2004 .- Vol.65, № 4 .- P.1400-1407.
129. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses / E. Alamartine, J.C. Sabatier, C. Guerin, [et al] // Am. J. Kidney Dis .- 1991 .- Vol.18, №1 .- P.12-19.
130. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy / R.J. Hogg, F.G. Silva, R.J. Wyatt, [et al] // Pediatr Nephrol .- 1994 .- № 8 .- P.15-20.
131. Rekola S. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by ⁵¹Cr-EDTA clearance / S. Rekola, A. Bergstrand, H. Bucht // Kidney Int .- 1991 .- Vol.40, № 6 .- P.1050-1054.
132. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm / M. Goto, T. Kawamura, K. Wakai, [et al] // Nephrol Dial Transplant .- 2009 .- Vol.24, №4 .- P.1242-1247.
133. Rostoker G. Therapy of IgA nephropathy / G. Rostoker // BioDrugs .- 1998 .- Vol.9, №4 .- P.279-301.
134. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangioproliferative glomerulosclerosis / S. Krämer, S. Kron, Y. Wang-Rosenke, [et al] // Am J Physiol Renal Physiol .- 2008 .- Vol.294, №4 .- P.801-811.
135. Russo G.E. Glomerulonephritis / G.E. Russo, A. Morgia, M. Cavallini // Clin Ter .- 2007 .- Vol.158, №6 .- P.495-496.
136. Schena F.P. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA neph-

- ropathy worldwide / F.P. Schena // *Am J Med* .- 1990 .- № 89 .- P.209-215.
137. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children / S. Inaba, T. Takahashi, S. Ishihara, [et al] // *Nephron* .- 1996 .- Vol.72, № 4 .- P.518-522.
138. Shen P. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy / P. Shen, L. He, D. Huang // *Neth J Med* .- 2008 .- Vol.66, №6 .- P.242-247.
139. Similarities between N-glycan glycoform of tonsillar IgA1 and that of aberrant IgA1 abundant in IgA nephropathy patient serum / N. Iwanami, H. Iwase, N. Takahashi, [et al] // *J Nephrol* .- 2008 .- Vol.21, №1 .- P.118-126.
140. Sobarzo Toro M. Membranous kidney diseases in adults / Toro M. Sobarzo, A. Vilches // *Medicina (B Aires)* .- 2004 .- Vol.64, № 1 .- P.59-65.
141. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy / D. Roccatello, M. Ferro, G. Cesano, [et al] // *Nephrol. Dial. Transplant* .- 2000 .- Vol.15, № 6 .- P.833-835.
142. Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol / F. Eitner, D. Ackermann, R.D. Hilgers, J. Floege // *J Nephrol* .- 2008 .- Vol.21, №3 .- P.284-289.
143. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy / S.R. Chintalacharuvu, M. Yamashita, N. Bagheri, [et al] // *Clin Exp Immunol* .- 2008 .- Vol.153, №3 .- P.456-462.
144. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre / F.D. Zhou, M.H. Zhao, W.Z. Zou, [et al] // *Nephrol Dial Transplant* .- 2009 .- Vol.24, №3 .- P.870-876.
145. The immunochemical characterization of mesangial IgA deposits / J.D. Lomax-Smith, L.A. Zabrowarny, G.S. Howarth, [et al] // *Am J Pathol* .- 1983 .- № 113 .- P.359-364.
146. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease / Z. Hruby, D. Smolska, H. Filipowski, [et al] // *J Intern Med* .- 1998 .- Vol. 243, № 3 .- P.215-222.

147. The human IgA system: a reassessment / J. Mestecky, M.W. Russell, S. Jackson, T.A. Brown // *Clin Immunol Immunopathol* .- 1986 .- № 40 .- P.105-114.
148. The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy / B.D. Oortwijn, J.W. Eijgenraam, M.P. Rastaldi, [et al] // *Semin Nephrol* .- 2008 .- Vol.28, №1 .- P.58-65.
149. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: A two-year prospective trial / R.G. Walker, S.H. Yu, J.E. Owen, P. Kincaid-Smith // *Clin. Nephrol* .- 1990 .- Vol.34, № 3 .- P.103-107.
150. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy / O. Hotta, M. Miyazaki, T. Furuta, [et al] // *Am. J. Kidney Dis* .- 2001 .- Vol.38, № 4 .- P.736-743.
151. Tomino Y. IgA nephropathy: lessons from an animal model, the ddY mouse / Y. Tomino // *J Nephrol* .- 2008 .- Vol.21, №4 .- P.463-467.
152. Treatment of IgA nephropathy / K. Matousovic, J. Mestecky, M. Tomana, J. Novak // *Vnitr Lek* .- 2008 .- №54 .- P.239-244.
153. Treatment of immunoglobulin A nephropathy / J. Schiele, R. Nowack, B.A. Julian, F.J. van der Woud // *Ann. Med. Interne (Paris)* .- 1999 .- Vol.150, № 2 .- P.127-136.
154. Treatment of vasculitic IgA nephropathy / L. Harper, M.A. Ferreira, A.J. Howie, [et al] // *J. Nephrol* .- 2000 .- Vol.13, № 5 .- P.360-366.
155. Tumlin J.A. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide / J.A. Tumlin, V. Lohavichan, R. Hennigar // *Nephrol. Dial. Transplant* .- 2003 .- Vol.18, № 7 .- P.1321-1329.
156. Vilches A. Mesangial deposits: is it a distinct pathological entity? / A. Vilches, J. Cameron // *Amer.J.Nephrol* .- 1988 .- Vol.8, № 4 .- P.346.
157. Yamada A. Mesangial proliferative glomerulonephritis / A. Yamada // *Nippon Rinsho* .- 2004 .- Vol.62, №10 .- P.1842-1846.