

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.611-002-07-036

ДМИТРИЕВА
Маргарита Владимировна

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ
ПРИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Летковская Татьяна Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Портянко Анна Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Сукало Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 11 декабря 2020 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел. 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ ноября 2020 года.

И.о. ученого секретаря совета
по защите диссертаций Д 03.18.03,
доктор медицинских наук, профессор



Н.А. Трушель

ВВЕДЕНИЕ

Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) относится к важным морфологическим признакам клубочкового повреждения почек, характеризующим различные формы гломерулопатий (ГП) [Jennette J.C., 2003; Мухин Н.А., 2010]. ГП с ЭП остаются одной из существенных причин хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации пациентов, а в случаях развития острого и быстро прогрессирующего снижения почечной функции требуют неотложного вмешательства. Кроме того, болеют лица различных возрастных групп, среди которых немалую часть составляют трудоспособные пациенты [Hur E., 2010; Braun N., 2011]. В связи с многообразием клинико-морфологических проявлений ГП с ЭП, зависящим не только от нозологической формы заболевания, но и от выраженности ЭП, в настоящее время возникла необходимость поиска клинических и гистологических признаков для прогноза развития почечной недостаточности.

В современной литературе большое значение придается изучению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (ГН) и ГП с диффузным распространением ЭП, для которых характерно наиболее тяжелое клиническое течение со снижением функции почек [Gupta R., 2011; Moroni G., 2014; Chen S., 2016; Гордеев И.Г., 2018]. Однако мало исследованы особенности течения и прогноз ГП с фокальным распространением ЭП.

Для оценки распространенности клубочков с ЭП при ГП кроме традиционно используемого подсчета процента пораженных клубочков некоторые авторы [Roberts I.S.D., 2009] рекомендуют применение показателя индекса полулуний (ИП), который учитывает также степень повреждения каждого клубочка и позволяет объективно оценить степень выраженности ЭП в биоптатах почки. Выявление различных антител (АТ) в клубочках широко применяется для установления нозологического диагноза ГП, но крайне редко используется для прогнозирования течения ГП с ЭП [Naas M., 2004; Hirose O., 2017]. Полученные в результате проведенного исследования данные позволят скорректировать национальные рекомендации по диагностике и прогнозу течения ГП с ЭП в Республике Беларусь.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений

фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы» от 19 апреля 2010, № 585). Работа выполнена в рамках научных проектов: «Разработать метод лечения ишемической острой почечной недостаточности путем трансплантации мезенхимальных стволовых клеток» (ГР № 20141377), «Разработать и внедрить метод прогнозирования обострения и наступления ремиссии нефрита при системной красной волчанке» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (подпрограмма «Внутренние болезни») (2016-2020 гг., ГР № 20180384), «Определить морфологические особенности основных социально значимых воспалительных, предопухолевых, опухолеподобных и онкологических заболеваний человека с целью установления новых предикторных и прогностических маркеров их течения» (2016-2020 гг., ГР № 20160476), «Выявить механизмы формирования лекарственной резистентности и прогрессирования заболеваний почек, сопровождающихся развитием нефротического синдрома» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (2016-2018 гг., ГР № 20160701), «Разработать и внедрить метод морфологической диагностики заболеваний почек с определением биомолекулярных маркеров прогрессирования» ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» (подпрограмма «Внутренние болезни») (2018-2020 гг., ГР № 20180386).

Цель исследования: установить характер экстракапиллярной пролиферации, ее взаимосвязь с основными клиничко-морфологическими проявлениями и прогностическое значение при различных формах гломерулопатий для улучшения морфологической диагностики и результатов лечения пациентов.

Задачи исследования

1. Установить морфологические особенности экстракапиллярной пролиферации при наиболее часто встречающихся нозологических формах гломерулопатий.

2. Оценить взаимосвязь экстракапиллярной пролиферации и степени ее выраженности с клиническими и морфологическими проявлениями различных нозологических форм гломерулопатий.

3. Установить характер и прогностическое значение экспрессии иммуноглобулинов классов А, G, М, компонентов комплемента С3 и С1q при гломерулопатиях с экстракапиллярной пролиферацией.

4. Определить роль экстракапиллярной пролиферации и величины индекса полулуний в прогнозировании динамики течения гломерулярных заболеваний.

Объект исследования – гистологические препараты и блоки пункционных нефробиопсий взрослых пациентов с гломерулопатиями.

Предмет исследования – морфологические изменения паренхимы почек, клиничко-лабораторные показатели на момент нефробиопсии и повторного наблюдения.

Научная новизна

Впервые установлена нозологическая структура гломерулопатий с учетом характера экстракапиллярной пролиферации в белорусской популяции.

Определены клинико-морфологические особенности различных форм гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией.

Впервые установлена роль индекса полулуний и выполнена систематизация гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией по характеру и степени ее выраженности.

Впервые установлена взаимосвязь величины индекса полулуний с характером и тяжестью клинических проявлений при различных формах гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией.

Впервые определена прогностическая ценность значения индекса полулуний для установления риска развития почечной недостаточности при различных формах гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре патологии почек с экстракапиллярной пролиферацией по данным нефробиопсий пациентов Республики Беларусь наибольший удельный вес занимают иммунокомплексные (IgA нефропатия, волчаночный гломерулонефрит, IgA васкулит, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит) и малоиммунные гломерулопатии. Малоиммунные формы гломерулопатий и гломерулонефрит с антителами к гломерулярным базальным мембранам сопровождаются наиболее выраженным экстракапиллярным повреждением. Все типы иммунокомплексных гломерулонефритов характеризуются самым низким процентом клубочков с полулуниями и редким диффузным их распределением.

2. Иммунокомплексные формы гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках клинически проявляются более высоким уровнем протеинурии, что обуславливает тяжесть течения болезни. Диффузная экстракапиллярная пролиферация сочетается с клинической картиной быстро прогрессирующего гломерулонефрита и более выраженными склеротическими изменениями в ткани почки. Фокальное распространение экстракапиллярной пролиферации ассоциировано с нефритическим и изолированным мочевым синдромами.

3. Наличие, локализация и интенсивность экспрессии различных иммуноглобулинов и фракций комплемента могут быть ассоциированы с развитием экстракапиллярной пролиферации. Экспрессия IgG в мезангии является неблагоприятным прогностическим явлением у пациентов с IgA нефропатией.

4. Иммунокомплексные формы гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией имеют наименьший риск развития терминальной почечной

недостаточности и наибольшую вероятность восстановления функции почек на фоне иммуносупрессивного лечения. При IgA нефропатии значения индекса полулуний $\geq 0,75$ характеризуют негативный прогноз течения заболевания. При волчаночном гломерулонефрите индексы полулуний $\leq 0,5$ ассоциированы с более высокой вероятностью восстановления функции почек.

Личный вклад соискателя ученой степени

Постановка проблемы, формулировка целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту, основные научные результаты диссертации, рекомендации по их практическому использованию проведены совместно с научным руководителем [5-11, 13, 17, 19, 21-25]. Автором лично выполнены: анализ научной литературы, изложенный в статьях [3, 4] – вклад соискателя 100%, определены методология и методики исследования, проанализирована медицинская документация с формированием баз данных пациентов [1, 2, 5-8, 12-16, 18, 19-21, 23-25] – вклад соискателя 100%; оценка результатов световой микроскопии, а также иммунофлюоресцентного / иммуногистохимического методов с последующей верификацией морфологического диагноза в каждом случае [1, 9, 14-16] – вклад соискателя 100%. Проведен морфометрический анализ вычисления индексов полулуний [5, 10], разработан протокол оценки клинических и морфологических параметров при гломерулопатиях с экстракапиллярной пролиферацией [24] – вклад соискателя 90%; выполнена статистическая обработка полученных результатов и их изложение в виде текста диссертации. По материалам диссертации опубликованы статьи в научных журналах – вклад соискателя 90%, сборниках научных трудов и материалах конференций. Получены патент на изобретение № 22152 «Способ лечения острой почечной недостаточности у животного в эксперименте» и удостоверение на рационализаторское предложение № 80/7 «Способ полуколичественной оценки степени ишемически-реперфузионного повреждения почек у крыс». Разработаны и внедрены инструкции по применению: «Метод дифференциальной диагностики морфологического типа гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках» (рег. № 136–1217, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 27.04.2018) и «Метод прогнозирования развития гормональной резистентности у пациентов с нефротическим синдромом на основе определения биомолекулярных маркеров» (рег. № 221–1218, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28.12.2018).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертации были доложены в виде 14 устных и стендовых докладов на: Неделе нефрологии 2015 (Санкт-Петербург, 2015), IV Конгрессе ассоциации нефрологов новых независимых государств (Минск,

2016), III Евразийском конгрессе ревматологов (Минск, 2016), Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016), III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием «Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека» (Витебск, 2016), XI научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки» (Минск, 2017); XII научно-практической конференции с международным участием / I конференции РОО Белорусское общество нефрологов «Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки» (Минск, 2018); 30-м Европейском конгрессе патологов (Билбао, Испания, 2018), 31-м Европейском конгрессе патологов (Ницца, Франция, 2019), научных сессиях БГМУ (Минск, 2015-2018), заседании Минского городского общества патологоанатомов (Минск, 2017).

Методы морфологической оценки биоптатов почки при гломерулопатиях с экстракапиллярной пролиферацией внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», «9-я городская клиническая больница», «4-я городская клиническая больница», в учебный процесс учреждений образования «Витебский государственный медицинский университет» и «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с пунктом 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4,13 авторских листа), из них в моноавторстве 2 статьи (1,04 авторских листа), 2 публикации в сборниках научных трудов, 12 публикаций в сборниках материалов съездов и конференций, 2 инструкции по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 4-х глав основной части, включающей аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками, содержит 37 таблиц. Библиографический список включает 150 источников (14 русскоязычных и 136 иностранных), 25 публикаций автора. Приложения (патент, акты внедрений результатов исследования

в практическое здравоохранение и учебный процесс, удостоверение на рационализаторское предложение) представлены на 14 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы исследования. Работа выполнена путем проведения ретроспективного поперечного аналитического исследования на архивном (n=250) и текущем (n=112) материале чрескожных тонкоигольных пункционных биопсий ткани почки, выполненных пациентам нефрологических и ревматологических отделений 1-й, 4-й и 9-й городских клинических больниц города Минска, Минской областной клинической больницы, областных больниц Республики Беларусь городов Бреста, Витебска, Могилева и отобранном из 694 биоптатов нативных почек за период с января 2011 года по декабрь 2015 года.

Исследованные 362 случая включали патологию, при которой могла встречаться ЭП в почечных клубочках. Таким критериям отбора соответствовали 206 пациентов с IgA нефропатией (IgАН), 67 – с волчаночным ГН (ВГН), 34 – с малоиммунным (МИ) ГН, 20 – с мембранопротролиферативным (МБП) ГН, 19 – с IgA васкулитом (IgAB) и 5 – с ГН, ассоциированным с антителами к гломерулярным базальным мембранам (анти-ГБМ) ГН. Из редких нозологий ЭП наблюдалась в 7 биоптатах с фокальным сегментарным гломерулосклерозом, по одному случаю при мембранозной нефропатии, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, криоглобулинемическом ГН с мезангиопротролиферативным поражением и острым ГН, которые отнесены в группу «Другие» (n=11). Клубочковая ЭП выявлена в 165 (23,8%) биоптатах почек. Дизайн-схема исследования, представленная на рисунке 1, отображает основные этапы работы.

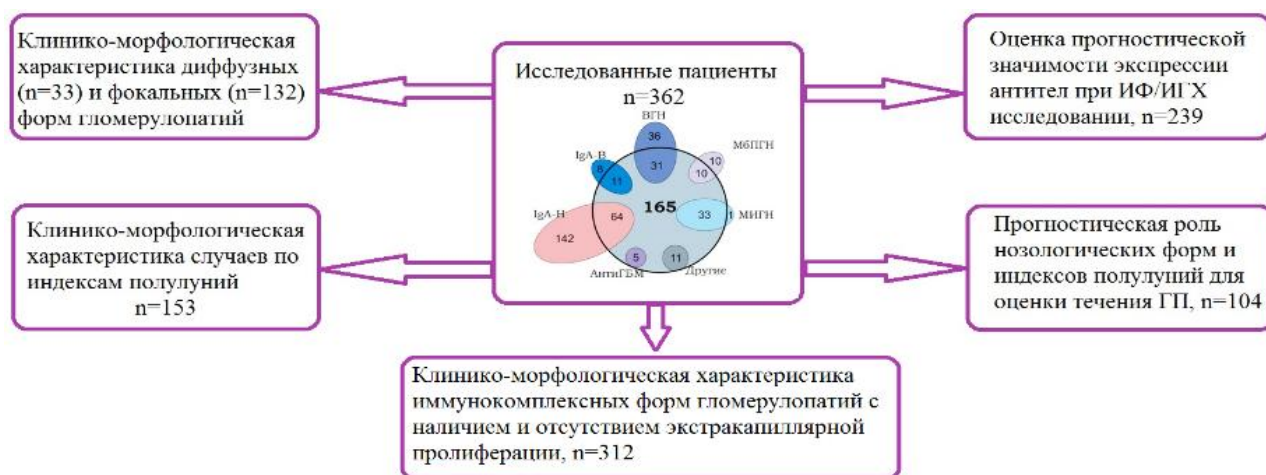


Рисунок 1. – Дизайн-схема исследования

Критерием полулуний явилось наличие двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянско-Боумана. В исследование включены случаи с любым количеством клубочков с полулуниями в биоптате, любым размером и любой характеристикой полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные). ИП рассчитывали с учетом количества гломерул с полулуниями и степени вовлечения окружности капсулы каждого клубочка. Каждому клубочку присваивали балл в соответствии с процентом ЭП по длине окружности: 1 – <10%, 2 – ≥ 10 - <25%, 3 – ≥ 25 - <50% и 4 – ≥ 50 %. Затем баллы суммировали и результат делили на количество несклерозированных клубочков в биоптате [Roberts I.S.D., 2009].

Методы исследования. Проанализированы клиничко-лабораторные данные, полученные из биопсийных карт и медицинских карт стационарного пациента. Показатели функции почек оценивались на момент выполнения нефробиопсии по уровням мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, учитывались показатели протеинурии, гемоглобина и артериальная гипертензия. Выделены основные клинические синдромы почечного повреждения: изолированный мочево-й, нефротический, нефритический, быстро прогрессирующий нефритический [Мухин Н.А., 2014].

Исследование в динамике с анализом информации о пациентах, страдавших ГП с ЭП, проведено в 104 случаях. Медиана (Ме (25%-75%)) наблюдения составила 14 (5-32) месяцев. Оценка течения заболевания проведена у 45,3% (29/64) пациентов с IgАН, 81,8% (27/33) – МИ ГН, 77,4% (24/31) – ВГН, 63,6% – IgAB (7/11) и 70,0% – МБП ГН (7/10), 100% – анти-ГБМ ГН (5/5) и 45,5% – группы «Другие» (5/11). За конечные точки наблюдения были взяты временные интервалы от установления морфологического диагноза до снижения почечной функции (снижения скорости клубочковой фильтрации на 50% от исходного уровня, либо удвоения показателя креатинина), точки начала почечно-заместительной терапии (диализа или трансплантации) и летального исхода.

Микропрепараты были окрашены гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Во всех случаях проведено прямое иммунофлуоресцентное исследование, в 21 случае дополнительное иммуногистохимическое исследование с АТ к иммуноглобулинам классов G, A, M, компонентам комплемента C3c и C1q, к (каппа) и λ (лямбда) легких цепей, фибриногеном.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа Olympus VX 51 (Япония) с люминесцентной насадкой при увеличении 100, 200 и 400. Статистический анализ проведен с использованием статистических пакетов Excel 2010 с надстройкой Аттестат,

STATISTICA 10.0 и Medcalc. При проверке гипотез критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика нозологических форм гломерулопатий по распространенности и степени выраженности экстракапиллярной пролиферации. В структуре ГП с ЭП ($n=165$) выделены основные группы патологии. Наиболее частые иммунокомплексные (ИК) формы ГП составили 70,3% (95% ДИ 58,1-84,3) и включали IgАН (38,8%, 95% ДИ 29,9-49,5), ВГН (18,8%, 95% ДИ 12,8-26,7), IgAB (6,7%, 95% ДИ 3,3-11,9), МБП ГН (6,1%, 95% ДИ 2,9-11,1). МИ ГН составили 20,0% (95% ДИ 13,8-28,1), анти-ГБМ ГН – 3,0% (95% ДИ 1,0-7,1), группа «Другие» – 6,7% (95% ДИ 3,3-11,9).

Нозологические формы ГП с ЭП характеризовались различной распространенностью клубочков с ЭП в нефробиоптатах (таблица). Развитие ЭП значимо чаще наблюдалось при анти-ГБМ ГН, чем при ИК формах ГП: IgАН, ВГН, МБП ГН ($\chi^2=10,54$, $p=0,002$; $F=0,027$, $p=0,021$; $F=0,061$, $p=0,042$ соответственно), а также при МИ ГН по сравнению с ИК ГН (IgАН, IgAB, ВГН, МБП ГН) ($p < 0,001$ для всех). Разделение случаев в зависимости от фокальной и диффузной ЭП продемонстрировало большинство с фокальной ЭП (132/80%), среди них доминировала IgАН (48,5%) ($\chi^2=12,35$, $p < 0,001$). Диффузное распространение ЭП наблюдалось в 4 раза реже (33/20%), при этом в структуре преобладал МИ ГН (51,5%) ($\chi^2=25,61$, $p < 0,001$), а доля анти-ГБМ ГН возрастала до 15,2% ($F=0,0002$, $p < 0,001$).

Таблица – Сравнительная характеристика гломерулопатий в зависимости от наличия и количества клубочков с полулуниями в биоптате, абс (%)

Нозологическая форма гломерулопатий	Экстракапиллярная пролиферация и ее распределение			Статистическая значимость различий между фокальным и диффузным распределением
	Отсутствует	Фокальное, $n=132$	Диффузное, $n=33$	
Анти-ГБМ гломерулонефрит, $n=5$	0(0,0)	0(0,0)	5 (15,2)	$F=0,0002$; $p < 0,001$
Малоиммунный гломерулонефрит, $n=34$	1(3,0)	16(12,1)	17(51,5)	$\chi^2=25,61$; $p < 0,001$
Волчаночный гломерулонефрит, $n=67$	36(53,7)	26(19,7)	5(15,2)	$\chi^2=0,36$; $p=0,550$
IgA нефропатия, $n=206$	142(68,9)	60(45,5)	4(12,1)	$\chi^2=12,35$; $p < 0,001$
IgA васкулит, $n=19$	8(42,1)	9(5,5)	2(6,1)	$F=1,000$; $p=0,876$
Мембранопролиферативный гломерулонефрит, $n=20$	10(50,0)	10(7,6)	0 (0,0)	$F=0,214$; $p=0,103$
Другие формы, $n=11$	0 (0,0)	11 (8,3)	0 (0,0)	$F=0,123$; $p=0,087$

Биоптаты пациентов с анти-ГБМ ГН во всех случаях характеризовались диффузным распределением клубочков с ЭП. Клубочки с полулуниями выявлены в подавляющем большинстве (97%) биоптатов при МИ ГН, причем фокальное и диффузное распределение пораженных клубочков наблюдалось одинаково часто (48,5% и 51,5% соответственно). Значительно реже по сравнению с МИ формами ЭП в клубочках наблюдалась при ИК формах ГП (31,1%, $p < 0,001$ при IgАН и 46,3%, $p < 0,001$ при ВГН), при этом диффузное развитие ЭП в гломерулах при МБП ГН отсутствовало ($F = 0,003$, $p = 0,004$), в других формах отмечалось редко и составило 12,1%, $F < 0,001$, $p < 0,001$ при IgАН и 15,2%, $\chi^2 = 8,87$, $p = 0,003$ соответственно при ВГН. Случаи IgАВ по сравнению с IgАН сопровождалась более частым развитием ЭП поражения ($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$).

Случаи с фокальной ЭП чаще сопровождалась клинической картиной нефритического синдрома и изолированного мочевого синдрома (90/68,2% в отличие от 10/30,3%, $\chi^2 = 15,87$, $p < 0,001$ и 29/22% в отличие от 1/3%, $F = 0,010$; $p = 0,012$ соответственно). ГП с диффузной ЭП чаще демонстрировали быстро прогрессирующий нефритический синдром (19/57,6% в отличие от 12/9,1%, $\chi^2 = 40,67$, $p < 0,001$), у пациентов были выше показатели мочевины (16,8 (12,1-26,0) в отличие от 6,8 (5,1-10,9) ($U = 757,5$, $p < 0,001$), креатинина (0,255 (0,148-0,661) в отличие от 0,107 (0,085-0,165) ($U = 786,5$, $p < 0,001$)), а в нефробиоптатах наблюдался более распространенный глобальный гломерулосклероз (20,0 (7,1-46,2) в отличие от 9,8 (1,6-23,6)) ($U = 1494,5$, $p = 0,005$).

Пациенты выделенных нозологических групп ГП с ЭП различались по возрасту ($N = 28,69$, $p < 0,001$). Лица с МИ ГН были значительно старше (49 (38-56) лет), чем IgАН (32 (25-41) лет) и ВГН (31 (24-44) лет) ($p < 0,001$ и $p = 0,009$ соответственно). По гендерному признаку при IgАН и IgАВ отмечалось практически двухкратное преобладание мужчин. Женщины чаще болели при ВГН (в 12 раз) и при МИ ГН (в 2,3 раза).

Показатели ИП статистически значимо различались при различных нозологических формах ГП с ЭП ($N = 36,55$, $p < 0,001$). Распределение ИП при наиболее частой патологии, представленное на рисунке 2, демонстрирует статистически значимые отличия исследованных показателей при МИ ГН (1,67 (0,81-2,07)) от ВГН (0,59 (0,38-1,00) ($p = 0,039$) и IgАН (0,50 (0,25-0,89) ($p < 0,001$)).

Случаи анти-ГБМ ГН характеризовались наиболее высокими значениями ИП (3,15 (2,15-4,00)) ($N = 36,3$, $p < 0,001$), которые статистически значимо отличались от показателей при IgАН (0,50 (0,25-0,89) и МБП ГН (0,42 (0,18-0,88)) ($p = 0,008$ и $p = 0,009$ соответственно). Парное сравнение выявило достоверные различия ИП между анти-ГБМ ГН и остальными формами (МБП

ГН, IgАН, IgAB) ($p < 0,001$ для всех)), между МИ ГН и остальными формами (МБП ГН ($p = 0,008$), IgАН ($p = 0,021$), ВГН ($p = 0,042$), IgAB ($p = 0,038$)), а также между анти-ГБМ ГН и МИ ГН ($p < 0,001$).

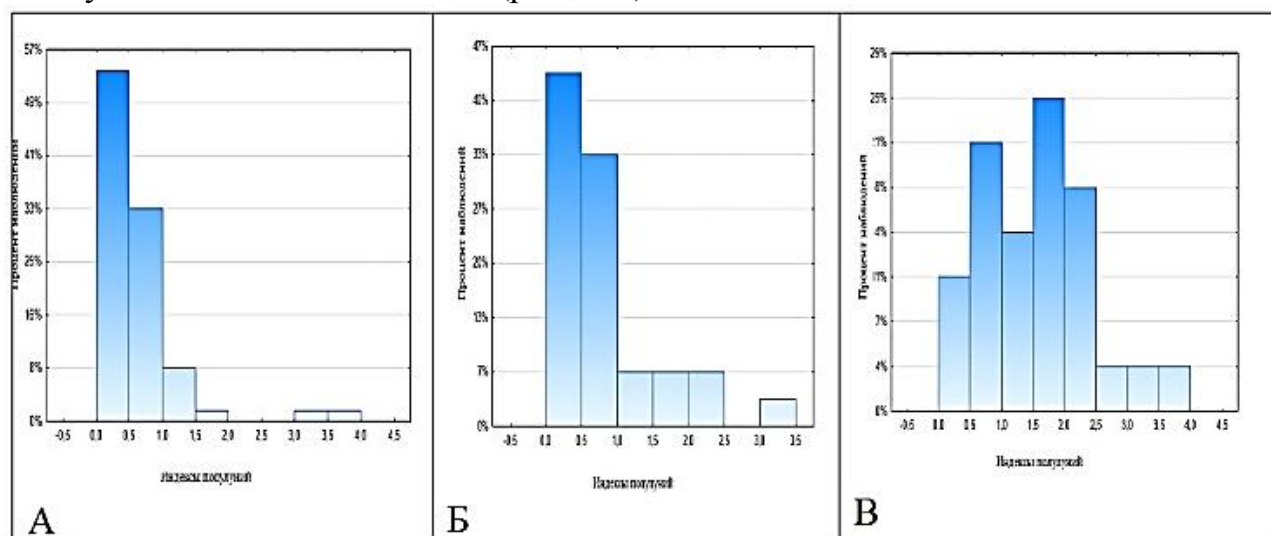


Рисунок 2. – Распределение значений индексов полулуний в биоптатах:
А – при IgA нефропатии, Б – при волчаночном гломерулонефрите,
В – при малоиммунном гломерулонефрите

Клинико-морфологическая характеристика гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией. Клиническое течение ИК ГП с полулуниями характеризовалось рядом особенностей по сравнению со случаями без этого признака. Случаи IgАН, ВГН и IgAB с развитием ЭП протекали с более высоким уровнем протеинурии (1,4 (0,81-2,6) в отличие от 0,7 (0,35–1,39), $U = 2616,5$ и $p < 0,001$ при IgАН; (1,51 (0,82-4,22) в отличие от 1,00 (0,40-2,15), $U = 394,5$ и $p = 0,040$ при ВГН; (1,57 (0,94-2,78) в отличие от 0,46 (0,31-1,69), $U = 16,5$ и $p = 0,026$ при IgAB), что можно объяснить повреждением фильтрационного барьера и подоцитов при развитии ЭП [Variéty J., 2005; Smeets B., 2012].

Пациенты с IgАН и наличием ЭП в биоптатах чаще (40/62,5% в отличие от 64/45,1%) страдали артериальной гипертензией ($\chi^2 = 5,36$, $p = 0,021$). При IgАН развитие ЭП чаще сочеталось с сегментарным гломерулосклерозом (54/84,4% по сравнению с 83/58,5%, $\chi^2 = 13,31$, $p < 0,001$) и более выраженным интерстициальным фиброзом (20 (10–33) по сравнению с 10 (5–30), $U = 3679,0$, $p = 0,029$). При ВГН с ЭП статистически значимо худшими были показатели, характеризующие функцию почек: скорость клубочковой фильтрации (58 (30-79) по сравнению с 76 (58–101), $U = 339,5$, $p = 0,009$), мочевины (10,75 (6,2-15,6) по сравнению с 6,6 (5,0-8,9), $U = 303,5$, $p = 0,001$) и креатинина (0,12 (0,09-0,18) по сравнению с 0,09 (0,08-0,12), $U = 397,0$, $p = 0,043$), чем в случаях, не сопровождавшихся ЭП. Среди морфологических изменений при ВГН с ЭП чаще наблюдались другие морфологические признаки активного клубочкового

повреждения: некрозы клубочков (от 1/2,8% до 11/32,4%, $p < 0,001$), эндотелиальная пролиферация (от 21/58,3% до 30/88,2%, $p = 0,0003$), микротромбы (от 5/13,9% до 15/44,1%, $p = 0,002$) и лейкоциты (от 13/36,1% до 26/76,5%, $p < 0,001$) в гломерулярных капиллярных петлях. Пациенты с фокальным и диффузным распределением клубочков с ЭП в нефробиоптатах при МИ ГН не различались ни по клиническим данным, ни по морфологическим изменениям ($p > 0,05$).

Прогностическое значение экспрессии маркеров в ткани почки.

Обнаружение депозитов IgA в мезангиальных зонах клубочков явилось ключевым для установления морфологического диагноза IgАН, однако максимальная интенсивность экспрессии (3+) была ассоциирована с ЭП (57/89,1% по сравнению с 51/35,9%, $\chi^2 = 49,96$, $p < 0,001$). Внутримембранозные депозиты IgA и C3 наиболее часто наблюдались при развитии ЭП (43/67,2% по сравнению с 61/43,0%, $\chi^2 = 10,36$, $p = 0,001$ и 29/45,3% по сравнению с 42/29,6%, $\chi^2 = 4,54$, $p = 0,033$ соответственно). Депозиты других АТ в клубочковых структурах статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Мезангиальные депозиты IgG при IgАН с ЭП статистически значимо чаще выявлялись при ИП $\geq 0,75$ (11/42,3% в отличие от 6/15,7%), в этой группе был повышен риск нарушения функции почек (ОР=2,68, 95%ДИ 1,13-6,33). Показатели ИП $\geq 0,75$ наблюдались в 58,3% (14/24) пациентов, в биоптатах которых выявлялась экспрессия IgG в мезангиальных зонах клубочков (в отличие от 29,7% (11/37) с ИП $< 0,75$) ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,027$). IgM в мезангии чаще наблюдались при IgАН (53/82,8%), чем при IgАВ (6/54,5%) ($\chi^2 = 4,47$, $p = 0,035$).

Сравнительного исследования экспрессии антител в клубочковых структурах при ВГН в зависимости от локализации депозитов в клубочках нами не проводилось, поскольку для системной красной волчанки характерны клубочковые отложения всех компонентов. Однако сравнение частоты формирования гломерулярных полулуний между III и IV классами ВГН, демонстрирующих соответственно мезангиальный и мембранопролиферативный паттерны, позволило выявить более частое наличие ЭП именно при IV классе, отражающем преимущественно субэндотелиальную фиксацию иммунных комплексов ($\chi^2 = 8,21$, $p = 0,004$).

Нарушение функции почек при IgАН было связано с ИП $\geq 0,75$ и соотносилось со статистически значимыми различиями по частоте развития артериальной гипертензии (20/83,3% по сравнению с 18/48,6%, $\chi^2 = 7,46$, $p = 0,006$), а также с процентом склеротических изменений в клубочках (15,8 (6,7–36,1) в сравнении с 5,9 (0,0–16,7), $U = 285,5$ и $p = 0,010$; 38,0 (18,8–50,0) в сравнении с 11,8 (5,9–23,8), $U = 254,5$ и $p = 0,005$ для глобального и сегментарного гломерулосклероза соответственно) и строме (22,5 (17,5–40,0) в сравнении с 10 (5–25), $U = 243,5$, $p = 0,003$).

Прогностическое значение показателей индексов полулуний.

Наблюдение за течением ГП с ЭП позволило проанализировать функцию почек в зависимости от ИП при различных нозологических формах заболеваний. В отношении прогнозирования снижения функции почек у пациентов с IgA нефропатией можно ориентироваться на $IП \geq 0,75$ (чувствительность – 83,3 %, специфичность – 84,2%, $AUC=0,825$, $p=0,034$, 95% ДИ – 0,61–1,00) (рисунок 3А). ROC анализ в отношении функции почек при ВГН и МИ ГН не показал предиктивной значимости какого-либо оптимального значения (рисунок 3Б, В), несмотря на средние показатели диагностической ценности ($AUC=0,639$ и $AUC=0,613$ соответственно), не получено также статистической значимости тестов ($p=0,210$ и $p=0,352$ соответственно). Наряду с высокой специфичностью полученных данных (88,9% и 100% соответственно), наблюдали низкую чувствительность (50% и 55% соответственно), что не позволяет использовать показатели ИП при ВГН и МИ ГН для прогнозирования снижения функции почек ввиду довольно значительной доли ложноотрицательных случаев.

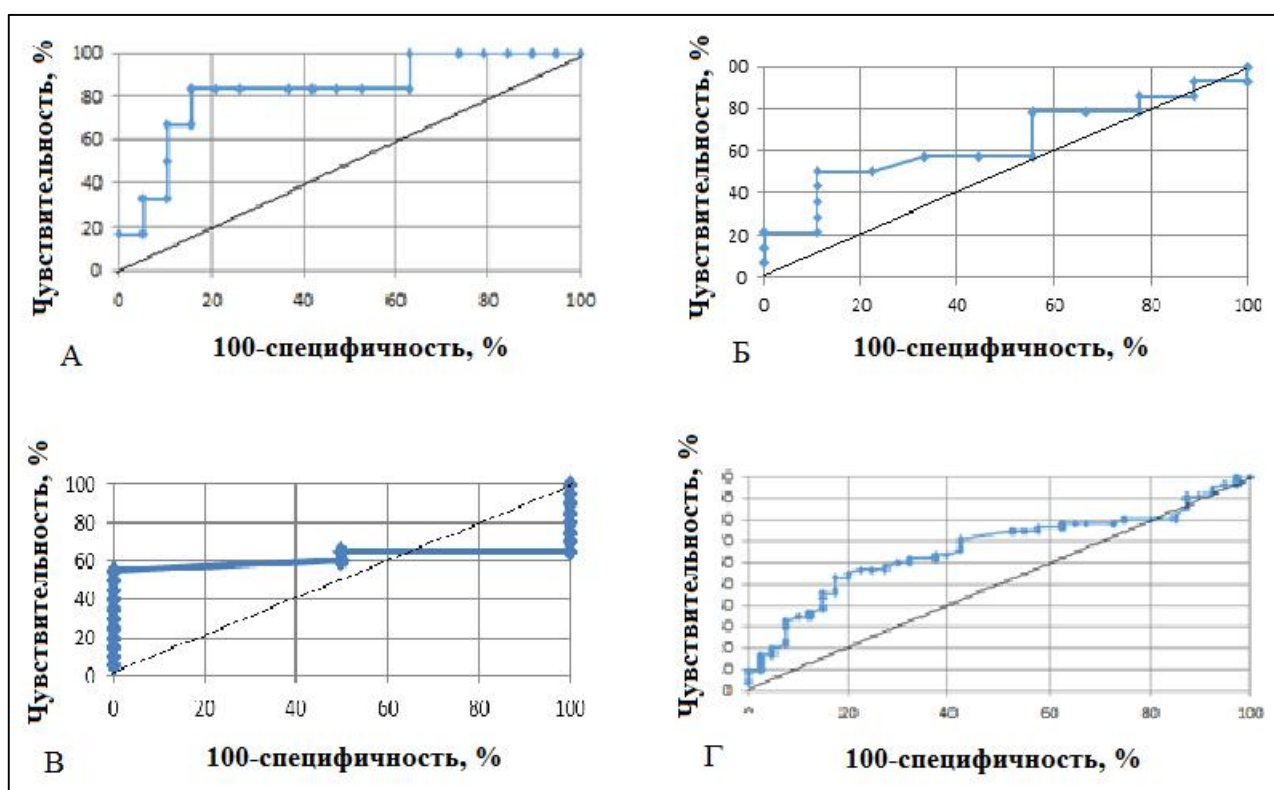


Рисунок 3. – Соотношение чувствительности и специфичности для показателя ИП в зависимости от функции почек:

А – при IgA нефропатии, Б – при волчаночном гломерулонефрите, В – при малоиммунных гломерулонефритах, Г – в общей группе гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией

Несмотря на противоречивость полученных результатов, в общей группе ГП с ЭП показатель ИП выше 1,0 можно считать одним из факторов

прогнозирования снижения функции почек у пациентов (AUC – 0,7, чувствительность – 52,7%, специфичность – 82,5%, $p=0,023$). Диагностическая ценность полученного показателя хорошая, а высокая специфичность показателя позволяет на основании подсчета ИП определять прогноз в отношении динамики функции почек (рисунок 3Г). Однако низкая чувствительность метода (52,7%) свидетельствует о значительном количестве ложноотрицательных результатов.

Значение экстракапиллярной пролиферации и степени ее выраженности при различных формах гломерулопатий для прогнозирования снижения функции почек и летального исхода. Темпы снижения функции почек зависят от нозологической формы заболевания. Статистически значимые различия получены между анти-ГБМ ГН, где наблюдалось наиболее быстрое снижение почечной функции, и остальными группами (МИ ГН ($p<0,001$), IgAN ($p<0,001$), ВГН ($p<0,001$), IgAV ($p=0,036$) и МБП ГН ($p=0,025$)). Кроме того, достоверно различались случаи с МИ ГН и IgAN ($p=0,027$).

Выявлено, что относительный риск развития терминальной ХПН при МИ ГН (21/80,8% в отличие от 1/10,0%) значимо выше, чем при IgAN (ОР=2,39, 95% ДИ 1,28-4,46) и чем при ВГН (21/80,8% в отличие от 6/37,5%) (ОР=2,07, 95% ДИ 1,07-4,03). С другой стороны, применение иммуносупрессивного лечения позволяет в ряде случаев не только сохранить показатели почечной функции, но и улучшить ее по сравнению с началом заболевания. Нами доказано, что относительный шанс восстановления и сохранения функции почек значимо выше при IgAN (ОШ=31,5, 95% ДИ 4,44-223,28) и при ВГН (ОШ=5,83, 95% ДИ 2,62-13,00) по сравнению с МИ ГН (9/90,0% в отличие от 6/22,2% и 10/62,5% в отличие от 6/22,2% соответственно).

В исследованных группах в зависимости от ИП проанализированы риски развития хронической почечной недостаточности. В группе пациентов с ВГН с $ИП \leq 0,5$ шанс восстановления почечной функции выше (7/87,5% по сравнению с 5/45,5%), чем в случаях с $ИП > 0,5$ (ОШ=8,4, 95% ДИ 1,29-54,84). Абсолютный риск прогрессирования почечной недостаточности при ВГН с $ИП > 0,5$ на 21% выше, чем в случаях, где данный показатель равен или менее 0,5. С увеличением показателя ИП выше 0,5 отмечается рост числа случаев с прогрессией заболевания (с 47,8% до 85,7%), однако статистически значимого риска снижения функции почек не выявлено (ОР=4,6; 95% ДИ 0,63-33,56).

У 11 (6,7%) из наблюдаемых пациентов наступил летальный исход, среди них 5 (45,4%) страдали МИ ГН, по 2 (18,2%) IgAV и ВГН и по одному (9,1%) – МБП ГН и ФГС. В 7 (63,6%) случаях причиной смерти стало прогрессирование основного заболевания, в 4 (36,4%) – осложнения иммуносупрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В структуре гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией в безвыборочном материале нефробиопсий пациентов Республики Беларусь наибольший удельный вес занимают иммунокомплексные (70,3%, 95% ДИ 58,1-84,3) и малоиммунные гломерулопатии (20%, 95% ДИ 13,8-28,1). Иммунокомплексные гломерулопатии включают IgA нефропатию (38,8%, 95% ДИ 29,9-49,5), волчаночный гломерулонефрит (18,8, 95% ДИ 12,8-26,7), IgA васкулит (6,7%, 95% ДИ 3,3-11,9), мембранопролиферативный гломерулонефрит (6,1%, 95% ДИ 2,9-11,1). Все иммунокомплексные формы имеют наиболее низкий процент клубочков с полулуниями и редкое диффузное их распространение (в 31,1%, $p < 0,001$ и 12,1%, $p < 0,001$ соответственно при IgA нефропатии, в 46,3%, $p < 0,001$ и 15,2%, $p = 0,003$ соответственно при волчаночном гломерулонефрите, в 50%, $p < 0,001$ и 0%, $p = 0,004$ соответственно при мембранопролиферативном гломерулонефрите) по сравнению с малоиммунными формами. При малоиммунных гломерулонефритах полулуния выявляются в 97% биоптатов и одинаково часто проявляются фокальным и диффузным экстракапиллярным повреждением (48,5% и 51,5% соответственно), с индексами полулуний 1,67 (0,81-2,07). Гломерулонефрит с антителами к гломерулярным базальным мембранам – самая редкая патология (3%, 95% ДИ 1,0-7,1), сопряженная с развитием диффузной экстракапиллярной пролиферации во всех случаях и наиболее высокими показателями индексов полулуний (3,15 [2,15-4,00]; $p < 0,001$). Гломерулопатии с фокальной экстракапиллярной пролиферацией (80%) преобладают над случаями с диффузной (20%), в первых чаще выявляется IgA нефропатия (45,5% в сравнении с 12,1%, $p < 0,001$), в структуре вторых чаще встречаются малоиммунные формы (51,5% в сравнении с 12,1%, $p < 0,001$) и гломерулонефрит с антителами к гломерулярным базальным мембранам (15,2% в сравнении с 0%, $p < 0,001$) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 17, 19, 21, 22, 23].

2. Развитие экстракапиллярной пролиферации в клубочках при иммунокомплексных формах гломерулопатий сопровождается статистически значимым ростом протеинурии: от 0,70 [0,35-1,39] до 1,40 [0,81-2,60] при IgA нефропатии ($p < 0,001$), от 0,46 [0,31-1,69] до 1,57 [0,94-2,78] при IgA васкулите ($p = 0,026$) и от 1,00 [0,40-2,15] до 1,51 [0,82-4,22] при волчаночном гломерулонефрите ($p = 0,040$). IgA нефропатия с экстракапиллярной пролиферацией чаще сопровождается сегментарным гломерулосклерозом в нефробиоптате (от 58,5% до 84,4%, $p < 0,001$) и более выраженным процентом интерстициального фиброза (10 [5-30] и 20 [10-33], $p = 0,029$). В биоптатах пациентов с волчаночным гломерулонефритом и развитием экстракапиллярной

пролиферации чаще выявляются признаки активного пролиферативного повреждения клубочков, такие как некроз капилляров клубочков (от 2,8% до 32,4%, $p < 0,001$), эндотелиальная пролиферация (от 58,3% до 88,2%, $p < 0,001$), наличие лейкоцитов (от 36,1% до 76,5%, $p < 0,001$) и микротромбов (от 13,9% до 44,1%, $p = 0,002$) в капиллярных петлях и, следовательно, с нарушением функции почек, о чем свидетельствуют ухудшение показателей скорости клубочковой фильтрации (с 76 [58-101] до 58 [30-79] мл/мин, $p = 0,009$), рост мочевины (с 6,6 [5,0-8,9] до 10,8 [6,12-15,6] ммоль/л, $p = 0,001$) и креатинина (с 0,09 [0,08-0,12] до 0,12 [0,09-0,18] ммоль/л, $p = 0,043$). Малоиммунные гломерулонефриты с фокальным и диффузным распределением клубочков с экстракапиллярной пролиферацией не демонстрируют значимых различий ни по клиническим, ни по морфологическим показателям ($p > 0,05$). Гломерулопатии с диффузной экстракапиллярной пролиферацией чаще проявляются клинической картиной быстро прогрессирующего нефритического синдрома (57,6% в сравнении с 9,1%, $p < 0,001$) и более выраженными склеротическими изменениями ткани почки (от 9,8 [1,6-23,6] до 20,0 [7,1-46,2], $p = 0,005$ для глобального гломерулосклероза и от 20 [10-35] до 40 [35-60], $p < 0,001$ для интерстициального фиброза). Фокальное распространение клубочков с полулуниями чаще сопровождается клиническими признаками нефритического (68,2% в сравнении с 30,3%, $p < 0,001$) и изолированного мочевого синдромов (22,0% в сравнении с 3,0%, $p = 0,012$) [1, 5, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 23, 24, 25].

3. Экспрессия некоторых иммуноглобулинов и фракций комплемента имеет различия по локализации и степени интенсивности в зависимости от экстракапиллярной пролиферации и степени выраженности при IgA нефропатии и IgA васкулите. При IgA нефропатии IgG в мезангии значимо чаще выявляются при индексах полулуний $\geq 0,75$ (58,3% в отличие от 29,7%) ($p = 0,027$) и характеризуются ростом относительного риска нарушения функции почек (42,3% в отличие от 15,7%) (OR=2,5, 95% ДИ 1,13-6,33). IgA и C3 в базальных мембранах клубочков (67,2% в отличие от 43,0%, $p = 0,001$ и 45,3% в отличие от 29,6%, $p = 0,033$ соответственно) и наибольшая интенсивность IgA в клубочках (89,1% в отличие от 35,9%) сочетаются с экстракапиллярной пролиферацией ($p < 0,001$). Экспрессия IgM в структурах клубочков чаще характеризует IgA нефропатию (82,8%), чем IgA васкулит (54,5%) ($p = 0,049$) [5, 9, 23].

4. Наиболее часто встречаемые иммунокомплексные формы гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией (IgA нефропатия и волчаночный гломерулонефрит) характеризуются более низким относительным риском развития терминальной почечной недостаточности (10,0% в отличие от 80,8%, OR=2,39, 95% ДИ 1,28-13,00 и 37,5% в отличие от

80,8%, ОР=2,07, 95% ДИ 1,07-4,04 соответственно) и более высоким шансом восстановления функции почек на фоне иммуносупрессивного лечения (90,0% в отличие от 22,2%, ОШ=31,5, 95% ДИ 4,44-223,28 и 62,5% в отличие от 22,2%, ОШ=5,83, 95% ДИ 2,62-13,00 соответственно) по сравнению с малоиммунными гломерулонефритами [5, 6, 7, 8].

5. Количественная оценка степени экстракапиллярной пролиферации, основанная на определении индекса полулуний, позволяет прогнозировать течение волчаночного гломерулонефрита и IgA нефропатии. Относительный шанс восстановления почечной функции при волчаночном гломерулонефрите выше при индексе полулуний $\leq 0,5$ (87,5% по сравнению с 45,5%) (ОШ=8,4, 95% ДИ 1,29-54,84). Индекс полулуний $\geq 0,75$ при IgA нефропатии является неблагоприятным фактором развития почечной недостаточности (чувствительность – 83,3%, специфичность – 84,2%, AUC=0,825, $p=0,034$, 95% ДИ 0,61-1,00) [5, 6, 7, 8, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для диагностики нозологической формы гломерулопатии с экстракапиллярной пролиферацией целесообразно использование морфологического метода, включающего исследование ткани почки с применением гистохимических и иммунофлюоресцентных / иммуногистохимических методик и анализ клинико-морфологических корреляций [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 24].

2. Предложенная методика морфометрической оценки количественных изменений компонентов клубочков с подсчетом индекса полулуний может быть использована для объективного описания изменений в клубочках при различных формах гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией и определения прогноза течения заболеваний на ранних этапах их развития с целью рационального выбора методов иммуносупрессивной терапии [8, 10, 18, 20, 25].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Трудности клинической диагностики малоиммунных системных васкулитов / М. В. Дмитриева, О. А. Юдина, А. А. Сыантович, А. Е. Буглова // Лечеб. дело. – 2014. – № 6. – С. 44–48.
2. Структура и клиничко-морфологическая характеристика почечной патологии пациентов 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. Савченко по данным нефробиопсий / М. В. Дмитриева, А. Ф. Пучков, Д. М. Торопилов, И. Н. Анищенко // Лечеб. дело. – 2015. – № 5. – С. 47–52.
3. Дмитриева, М. В. Гломерулонефриты с полулуниями: нозологическая структура, клиничко-морфологический и прогностический анализ / М. В. Дмитриева // Медицина. – 2015. – № 3. – С. 65–69.
4. Дмитриева, М. В. Гломерулярные полулуния: механизмы формирования и клеточный состав / М. В. Дмитриева // Здоровоохранение. – 2016. – № 2. – С. 50–56.
5. Дмитриева, М. В. IgA нефропатия с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек у взрослых / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, К. С. Комиссаров // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 160–169.
6. Клиничко-морфологическая характеристика волчаночного гломерулонефрита с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, К. А. Чиж, З. Н. Брагина // Здоровоохранение. – 2018. – № 8. – С. 11–17.
7. Малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями: клиничко-морфологический и прогностический анализ / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, К. А. Чиж, З. Н. Брагина // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 64–66.
8. Дмитриева, М. В. Клиничко-морфологическая характеристика и прогноз течения гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 56–61.
9. Иммунофлуоресцентная микроскопия у пациентов с IgA-нефропатией / К. С. Комиссаров, М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, В. С. Пилотович, О. В. Краско // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 317–323.

Статьи в научных сборниках

10. Дмитриева, М. В. Количественная оценка экстракапиллярной пролиферации при гломерулопатиях [Электронный ресурс] / М. В. Дмитриева,

Т. А. Летковская // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте : сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А. С. Леонтьюка / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ; под ред. Т. М. Студеникиной, И. А. Мельникова, В. С. Гайдука. – Минск, 2017. – С. 256–260. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Гломерулонефрит при пурпуре Шенляйн–Геноха у взрослых: вопросы клиники и морфологической диагностики / М. В. Дмитриева, К. А. Чиж, Т. А. Летковская, Г. Г. Степанюк // Современные диагностические технологии на службе медицины : сб. науч. тр. к 25-летию Мин. консультац.-диагност. центра ; под ред. Е. Л. Трисветовой, И. Н. Пономаренко. – Минск, 2014. – С. 37–45.

Статьи в материалах конференций и съездов

12. Распространенность и возможные причины мембранопротролиферативного гломерулонефрита в г. Минске и Минской области Республики Беларусь / К. С. Комиссаров, О. П. Дыбова, М. В. Дмитриева, В. С. Пилотович // Неделя нефрологии 2015 : IX общерос. конф. Рос. диализ. об-ва : тез. докл., [Санкт-Петербург, 15–16 сент. 2015 г.]. – [Опубл. в журн.] Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 293–295.

13. Гломерулонефриты с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек при системных васкулитах / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, О. А. Юдина, К. А. Чиж, К. С. Комиссаров, З. Н. Брагина, С. И. Новик // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. – С. 118–120.

14. Новые данные о результатах нефробиопсий у ревматологических пациентов / К. А. Чиж, М. В. Дмитриева, В. Е. Ягур, Н. Ю. Достанко, А. Л. Рекун, П. Ю. Вершинин // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. – С. 368–370.

15. Юдина, О. А. Диагностические возможности патоморфологии в ревматологии / О. А. Юдина, М. В. Дмитриева, А. Ф. Пучков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. – С. 392–394.

16. Результаты нефробиопсии: над чем работают нефрологи? / К. А. Чиж, П. Ю. Вершинин, М. В. Дмитриева, А. Ю. Тетерюкова // Инновационные технологии в диагностике и лечении терапевтических заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, 30 окт. 2015 г. / Белорус. мед. акад.

последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2015. – С. 134–137.

17. Дмитриева, М. В. Характеристика гломерулонефритов с экстракапиллярной пролиферацией / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская // Всероссийская научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» : сб. науч. тр., Москва, 6–7 апр. 2016 г. / под ред. О. В. Макаровой [и др.]. – М., 2016. – С. 52–53.

18. Комиссаров, К. С. Клинические варианты течения IgA-нефропатии / К. С. Комиссаров, М. В. Дмитриева, В. С. Пилотович // Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии : материалы IV Конгр. ассоц. нефрологов новых независимых государств, Минск, 29–30 сент. 2016 г. / ОО «Белорус. ассоц. врачей» ; под науч. ред. Н. А. Колесника. – Минск, 2016. – С. 38.

19. Клинико-морфологические формы гломерулонефритов с экстракапиллярной пролиферацией / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, О. А. Юдина, А. Ф. Пучков // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии) : материалы III Респ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20–21 окт. 2016 г. / Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т ; [редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 135–138.

Тезисы докладов

20. Komissarov, K. Clinicopathological features of IgA nephropathy in patients older than 45 years / K. Komissarov, M. Dmitrieva, V. Pilotovich // 54th ERA-EDTA congress : abstr., Madrid, Spain, June 3rd–6th 2017. – [Publ.] Nephrol. Dial. Transplant. – 2017. – Vol. 32, suppl. 3. – P. iii511. – Abstr. MP234.

21. Dmitrieva, M. Clinical forms of glomerulonephritis with extracapillary proliferation / M. Dmitrieva, T. Letkovskaya, K. Komissarov // 55th ERA-EDTA congress : abstr., Copenhagen, Denmark, May 24th–27th 2018. – [Publ.] Nephrol. Dial. Transplant. – 2018. – Vol. 33, suppl. 1. – P. i363. – Abstr. SP052.

22. Rogov, Y. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in renal biopsies / Y. Rogov, M. Dmitrieva, T. Letkovskaya // 30th European Congress of Pathology (ECP 2018) : abstr., Bilbao, Spain, 8–12 Sept. 2018. – [Publ.] Virchows Arch. – 2018. – Vol. 473, suppl. 1. – P. S83. – Abstr. PS-05-016.

23. Comparative characteristics of IgA nephropathy and IgA vasculitis with glomerular extracapillary proliferation in adults / Y. Rogov, M. Dmitrieva, T. Letkovskaya, V. Savosh, K. Komissarov // 31st European Congress of Pathology (ECP 2019) : abstr., Nice, France, 7–11 Sept. 2019. – [Publ.] Virchows Arch. – 2019. – Vol. 475, suppl. 1. – P. S128. – Abstr. PS-10-016.

Инструкции по применению

24. Метод дифференциальной диагностики морфологического типа гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках : инструкция по применению № 136–1217 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.04.2018 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», УЗ «Гор. клин. патологоанатом. бюро» ; Т. А. Летковская, М. В. Дмитриева. – Минск, 2017. – 15 с.

25. Метод прогнозирования развития гормональной резистентности у пациентов с нефротическим синдромом на основе определения биомолекулярных маркеров : инструкция по применению № 221–1218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2018 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», Гор. клин. патологоанатом. бюро, УЗ «2-я гор. дет. клин. больница г. Минска» ; Т. А. Летковская, В. В. Савош, Е. Д. Черствый, М. В. Дмитриева, Н. И. Тур. – Минск, 2018. – 7 с.

Дзмітрыева Маргарыта Уладзіміраўна
Дыягнастычнае і прагнастычнае значэнне экстракапілярнай
праліферацыі пры гламерулапатых

Ключавыя словы: гламерулапаты, нефрабіяпсія, экстракапілярная праліферацыя, індэкс паўмесяцаў, імунныя комплексы, функцыя нырак.

Мэта даследавання: устанавіць характар экстракапілярнай праліферацыі, яе ўзаемасувязь з асноўнымі клініка-марфалагічнымі праявамі і прагнастычнае значэнне пры розных формах гламерулапаты для паляпшэння марфалагічнай дыягностыкі і вынікаў лячэння пацыентаў.

Аб'ект даследавання: гісталагічныя прэпараты і блокі 362 пункцыйных нефрабіяпсій дарослых пацыентаў з гламерулапатых.

Метады даследавання: марфалагічныя, у тым ліку гісталагічныя, гістахімічныя, імунафлюарэсцэнтныя, імунагістахімічныя, а таксама марфаметрычныя, статыстычныя метады.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана структура і частата формаў гламерулапаты з экстракапілярнай праліферацыяй. Дадзена вычарпальная клініка-марфалагічная характарыстыка асноўных назалагічных формаў гламерулапаты з паўмесяцамі, праведзеная шляхам комплекснага аналізу клініка-лабараторных параметраў, марфалагічных прыкмет і характару экспрэсіі біямалекулярных маркераў у матэрыяле нефрабіяпсій з прымяненнем індэкса паўмесяцаў. Устаноўлена ўзаемасувязь індэксаў паўмесяцаў з характарам, цяжкасцю клінічных праяў і прагнозам для функцыі нырак пры розных формах гламерулапаты.

Рекамендацыі па выкарыстанні: выкарыстаная метадыка марфаметрычнай ацэнкі колькасных змен кампанентаў клубочкаў, прымененая для аб'ектыўнага апісання змен у клубочках пры розных формах гламерулапаты, дае магчымасць прадказаць цяжэнне захворвання і рацыянальна выбраць метады імунасупрэсіўнай тэрапіі ў залежнасці ад атрыманых вынікаў індэкса паўмесяцаў.

Галіна прымянення: вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны ў практычнай і навукова-даследчай дзейнасці паталагаанатамамі, нефролагамі, рэўматолагамі, тэрапеўтамі.

РЕЗЮМЕ

Дмитриева Маргарита Владимировна

Диагностическое и прогностическое значение экстракапиллярной пролиферации при гломерулопатиях

Ключевые слова: гломерулопатии, нефробиопсия, экстракапиллярная пролиферация, индекс полулуний, иммунные комплексы, функция почек.

Цель исследования: установить характер экстракапиллярной пролиферации, ее взаимосвязь с основными клинико-морфологическими проявлениями и прогностическое значение при различных формах гломерулопатий для улучшения морфологической диагностики и результатов лечения пациентов.

Объект исследования: гистологические препараты и блоки 362 пункционных нефробиопсий взрослых пациентов с гломерулопатиями.

Методы исследования: морфологические, в том числе гистологические, гистохимические, иммунофлюоресцентные, иммуногистохимические, а также морфометрические, статистические методы.

Полученные результаты и их новизна: определена структура и частота форм гломерулопатий с экстракапиллярной пролиферацией. Дана исчерпывающая клинико-морфологическая характеристика основных нозологических форм гломерулопатий с полулуниями, проведенная путем комплексного анализа клинико-лабораторных параметров, морфологических признаков и характера экспрессии биомолекулярных маркеров в материале нефробиопсий с применением индекса полулуний. Установлена взаимосвязь индексов полулуний с характером, тяжестью клинических проявлений и прогнозом для функции почек при различных формах гломерулопатий.

Рекомендации по использованию: использованная методика морфометрической оценки количественных изменений компонентов клубочков, примененная для объективного описания изменений в клубочках при различных формах гломерулопатий, даёт возможность предсказать течение заболевания и рационально выбрать методы иммуносупрессивной терапии в зависимости от полученных результатов индекса полулуний.

Область применения: результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской деятельности патологоанатомами, нефрологами, ревматологами, терапевтами.

SUMMARY

Dmitrieva Margarita Vladimirovna
**Diagnostic and prognostic value of extracapillary proliferation
in glomerulopathies**

Key words: glomerulopathies, kidney biopsy, extracapillary proliferation, crescent score, immune complexes, kidney function.

Objective: to establish the nature of extracapillary proliferation, its relationship with the main clinical and morphological manifestations and prognostic value in various forms of glomerulopathy in order to improve morphological diagnosis and treatment results.

The object of study: histological slides and blocks of 362 puncture kidney biopsies of adult patients with glomerulopathies.

Methods: morphological, including histological, histochemical, immunofluorescence, immunohistochemical, as well as morphometric and statistical methods.

Results and innovations: the structure and frequency of forms of glomerulopathies with extracapillary proliferation were determined. The study gives an exhaustive clinical and morphological characteristic of glomerulopathy with extracapillary proliferation, carried out by a comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters, morphological signs and the nature of the expression of biomolecular markers in the material of kidney biopsies by using the crescent score. The interrelation of crescent score with the nature, severity of clinical manifestations and prognosis for renal function in various forms of glomerulopathy has been established.

Recommendations for use: the methodology used for morphometric assessment of quantitative changes in glomerular components, used to objectively describe changes in glomeruli with various forms of glomerulopathy, makes it possible to predict the course of the disease and rationally choose immunosuppressive therapy methods depending on the results of the crescent score.

The field of application: the results of the research can be used in practical and research activities by pathologists, nephrologists, rheumatologists, physicians.

Подписано в печать 05.11.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,41. Тираж 60 экз. Заказ 515.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.