

На правах рукописи

Хрюстов

Алексей Анатольевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ
ПОЧЕК И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Соколова Людмила Александровна**

Официальные оппоненты:

Жданова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Колотова Галина Борисовна, доктор медицинских наук, Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40», заместитель главного врача по медицинской помощи

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный Медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «12» ноября 2013 г. в «13» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru и на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.102.02
доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время ревматоидный артрит (РА) рассматривается как аутоиммунное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов (Насонов Е.Л., 2010; Сигидин Я.А. с соавт., 2001). Поражение почек является одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА, а прогрессирующая почечная недостаточность (ПН) и уремия занимают одно из первых мест среди причин смерти больных РА (Doran M.F. et al., 2002; Sihvonen S. et al., 2004).

При РА встречаются различные поражения почек: вторичный амилоидоз, гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит, пиелонефрит (Каневская М.З. с соавт, 2003; Тареева И.Е. с соавт, 2000). К прогностически значимым осложнениям относится вторичный амилоидоз почек, который встречается в 15 - 60 % случаев и может быть причиной быстрого развития почечной недостаточности (ПН). (Chevrel G. et al. 2001; Koivuniemi R., et al., 2008; Мухин Н.А., 1981). Вторым по значимости является гломерулонефрит, с различными морфологическими формами: мезангиопролиферативный (МезПГН), мезангиокапиллярный (МКГН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) (Каневская М.З. с соавт, 2003; Тареева И.Е. с соавт, 2000). МезПГН является самым распространенным вариантом поражения почек при РА (Karstila K. et al., 2007; Icardi A. et al., 2003; Voers M. et al., 2001).

По данным Е.М. Шилова (2002) с соавторами 10-ти летняя выживаемость при МезПГН составляет 64%. Еще более быстрому развитию ПН приводят редкие формы гломерулопатий: МКГН, ФСГС, БПГН, которые многие авторы рассматривают как проявление ревматоидного васкулита (Helin H.J. et al., 1995; Weyand C.M., 2000). Наиболее серьезным поражением почек при РА является вторичный амилоидоз (Joss N. et al., 2000; Vuxbaum J. et al., 1998). Пятилетняя выживаемость при АА-амилоидозе составляет около 43% и зависит от ранней диагностики и своевременно назначенного лечения (MacPhee C.E. et al., 2004).

Средняя продолжительность жизни больных с АА-амилоидозом почек до ХПН составляет 2-4 года. Результаты диализа у больных с вторичным амилоидозом почек на фоне РА значительно хуже, чем у пациентов при других хронических заболеваниях почек (Bergesio F. et al., 2007; Lachmann H.J. et al., 2007; Joss N. et al., 2000). Точная диагностика амилоидоза почек возможна только с помощью нефробиопсии (НБ) (Mueller O.S., 2007; Stoopler E.T. et al., 2003).

Еще в 1993г. А. Bohle et al. подчеркивали, что при вовлечении почек не наблюдается полного параллелизма между клиническими проявлениями и массивностью отложения амилоида в клубочках. Впервые о негативном влиянии умеренной протеинурии в 1994г. отмечали R.R. Bailey et al.. Влияние гематурии на течение гломерулонефрита противоречивы: по мнению Е.М. Шилова с соавторами (2002), В.Л. Дума́на с соавтором (2005) при IgA-нефропатии гематурия в ОАМ более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшает прогноз.

Улучшение клинического состояния больных РА может быть обусловлено прежде всего ранним назначением базисной терапии (цитостатики), а также использование биологических агентов (Sokka T., Pincus T., 2008). H.J. Lachmann et al. (2007) считают, что раннее и агрессивное лечение РА является основным в профилактике АА-амилоидоза, и может приводить к регрессу депозитов амилоида.

Цель исследования

Выявить факторы прогрессирования поражения почек у больных ревматоидным артритом и их влияние на прогноз в зависимости от клинического течения заболевания и морфологической картины нефробиоптатов.

Задачи исследования:

1. Уточнить частоту встречаемости поражения почек у больных РА и их клинико-лабораторные варианты.
2. Выявить факторы, влияющие на выживаемость больных РА с поражением почек, используя монофакторный анализ по методу Kaplan-Meier.
3. Изучить морфологические варианты патологии почек у больных РА на основании анализа результатов нефробиоптатов.

4. Провести сопоставление клинико-лабораторных данных с морфологической картиной нефробиоптатов у больных РА и определить показания к нефробиопсии.
5. Проанализировать влияние проводимого лечения больных РА на прогрессирование почечной недостаточности.

Научная новизна

С помощью монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier впервые выявлены независимые факторы, влияющие на выживаемость больных РА с поражением почек: женский пол, возраст в дебюте РА более 45 лет, длительность АГ > 8,6 лет, высокая активность РА (по шкале DAS 28 > 5,1), протеинурия > 0,3 г/л и эритроцитурия менее 2 в поле зрения в ОАМ, суточная протеинурия (СПУ) > 0,4 г, гипопропротеинемия и анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена и холестерина.

На основе результатов комплексного обследования больных РА установлено, что основными клиническими вариантами поражения почек являются: изолированный мочевого синдром (15,4%) и нефротический синдром (1,2%), снижение СКФ диагностировано у 61,2% пациентов.

Основным морфологическим субстратом поражения почек при РА, по данным нефробиопсий, является вторичный амилоидоз, который встретился в 52,6% и с гистологическими признаками гломерулосклероза в 100% случаев. Наличие гломерулосклероза в 15% при этом варианте приводило к снижению СКФ менее 60 мл/мин. МезПГН обнаружен у 42,1% пациентов, гломерулосклероз выявлен только в 50% случаев. Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН встретилось у 5,3% больных.

Установлено, что у больных РА вторичный амилоидоз почек в 46% случаев протекал с нефротическим синдромом (НС) и у 54% пациентов с изолированным мочевым синдромом (ИМС). При МезПГН клинически проявился только изолированным мочевым синдромом.

Обоснована целесообразность своевременного проведения нефробиопсии (НБ), позволяющая вовремя верифицировать морфологические изменения у

больных РА с поражением почек. Показанием для НБ являются: протеинурия $\geq 0,3$ г/л с минимальной микрогематурией в общем анализе мочи, суточная протеинурия $\geq 0,4$ г в сочетании со СКФ ≥ 60 мл/мин.

Практическая значимость

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования больных РА с целью выявления поражения почек, а также определять тактику ведения и лечения для предупреждения развития ПН.

Для ранней диагностики АА-амилоидоза почек у больных РА следует учитывать следующие данные: возраст больных в дебюте поражения почек 60; 49÷65 лет, длительность РА до дебюта патологии почек: 16; 6÷23 лет, преобладание III степени активности РА (по шкале DAS 28) и ее длительность, протеинурия в ОАМ в дебюте поражения почек, анемия, снижение общего белка сыворотки крови: 63,5; 56÷65 г/л, уровень протеинурии в ОАМ в динамике: 1,55; 0,95÷2,2 г/л и микрогематурия: 2; 1÷2 в п/зр., СПУ: 3,1; 1,9÷3,8 г/л, снижение СКФ до 44,5; 34÷63 мл/мин.

С учетом клинико-лабораторных данных и морфологического исследования нефробиоптатов больных РА определены показания к нефробиопсии: ПУ $\geq 0,3$ г/л и МГУ (менее 2 Эр. в п/зр.) в ОАМ, СПУ $\geq 0,4$ г, СКФ ≥ 60 мл/мин., высокая степень активности РА (по шкале DAS 28), анемия, склонность к гипопроteinемии, гиперхолестеринемия, высокий уровень серомукоида, фибриногена, ЦИК. Верифицированные гистологические изменения в почках у больных РА позволяют осуществлять коррекцию базисной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение почек при РА встречаются в 16,6% случаев и в дебюте проявляются минимальным мочевым синдромом при любом морфологическом субстрате. Основными клиническими вариантами поражения почек являются: нефротический синдром в 1,2% и изолированный мочевого синдром - 15,4%. ПН встречается у 61,2% пациентов (СКФ ≤ 60 мл/мин).
2. Морфологический субстрат поражения почек при РА в 57,9% представлен АА-амилоидозом с гистологическими признаками гломерулоскле-

роза (ГС) в 100% случаев, тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) обнаружен в 68,2%, а гипертоническая нефроангиопатия (ГНАП) - 31,8%. В 42,1% обнаружен хронический гломерулонефрит (ХГН), у всех пациентов установлен мезангиопролиферативный вариант (МезПГН). Морфологические признаки обострения МезПГН наблюдались в 87,5%. Гистологические признаки ГС выявлены у 50% больных, различной степени выраженности: 4,3; 0÷11,8%, ТИК обнаружен в 31,3%, а ГНАП - 31,3% случаев.

3. К факторам, негативно влияющим на развитие ПН у больных РА с поражением почек относятся: женский пол, возраст в дебюте РА 45 и более лет, а также дебют патологии почек в 59; 54÷60 лет, продолжительность почечной патологии – 9,65; 4÷17,7 лет, высокая активность РА, артериальная гипертензия, протеинурия (ПУ) > 0,3 г/л в ОАМ, нарастание СПУ более 0,4 г через 1,5 года, микрогематурия, гипопротеинемия, анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена, гиперхолестеринемия.

4. Своевременное проведение нефробиопсии у больных РА с поражением почек позволяет верифицировать морфологические изменения, что дает возможность вовремя провести коррекцию терапии и улучшить прогноз заболевания. Лечение метотрексатом у больных РА с АА-амилоидозом почек улучшает выживаемость.

Внедрение результатов работы

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической деятельности ревматологического отделения и в городском нефрологическом центре МБУ ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга. Полученные данные используются в преподавательской работе на кафедре внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации неоднократно доложены и обсуждены на научно - практических конференциях МБУ ЦГКБ №6 (г. Екатеринбург, 2008, 2009гг.), на заседании областного научно-практического общества терапевтов (г. Екатеринбург, 2011г.). Материалы работы представлены на V съезд

ревматологов России (Москва, 2009г.), на IV Национальный конгресс терапевтов (XX съезд российских терапевтов) (Москва, 2009г.), на I научно-практической конференции терапевтов, нефрологов и эндокринологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2012г.), на конференции «Вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Екатеринбург, 01.10.2013г.).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с клинической характеристикой больных, изложением используемых материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 39 отечественных и 163 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 51 таблицами, 19 рисунками, 2 клиническими примерами.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО УГМУ Минздравсоцразвития России на кафедре скорой медицинской помощи (научный руководитель – зав. кафедрой д.м.н., профессор Л.А. Соколова).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа проводилась на базе ревматологического отделения и Городского нефрологического центра МБУ Центральной городской клинической больницы №6. г. Екатеринбурга в период с 2007 по 2012 гг. и состояла из двух этапов. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ 1130 историй болезней пациентов, с достоверным диагнозом РА (в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации 1987г.). Во второй этап наблюдения включено 188 (16,6%) больных РА, у которых выявили мочевого синдром. Из них 40 пациентам проведена нефробиопсия (НБ) и изучены морфологические варианты патологии почек.

Критерии включения больных в исследование были следующие:

1. Соответствие диагноза РА критериям Американской Коллегии ревматологов (ACR, 1987).

2. Согласие больного на участие в исследовании.

3. Отсутствие заболеваний в стадии обострения, симптоматика которых доминирует над проявлениями РА и требует активного лечения.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Наличие достоверных признаков другого заболевания, которое может обуславливать симптоматику поражения почек (системная красная волчанка, сахарный диабет, реактивный артрит, подагра и др.).

2. Мембранозная нефропатия по данным нефробиопсии у двух больных РА, вызванная применением препаратов золота.

3. Нежелание больного участвовать в исследовании.

4. Урологические заболевания: нефролитиаз, кисты почек, патологическая подвижность почек, ДГПЖ и простатит.

Протокол обследования одобрен этическим комитетом при МБУ ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга, пациенты включались в исследование с их письменного добровольного согласия.

Клиническая характеристика обследованных больных:

Основная группа состояла из 188 пациентов с мочевым синдромом. У 14 (7,4%) больных диагностирован нефротический синдром, у 174 (92,6%) изолированный мочевой синдром. Медиана возраста пациентов к началу наблюдения составила 41,7; 25÷58 года. Большинство составляли женщины 149 (79,3%), мужчин - 39 (20,7%). Больные включены в исследование в разные сроки от дебюта РА: 102 (54,2%) человека с длительностью заболевания 10 и более лет, 55 (29,3%) пациентов - от 5 до 10 лет. Серопозитивный РА диагностирован в 156 (83%) случаях. У всех пациентов была II и III степень активности РА (по шкале DAS 28).

При анализе нефробиоптатов (38 пациентов) морфологически верифицировали АА-амилоидоз почек в 20 случаев (52,6%), в 2 (5,3%) - сочетание с МезПГН и у 16 больных (42,1%) – МезПГН. Нефротический синдром диагностирован у 10 (26,3%) человек, у 28 (73,7%) - изолированный мочевой синдром, из них женщин - 27 (71,1%) и 11 (28,9%) мужчин. Длительность РА

колебалась у 11 (28,9%) человек от 5 до 10 лет и у 21 (55,3%) - более 10 лет. Серопозитивный вариант встретился у 29 (76,3%) больных, III степень активности РА (по шкале DAS 28) выявлена у 21 (55,3%) человека.

Группу сравнения составили 50 больных с клиническим диагнозом РА, без мочевого синдрома, их них 39 (78%) женщин и 11 (22%) мужчин. Длительность РА у 38 (76%) больных была более 10 лет. Серопозитивный вариант встретился у 40 (80%) человек, преобладала II степень активности РА у 39 (78%) пациентов, III встретилась в 11 (22%) случаях. Группы сопоставимы по основным лабораторным показателям. Данные анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА с поражением и без поражения почек

| Признаки | Больные РА | | | |
|---------------------------------|--------------------|------|---------------------|----|
| | с поражением почек | | без поражения почек | |
| | n=188 | % | n=50 | % |
| Пол | | | | |
| женщины | 149 | 79,3 | 39 | 78 |
| мужчины | 39 | 20,7 | 11 | 22 |
| Возраст (годы) | | | | |
| До 44 | 106 | 56,4 | 31 | 62 |
| 45 – 49 | 76 | 40,4 | 13 | 26 |
| 60 и старше | 6 | 3,2 | 6 | 12 |
| Длительность заболевания (годы) | | | | |
| До 1 года | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 – 5 | 31 | 16,5 | 5 | 10 |
| 5 – 10 | 55 | 29,3 | 7 | 14 |
| > 10 | 102 | 54,2 | 38 | 76 |
| Иммунологическая характеристика | | | | |
| Серопозитивный по РФ | 156 | 83 | 40 | 80 |
| Серонегативный по РФ | 32 | 17 | 10 | 20 |
| Активность РА (по шкале DAS 28) | | | | |
| - низкая (I) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - средняя (II) | 116 | 61,7 | 39 | 78 |
| - высокая (III) | 72 | 38,3 | 11 | 22 |

Больные находились на противоревматической терапии, включающей НПВП (мовалис, найз и др.), базисные препараты: метотрексат в дозе 5 – 20 мг/нед., продолжительность приема составила от 1 до 15 лет. Кроме того, ряд

пациентов получал преднизолон в дозе 5 – 15 мг/сут., сроком от 1 до 35 лет. Больные с артериальной гипертензией принимали гипотензивную терапию.

Клиническое обследование включало: сбор жалоб, изучение анамнеза, клинический осмотр. Анализировались: длительность РА, время появления мочевого синдрома и снижения СКФ. Для оценки степени активности заболевания использовали индекс DAS 28 (Prevoo M.L.L. et.al., 1995), который рассчитывали по формуле: $DAS\ 28-3\ (3\ параметра) = (0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln(COЭ)) \cdot 1,08 + 0,16$, где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч). Активность РА расценивалась как низкая (I) при $DAS\ 28 \leq 3,2$, средняя (II) при $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$ и высокая (III) при $DAS\ 28 > 5,1$.

Комплекс лабораторного обследования включал общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, микроальбуминурию, ФКМ, посев мочи на стерильность, общий белок и белковый спектр сыворотки крови, общий холестерин, общий прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, калий, натрий, кальций сыворотки крови. Функция почек определялась показателями клубочковой фильтрации по формулам Cockcroft-Gault, MDRD. От наличия в плазме крови РФ выделяли серопозитивный и серонегативный варианты РА. Выраженность иммунного воспаления оценивали по уровню IgA, M, G, CH_{50} , фибриногена, серомукоида, СРП, ЦИК.

Морфологическое исследование почек: 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, методом Конго-рот на амилоид. Для оценки состояния базальных мембран капилляров клубочка проводили ШИК-реакцию и реакцию серебрения по Джону-Моури. Также проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклональных антител на АА-амилоид (панель для ИГХ исследования включала следующие

моноклональные антитела: amyloidA (clmc 1), IgAF(ah')₂, IgG (clA57H), IgM (MuChains), C_{3c}complement (DACO), с визуализации EnVision, HRP (ДАВ)).

Инструментальные методы: УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗДГ брюшного отдела аорты и почечных артерий, ЭКГ, ЭХО-КГ, экскреторная урография, ФГС, рентгенография суставов кистей и стоп, легких. Чрескожная пункционная биопсия почек выполнялась по абсолютным показаниям к данному исследованию и с добровольного согласия пациентов в городском нефроцентре МБУ ЦГКБ №6.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов SPSS 17 и Statistica 6.0 for Windows и Microsoft Excel. Основу программы SPSS составляет базовый модуль, он включает все процедуры ввода, отбора и корректировки данных, а также большинство статистических методов. Для выявления предикторов почечного прогноза применяли монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank). В ходе анализа определялись основные статистические характеристики: среднее значение (M), медиана (Me). Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни (U тест). В случае сравнения распределений на основании категориальных значений применялся критерий χ^2 (кн. по Excel). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (Боровиков, Мед. Информатика).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Факторы, влияющие на развитие поражения почек и почечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

Проанализировано 1130 историй болезней пациентов с РА. У 188 (16,6%) больных выявлено поражение почек, эти пациенты в дальнейшем включены в исследование. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных РА с поражением почек (188 человек) и без такового (50 пациентов). Группы сопоставимы по полу, возрасту и степени активности (по

шкале DAS 28) ($p > 0,05$). При оценке лабораторных показателей обнаружено, что у пациентов основной группы гемоглобин значимо ниже, чем в группе сравнения (118; 105,5÷126 и 120,5; 112÷134 г/л; $p = 0,04$). Уровни холестерина, СРП, серомукоида и фибриногена выше у больных РА с патологией почек, чем в группе сравнения (5,4; 4,9÷5,8 и 5,1; 4,8÷5,5 ммоль/л; $p = 0,04$; 48; 24÷48 и 24; 12÷48 мг/л; $p = 0,00$; 0,36; 0,25÷0,49 и 0,22; 0,18÷0,3 усл. ед., $p = 0,00$; 5,2; 4,6÷4,6 и 4,2; 3,9÷4,4 г/л; $p = 0,00$), а уровень общего белка сыворотки крови не отличался между группами ($p = 0,33$). IgA, ЦИК статистически значимо выше у пациентов РА основной группы, чем в группе сравнения (2,6; 2,3÷2,9 и 2,3; 2,1÷2,6 г/л; $p = 0,00$; 153; 138÷168 и 102; 75÷144 усл. ед., $p = 0,00$). По остальным иммунологическим показателям различия не получены.

С помощью монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier уточнили влияние ряда независимых факторов на выживаемость у 188 больных основной группы. Данные анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние ряда независимых факторов на выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек

| Фактор | Влияние | p |
|--|----------|------|
| 1. Пол | влият | 0,00 |
| 2. Возраст больных в дебюте РА | влият | 0,00 |
| 3. Возраст больных РА в дебюте поражения почек | влият | 0,01 |
| 4. Продолжительность заболевания почек у больных РА (в годах) | влият | 0,00 |
| 5. Наличие связи с активностью РА по DAS28 | влият | 0,00 |
| 6. Серопозитивный РА (более 256) | влият | 0,00 |
| 7. Серонегативный РА | влият | 0,00 |
| 8. Уровень гемоглобина (менее 124 г/л) | влият | 0,00 |
| 10. Уровень холестерина (более 5,0 ммоль/л) | влият | 0,01 |
| 11. Уровень общего белка крови (менее 60 г/л) | влият | 0,00 |
| 12. Уровень Ig A | не влиял | 0,56 |
| 13. Уровень Ig M | не влиял | 0,31 |
| 14. Уровень Ig G | не влиял | 0,55 |
| 15. Уровень СРП (более 12 мг/л) | влият | 0,00 |
| 16. Уровень ЦИК (более 140 усл. ед.) | влият | 0,01 |
| 17. Уровень серомукоида (более 0,35 усл. ед.) | влият | 0,02 |
| 18. Уровень фибриногена (более 4,8 г/л) | влият | 0,02 |
| 19. Уровень протеинурии в ОАМ (более 0,3 г/л) | влият | 0,00 |
| 20. Уровень гематурии в ОАМ (≤ 2 эритроц. в поле зрения) | влият | 0,00 |
| 21. Уровень суточной протеинурии ($> 0,4$ г/сут) | влият | 0,00 |

Оценено влияние возраста у больных в дебюте РА на «почечный прогноз». Пациенты (n=47), у которых заболевание началось в возрасте до 34 лет, в сроке 5 и 15 лет, СКФ превышала значения 60 мл/мин в $85,9 \pm 5,4\%$ и $52,3 \pm 9,4\%$; в возрасте 35-44 лет (n=63) - $78,1 \pm 5,4\%$ и $25,9 \pm 7,0\%$; а в возрасте 45 лет и старше (n=78) - соответственно $67,1 \pm 5,3\%$, $12,4 \pm 5,4\%$ ($p=0,00$) (рис. 1).

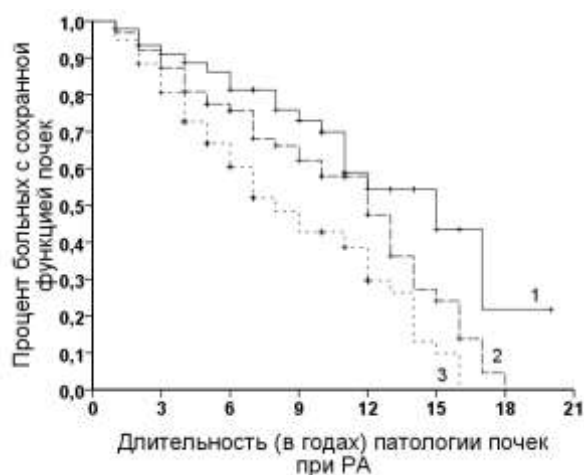


Рис. 1. Влияние возраста у больных в дебюте РА на «почечную» на выживаемость

1 - дебют РА до 34 лет (n=47);
2 - дебют РА в 35-44 лет (n=63);
3 - дебют РА после 45 лет (n=78); $p=0,00$

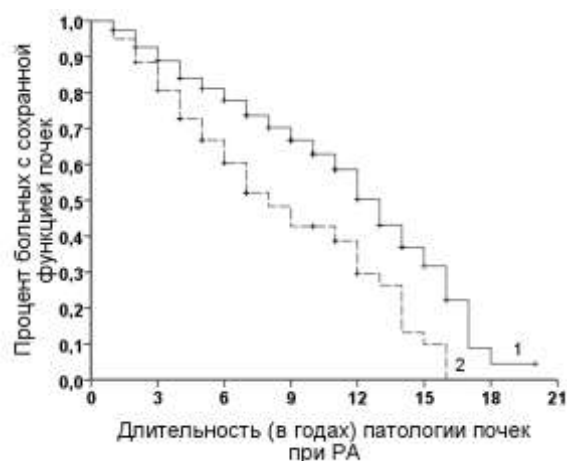


Рис. 2. Влияние возраста у больных РА в дебюте поражения почек на «почечную» выживаемость

1 - дебют поражения почек при РА до 45 лет (n=110);
2 - дебют поражения почек при РА после 45 лет (n=78); $p=0,01$

Кроме того, выявлено негативное влияние возраста в зависимости от дебюта поражения почек. Пациенты (n=110) с РА при дебюте поражения почек в возрасте до 45 лет в сроке 5 и 16 лет, имели СКФ более 60 мл/мин в $81,0 \pm 3,8\%$ и $22,1 \pm 6,3\%$, а у больных (n=78) в возрасте после 45 лет — соответственно: $66,8 \pm 5,5\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ исследуемых ($p=0,01$) (рис. 2).

Активность РА III ст. также негативно влияла на функцию почек: у пациентов (n=116) со II степенью активности РА в сроке 5 и 17 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин у $77,8 \pm 4,5\%$ и $14,0 \pm 7,5\%$, а у больных (n=72) с III степенью активности СКФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно в $72,6 \pm 4,6\%$ и $4,2 \pm 3,6\%$ наблюдений ($p=0,03$) (рис. 3).

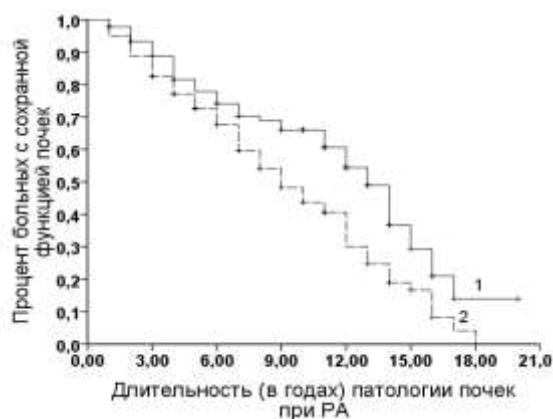


Рис. 3. Влияние активности РА на выживаемость у больных с поражением почек

1 – активность РА II ст. (n=116);
2 – активность РА III ст. (n=72); p=0,03

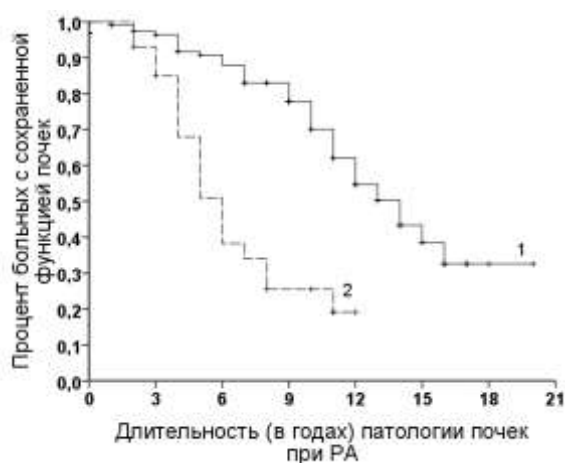


Рис. 4. Влияние серопозитивного и серонегативного РА на «выживаемость» больных с поражением почек

1 – серопозитивный РА (n=156);
2 – серонегативный РА (n=32); p=0,00

У пациентов с серопозитивным РА и патологией почек (n=156) в сроки 5 и 11 лет функция почек сохранена в $90,8 \pm 2,8\%$ и $62,0 \pm 5,0\%$, а у больных с серонегативным РА (n=32) в те же сроки, соответственно – $50,9 \pm 10,2\%$ и $19,1 \pm 8,7\%$ наблюдений (p=0,00) (рис. 4).

Низкий уровень гемоглобина оказывал отрицательное влияние на «почечный прогноз». В группе исследуемых, где уровень гемоглобина не превышал 124 г/л (n=129), в сроки 5 и 15 лет функция почек была сохранена в $70,0 \pm 4,1\%$ и $17,3 \pm 4,2\%$, а при гемоглобине более 125 г/л (n=59) соответственно в $87,0 \pm 4,6\%$ и $51,9 \pm 11,4\%$ случаев (p=0,00) (рис. 5).

При уровне общего холестерина выше 5 ммоль/л в сроки 5 и 15 лет, функция почек была сохранена у $70,8 \pm 3,9\%$ и $18,8 \pm 4,2\%$ больных (n=138), а у пациентов (n=50) со значениями холестерина менее 5 ммоль/л соответственно в $82,5 \pm 7,2\%$ и $33,5 \pm 24,6\%$ случаев (p=0,01) (рис. 6)

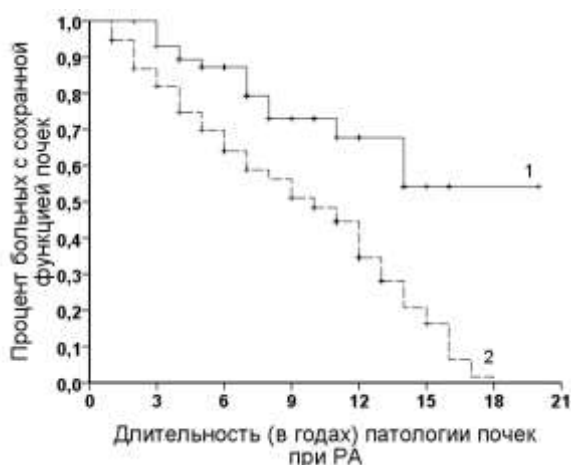


Рис. 5. Влияние показателей гемоглобина крови на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – гемоглобин ≥ 125 г/л (n=59);
2 – гемоглобин < 124 г/л (n=129); $p=0,00$

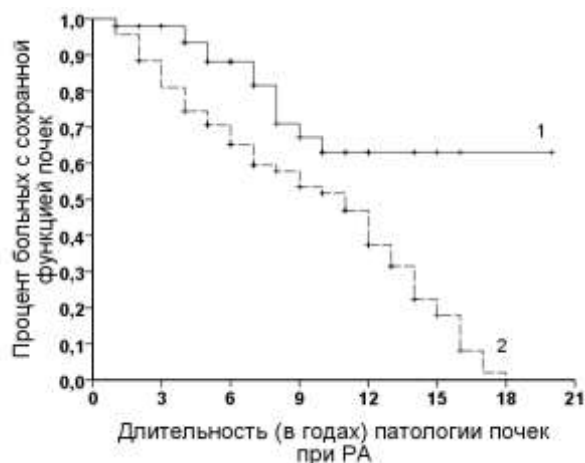


Рис. 6. Влияние уровня холестерина на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – холестерин ≤ 5 ммоль/л (n=50);
2 – холестерин > 5 ммоль/л (n=138); $p=0,01$

У больных (n=165), с уровнем общего белка сыворотки крови более 60 г/л, в сроки 5 и 11 лет, функция почек сохранена у $82,8 \pm 3,0\%$ и $57,1 \pm 4,4\%$ исследуемых, а с общим белком менее 60 г/л соответственно в $78,3 \pm 8,6\%$ и $6,5 \pm 5,8\%$ наблюдений ($p=0,02$) (рис. 7).

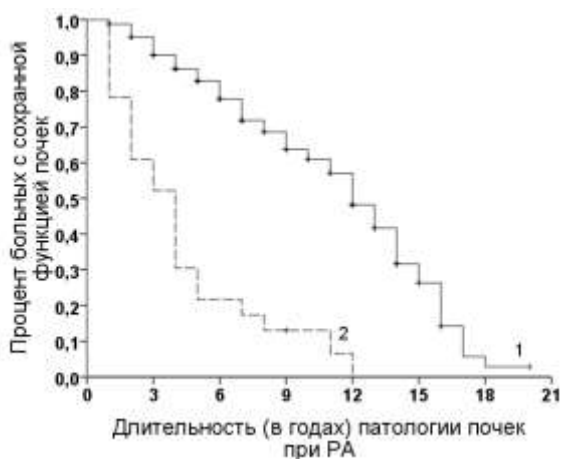


Рис. 7. Влияние показателей общего белка крови на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – общий белок крови ≥ 60 г/л (n=165);
2 – общий белок крови < 60 г/л (n=23); $p=0,00$

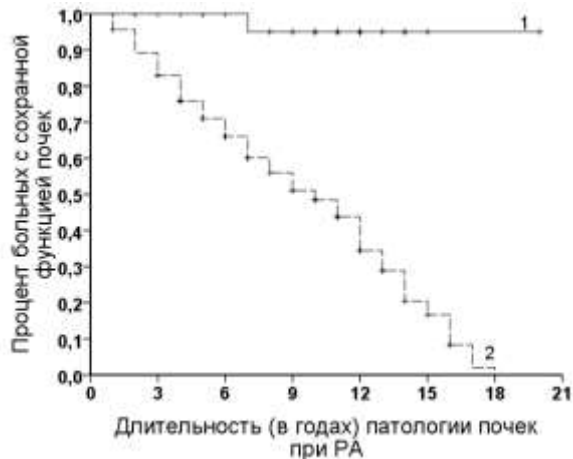


Рис. 8. Влияние уровня СРП на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – СРП ≤ 12 г/л (n=29);
2 – СРП > 12 г/л (n=159); $p=0,00$

Разные уровни СРП оказывали неблагоприятное влияние на выживаемость: у больных (n=29) с СРП менее 12 мг/л, в сроки 7 и 11 лет функция почек сохранена у $94,7 \pm 5,1\%$ и $94,7 \pm 5,1\%$, в то время как у пациентов (n=159) со

значениями СРП более 12 мг/л – соответственно в $60,3 \pm 4,0\%$ и $17,5 \pm 3,9\%$ случаев ($p=0,00$) (рис.8).

Высокий уровень ЦИК отрицательно влиял на «почечный прогноз». В группе, где уровень ЦИК не превышал 140 усл. ед. ($n=53$), в сроки 6 и 16 лет, функция почек сохранена у $83,4 \pm 5,4\%$ и $42,4 \pm 18,0\%$ исследуемых, а с ЦИК более 140 усл. ед. ($n=135$) - в $66,3 \pm 4,2\%$ и $8,4 \pm 3,3\%$ случаев ($p=0,01$) (рис. 9).

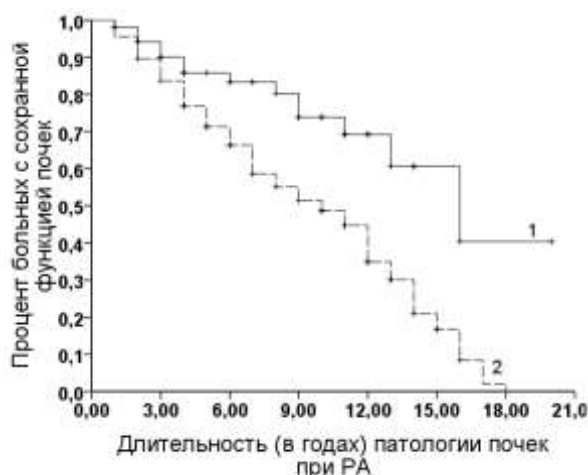


Рис. 9. Влияние уровня ЦИК на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – ЦИК ≤ 140 усл. ед. ($n=53$);
2 – ЦИК > 140 усл. ед. ($n=135$); $p=0,01$

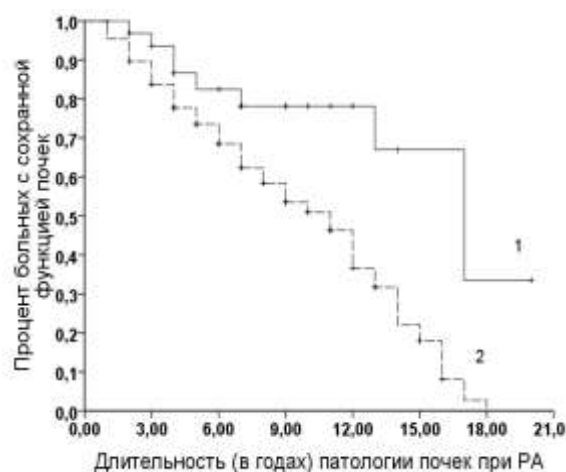


Рис. 10. Влияние уровня серомукоида на выживаемость у больных с поражением почек

1 – серомукоид $< 0,35$ усл. ед. ($n=34$);
2 – серомукоид $\geq 0,35$ усл. ед. ($n=153$); $p=0,02$

При уровне серомукоида выше 0,35 усл. ед. в сроки 5 и 17 лет, функция почек была сохранена у $73,6 \pm 3,6\%$ и $2,7 \pm 2,5\%$ больных ($n=153$), а у пациентов ($n=34$) со значениями серомукоида менее 0,35 усл. ед. соответственно в $82,5 \pm 7,2\%$ и $33,5 \pm 24,6\%$ случаях ($p=0,02$) (рис. 10).

У больных ($n=69$), с уровнем фибриногена $< 4,8$ г/л, в сроки 5 и 16 лет функция почек сохранена у $80,0 \pm 5,0\%$ и $32,7 \pm 12,3\%$ исследуемых, а с фибриногеном $\geq 4,8$ г/л соответственно в $72,4 \pm 4,2\%$ и $7,4 \pm 3,3\%$ наблюдений ($p=0,02$) (рис. 11).

Разные уровни ПУ в ОАМ влияли на «почечную» выживаемость. У больных ($n=81$) с ПУ 0,3 г/л и ниже в сроки 5 и 18 лет функция почек сохранена в $92,1 \pm 3,1\%$ и $58,6 \pm 9,9\%$ наблюдений, а у пациентов ($n=107$) с ПУ выше 0,3 г/л соответственно в $63,1 \pm 4,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ случаев ($p=0,00$) (рис. 12).

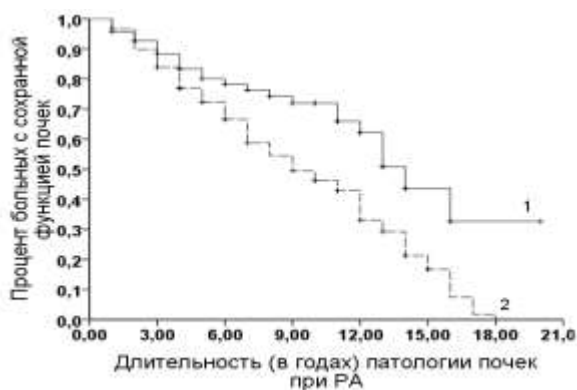


Рис. 11. Влияние показателей уровня фибриногена на выживаемость у больных РА с поражением почек

1 – фибриноген $< 4,8$ г/л (n=69);
2 – фибриноген $\geq 4,8$ г/л (n=119); $p=0,02$

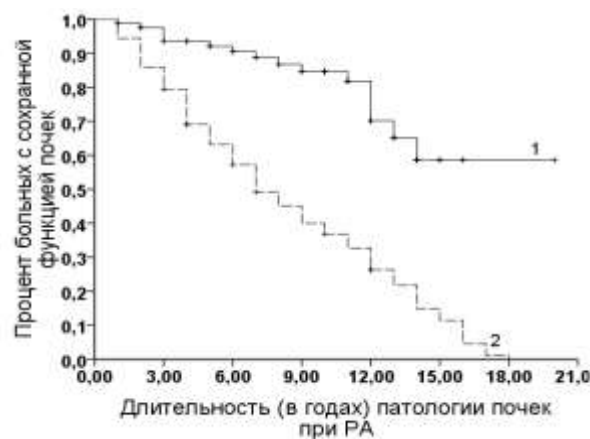


Рис. 12. Влияние уровня протеинурии в ОАМ на выживаемость у больных с поражением почек

1 – протеинурия $\leq 0,3$ г/л (n=81);
2 – протеинурия $> 0,3$ г/л (n=107); $p=0,00$

Оценено влияние СПУ на «почечный» прогноз. У больных (n=70), с уровнем СПУ не более 0,4 г/сут, в сроки 5и 18 лет функция почек была сохранена в $95,4 \pm 2,6\%$ и $72,3 \pm 8,4\%$ наблюдений, а у пациентов (n=118) с СПУ выше 0,4 г/сут соответственно в $63,6 \pm 4,5\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ случаев ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после длительности заболевания, превышающей 2,5 года (рис. 13).

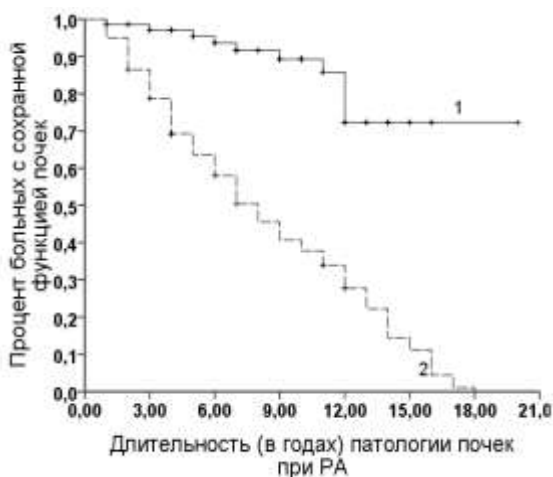


Рис. 13. Влияние уровня СПУ на выживаемость у больных РА с патологией почек

1 – суточная протеинурия $\leq 0,4$ г (n=70);
2 – суточная протеинурия $> 0,4$ г (n=118);
 $p=0,00$

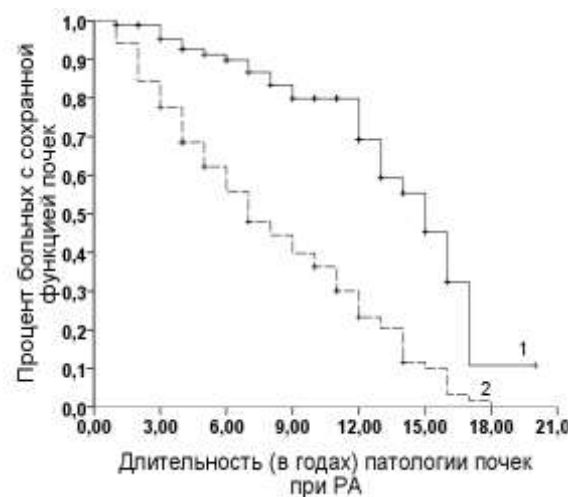


Рис. 14. Влияние уровня МГУ на выживаемость у больных РА с патологией почек

1 – Эр-урия ≥ 3 в п/зрения (n=86);
2 – Эр-урия < 2 в п/зрения (n=102);
 $p=0,00$

У больных, с уровнем эритроцитурии в ОАМ 3 и более в поле зрения ($n=86$) в сроке 5 и 18 лет функция почек была сохранена, соответственно у $91,2\pm 3,2\%$ и $10,8\pm 9,4\%$ пациентов, а у больных ($n=102$) с эритроцитурией до 2 в поле зрения, соответственно $62,2\pm 4,9\%$ и $0,0\pm 0,0\%$ ($p=0,00$) (рис. 14).

На выживаемость пациентов РА с патологией почек (по данным монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier.) влияли: возраст в дебюте РА 45 лет и более, а также дебют поражения почек в 59; 54÷60 лет, ПУ в ОАМ $> 0,3$ г/л, микрогематурия < 2 в поле зрения, нарастание СПУ $> 0,4$ г через 1,5 года после появления мочевого синдрома, снижение общего белка сыворотки крови (< 59 г/л) и гемоглобина (< 124 г/л), повышение показателей СРП (> 12 мг/л), ЦИК (> 140 усл. ед.), серомукоида ($> 0,35$ усл. ед.), фибриногена ($\geq 4,8$ г/л), холестерина ($> 5,2$ ммоль/л) и серонегативный вариант РА.

2. Морфологические варианты поражения почек у больных РА на основании анализа результатов нефробиоптатов

При морфологическом исследовании 38 нефробиоптатов больных РА, выявлено два основных вида структурных нарушений в почках. У 20 (52,6%) больных в нефробиоптате, при проведении гистохимической окраски по Конго-Рот - положительная реакция на амилоид. Морфологическая картина МезПГН наблюдалась у 16 (42,1%) пациентов, у 2 (5,3%) выявлено сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН.

В 17 из 20 случаев выявлено отложение амилоида в клубочках. Во всех нефробиоптатах (100%) установлено отложение амилоида в стенке сосудов мышечно-эластического типа и сосудов микроциркуляторного русла интерстиция почки. Поражение интерстициальной соединительной ткани имеет место в 8 случаях, у 3 больных выявлено отложение амилоида в канальцах. Тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) обнаружен у 15 больных. Морфологические проявления гипертонической нефроангиопатии (ГНАП) установлены у 7 пациентов. Признаки гломерулосклероза (ГС) различной степени выраженности выявлены во всех нефробиоптатах и составили: $34,2; 9\div 50\%$. ГС, равный 50% и более определялся у 8 из 20 пациентов, что указывало на большую распро-

траненность фибропластической стадии. В одном случае имел место выраженный интерстициальный склероз, который поражал 60% интерстиция.

ХГН у больных РА при гистологическом исследовании выявлен в 16 случаях. При этом у всех пациентов - МезПГН, распространенность процесса была различной. Выраженное обострение наблюдалось у 11 больных, у 3 - слабовыраженное и только у 2 пациентов зафиксирован МезПГН вне обострения, что указывает на преобладание активного процесса в почках. Формирование экстракапиллярного компонента, в виде клеточно-фиброзных полулуний в клубочках, наблюдалось только в одном случае. При ИГХ исследование нефробиоптатов иммунонегативных реакций не наблюдалось. Отложение IgA в клубочках почек выявлено в 77,8% случаев, а отложение IgM - 100%. Формирование ТИК у больных РА с ХГН установлено в 5 случаях из 16. Морфологические признаки ГНАП отмечались у 5 больных. В 8 нефробиоптатах из 16 диагностирован ГС, распространенность составила: 4,3; 0÷11,8%.

Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН определено у 2 больных. Морфологические проявления ГНАП выявлены у одной пациентки, а ГС - в обоих нефробиоптатах, распространенность которого составила: 10,4; 5÷15,8 %.

3. Клинико-лабораторные синдромы у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН

По результатам НБ в исследуемой группе больных преобладает развитие АА-амилоидоза почек, который выявлен у 22 человек: 17 женщин и 5 мужчин (пациенты с АА-амилоидозом и МезПГН включены в группу больных с амилоидозом почек, так как тяжесть состояния обусловлена последним). Серопозитивный вариант РА встретился в 16 случаях, серонегативный - 6. АА-амилоидоз почек с развитием НС диагностирован у 10 больных: 6 женщин и 4 мужчины, у других 12 пациентов - ИМС: 11 женщин и 1 мужчина. Медиана возраста больных РА с АА-амилоидозом почек на момент дебюта основного заболевания - 40,5; 31÷52 года, в дебюте поражения почек - 60; 49÷65 лет. Длительность РА до появления патологии почек составила 16; 6÷23 лет. У 21 из

22 пациентов выявлена СКФ ≤ 60 мл/мин, с момента поражения почек наступила через 3; 2÷6 года.

По данным НБ МезПГН диагностирован у 16 человек: 10 женщин и 6 мужчин. МезПГН клинически проявился ИМС. Серопозитивный вариант встретился в 13 случаях, серонегативный - 3. Медиана возраста больных РА с МезПГН на момент дебюта основного заболевания составила 39; 32÷48 лет, в дебюте поражения почек - 50,5; 45÷57 лет. Длительность РА до появления патологии почек составила 8,5; 0,75÷18 лет. У 3 из 16 пациентов выявлено СКФ ≤ 60 мл/мин, с момента поражения почек наступила через 1; 1÷4 год.

Больные РА в дебюте поражения почек с амилоидозом почек достоверно старше, чем пациенты с МезПГН ($p=0,04$). Продолжительность III ст. активности РА с АА-амилоидозом почек значимо больше и равнялась 8,5; 3,2÷15,6 лет, при МезПГН - 3,35; 0,5÷7,7 лет ($p=0,00$).

Различия в функциональном состоянии почек в группах с МезПГН и АА-амилоидозом появились уже через 1 год (рис. 15). Выживаемость пациентов с АА-амилоидозом почек в сроки 0,5 и 11 лет составила $59,1 \pm 10,5\%$, $5,5 \pm 5,2\%$, а у больных с МезПГН соответственно $81,3 \pm 9,8\%$, $81,3 \pm 9,8\%$ случаев ($p=0,02$).

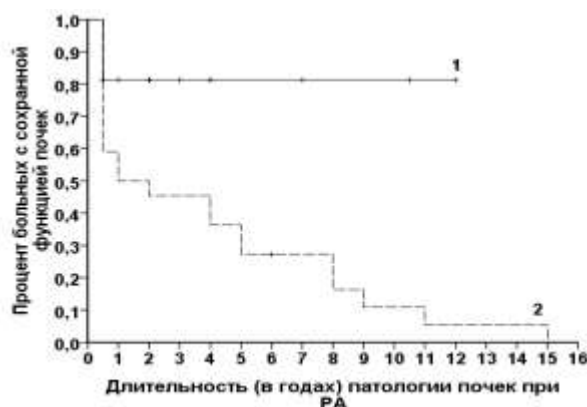


Рис. 15. Выживаемость у больных РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН
1 – МезПГН (n=16); 2 – АА-амилоидоз почек (n=22); $p=0,02$.

Снижение уровня гемоглобина выявлено у пациентов с АА-амилоидозом (107; 93÷119 и 110,5; 110÷139 г/л; $p=0,00$). ПУ в ОАМ и в суточном количестве значимо выше при АА-амилоидозе почек, чем при МезПГН (1,55; 0,95÷2,2 и 0,24; 0,08÷0,68 г/л; $p=0,00$; 3,1; 1,9÷3,8 и 0,2; 0,16÷1,1 г/сут; $p=0,00$). Микрогематурия в ОАМ у больных с МезПГН достоверно больше, чем при АА-амилоидозом.

зе (7; 3÷11,5 и 2; 1÷2 в п/зр.; $p=0,00$). Показатели уровней общего холестерина, серомукоида, фибриногена у больных с АА-амилоидозом почек отличались от данных при МезПГН (6,5; 5,2÷8,0 и 4,95; 4,25÷5,95 ммоль/л; $p=0,00$; 0,4; 0,24÷0,45 и 0,18; 0,14÷0,21 усл. ед.; $p=0,01$; 5,2; 4,5÷6,8 и 3,9; 2,95÷4,4 г/л; $p=0,00$), а общий белок сыворотки крови выше у больных с МезПГН, чем при АА-амилоидозе (74; 68÷77 и 63,5; 56÷65 г/л; $p=0,00$).

Для пациентов РА с АА-амилоидозом почек характерно: медиана возраста в дебюте поражения почек- 60; 49÷65 лет, длительность РА до дебюта патологии почек: 16; 6÷23 лет, длительность III степени активности РА - 8,5; 3,2÷15,6 лет, уровень ПУ в ОАМ в дебюте поражения почек: 0,99; 0,95÷1,1 г/л, гемоглобин: 107; 93÷119 г/л и общий белок сыворотки крови: 63,5; 56÷65 г/л, уровень ПУ в динамике в ОАМ: 1,55; 0,95÷2,2 г/л и МГУ: 2; 1÷2 в п/зр., СПУ: 3,1; 1,9÷3,8 г/л, повышенный уровень холестерина: 6,5; 5,2÷8,0 ммоль/л, серомукоида: 0,4; 0,24÷0,45 усл. ед., фибриногена: 5,2; 4,5÷6,8 г/л, ЦИК: 151; 99÷199 усл. ед., снижение клубочковой фильтрации: 44,5; 34÷63 мл/мин.

Таблица 3

Влияние терапии КС, МТ и НПВС на уровень клубочковой фильтрации у больных ревматоидным артритом с поражением почек

| Длительность приема (Ме, годы) | Группы больных | | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------|
| | СКФ > 60 мл/мин n=20 | СКФ ≤ 60 мл/мин n=18 | |
| Кортикостероиды | n=13 | n=16 | 0,04 |
| | 3 (1,2÷8) от 0,2 до 10 | 7 (3÷16) от 1 до 35 | |
| Метотрексат | n=18 | n=11 | 0,16 |
| | 3,5 (2,5÷5) от 0,2 до 20 | 2 (2÷4) от 0,3 до 5 | |
| НПВП | n=19 | n=18 | 0,04 |
| | 10 (3÷18) от 1 до 29 | 18,5 (6÷25) от 3 до 40 | |

Проведен анализ влияния терапии НПВП, КС и МТ на СКФ у больных РА с морфологически верифицированным почечным диагнозом. У 13 из 20 больных РА с поражением почек и СКФ > 60 мл/мин срок приема КС составил 3; 1,2÷8 года, а у 16 из 18 больных со СКФ ≤ 60 мл/мин – 7; 3÷16 лет ($p=0,04$). Также достоверно, что у 19 из 20 пациентов с патологией почек и СКФ > 60

мл/мин время приема НПВП равнялось 10; 3÷18 годам, а у 18 больных с СКФ ≤ 60 мл/мин - 18,5; 6÷25 лет ($p=0,04$). Значимого различия в сроках приема МТ у больных со СКФ > 60 и СКФ ≤ 60 мл/мин не получено ($p=0,16$) (таблицы 3).

Оценено влияние терапии НПВП, КС и МТ (рис.16) на «почечную» выживаемость у больных РА с АА-амилоидозом и СКФ > 35 мл/мин. (так как пациентов РА с АА-амилоидозом почек и СКФ > 60 мл/мин всего 6 человек, поэтому для определения «почечной» выживаемости выбрана СКФ > 35 мл/мин). В первую группу включены больные, которые получали лечение НПВП, КС ($n=17$), во вторую - только МТ ($n=5$).

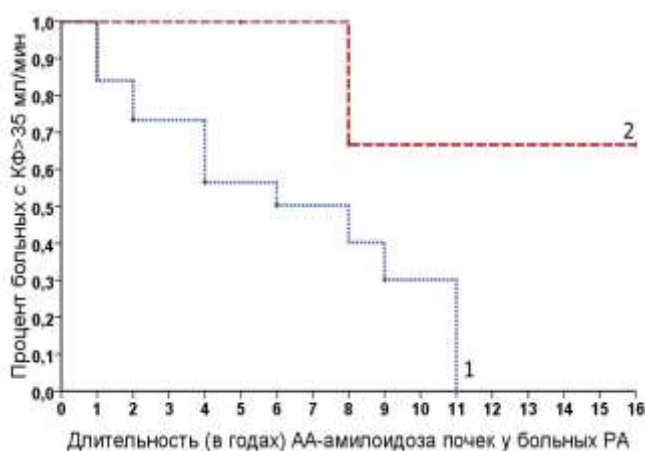


Рис. 16. Влияние терапии НПВП, КС и только МТ на выживаемость больных РА с АА-амилоидозом почек по уровню СКФ > 35 мл/мин

1 – больные, которые получали лечение НПВП, КС ($n=17$);

2 – больные, которые получали лечение только МТ ($n=5$); $p < 0,05$

В первой группе при длительности почечной патологии у больных РА в сроке 4 и 11 лет функция почек сохранена в $54,0 \pm 35,4\%$ и $0 \pm 0\%$ случаев, во второй соответственно: $100,0 \pm 0\%$, $66,7 \pm 27,2\%$ случаев ($p < 0,05$). Терапия больных РА с АА-амилоидозом почек НПВП и КС достоверно приводила к более быстрому снижению СКФ, чем использование только МТ. Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности терапии заболевания через 2 года.

В нашем исследовании артериальная гипертензия (АГ), в группе больных РА с поражением почек (основная группа), встретилась значительно чаще - у 115 (61,2%) больных, а в группе сравнения у 16 (32%) ($p=0,03$). У пациентов РА

(n=77) с АГ более 8,6 лет в сроки 1, 8,6 и 12 лет функция почек сохранена у 95,6±2,5%, 10,7±5,6% и 0,0±0,0% исследуемых, в то время как у больных (n=38) с АГ менее 8,6 лет – соответственно в 100,0±0,0%, 96,7±3,3% и 30,0±8,4% случаев (p< 0,05).

ВЫВОДЫ

1. Частота поражения почек у больных РА выявлена в 16,6% случаев. Изолированный мочевого синдром встретился в 15,4% и нефротический синдром – в 1,2%, снижение СКФ диагностировано у 61,2% пациентов.

2. На выживаемость больных РА с поражением почек влияли: женский пол, возраст в дебюте РА более 45 лет, длительность АГ > 8,6 лет, III ст. активности РА (по шкале DAS 28 (> 5,1)), протеинурия > 0,3 г/л и эритроцитурия менее 2 в поле зрения в ОАМ, суточная протеинурия > 0,4 г, гипопропротеинемия и анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена и холестерина.

3. При анализе нефробиоптатов в 52,6% случаев выявлен АА-амилоидоз почек; гломерулосклероз различной степени выраженности встретился в 100% случаев. МезПГН диагностирован в 42,1% случаев, из них обострение встретилось у 87,5% больных, гломерулосклероз обнаружен только у 50% пациентов. Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов выявило в 77,8% отложение IgA, 100% – IgM. Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН встретилось в 5,3% случаев.

4. Нефротический синдром при вторичном амилоидозе почек у больных РА диагностирован в 45,5%, а изолированный мочевого синдром – 54,5% случаев, при этом снижение СКФ ≤ 60 мл/мин зафиксировано у 73% пациентов. МезПГН у больных РА клинически протекал только изолированным мочевым синдромом - 100%, снижение СКФ ≤ 60 мл/мин выявлено в 18,8% случаев.

5. Показанием для своевременного проведения нефробиопсии, позволяющей верифицировать морфологические изменения у больных РА с поражением почек, являются: протеинурия ≥ 0,3 г/л с минимальной

микрогематурией в общем анализе мочи, суточная протеинурия $\geq 0,4$ г в сочетании со СКФ ≥ 60 мл/мин.

6. При вторичном амилоидозе почечная недостаточность наступила быстрее, чем при МезПГН, различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились через год ($p=0,02$). Терапия цитостатиками (метотрексат) улучшает выживаемость больных РА с поражением почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении мочевого осадка больных РА необходимо подвергать тщательному динамическому наблюдению: контроль мочевого осадка и суточной протеинурии. Наличие протеинурии в ОАМ $> 0,3$ г/л, нарастание СПУ до 0,4 г и более, микрогематурии, менее 2 в поле зрения требует динамического наблюдения за функцией почек.

2. Показанием для своевременной нефробиопсии у больных РА с поражением почек является ПУ $\geq 0,3$ г/л и микрогематурия (менее 2 Эр. в п/зр) в ОАМ, СПУ $\geq 0,4$ г, при сохраненной функции почек (СКФ ≥ 60 мл/мин).

3. Верификация морфологических изменений по данным нефробиопсии позволяет своевременно провести коррекцию терапии и улучшить прогноз заболевания. В лечение должны использоваться цитостатики (метотрексат).

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хрюстов А.А. Ретроспективный анализ частоты поражения почек у больных ревматоидным артритом / А.А. Хрюстов, Д.В. Иванов, Л.А. Соколова // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга: сборник научных статей под ред. А.Н. Андреева. - Екатеринбург, 2005. – С. 47-48.

2. Хрюстов А.А. Поражение почек при ревматоидном артрите (РА) / А.А. Хрюстов, Т.И. Баранова, Л.А. Соколова // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ под ред. академика РАМН А.Б. Зборовского. – Вып. XXIII, Волгоград, 2006. - С. 155-156.

3. Хрюстов А.А. Морфологическая характеристика поражения почек при ревматоидном артрите / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. УГМА: сборник научных статей под редакцией А.Н. Андреева. – Екатеринбург, 2008. - С. 200.

4. Хрюстов А.А. Ревматоидный артрит и патология почек / А.А. Хрюстов, Т.И. Баранова, Л.А. Соколова // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. УГМА: сборник научных статей под редакцией А.Н. Андреева. – Екатеринбург, 2008. - С. 196.

5. Хрюстов А.А. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек у больных ревматоидным артритом / А.А. Хрюстов, Т.И. Баранова, Л.А. Соколова, Н.Б. Крохина // Уральский медицинский журнал. – 2009. - №7 (61). - С. 115-117.

6. Хрюстов А.А. Клинико-лабораторные синдромы поражения почек при ревматоидном артритом / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова // V съезд ревматологов России. Сборник материалов съезда (тезисы). М., 23-25 марта, 2009. - С. 122.

7. Хрюстов А.А. Морфологические варианты поражения почек у больных ревматоидном артритом / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, В.Л. Думан, Т.И. Баранова // V съезд ревматологов России. Сборник материалов съезда (тезисы). М., 23-25 марта, 2009. - С. 122.

8. Хрюстов А.А. Клинико-морфологические варианты поражения почек при РА / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова, А.Н. Андреев // IV Национальный конгресс терапевтов (XX съезд российских терапевтов). Сборник материалов съезда (тезисы). М., 2-4 декабря, 2009. - С. 267.

9. Хрюстов А.А. Морфологические варианты поражения почек у больных ревматоидным артритом / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова, И.Е. Валамина, Н.Б. Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2011. - №4 (37). - С. 92-94.

10. Хрюстов А.А. Факторы, влияющие на выживаемость больных ревматоидным артритом (РА) с поражением почек / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова // Сборник материалов I научно-практической конференции терапевтов, нефрологов и эндокринологов Уральского федерального округа (тезисы).г. Екатеринбург, 12 декабря, 2012. - С. 61.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------|--|
| АГ | артериальная гипертензия |
| ГС | гломерулосклероз |
| ИГХ | иммуногистохимическое исследование |
| ИМС | изолированный мочевого синдром |
| КС | кортикостероиды |
| МезПГН | мезангиопролиферативный гломерулонефрит |
| МГУ | микрогематурия |
| МКГН | мезангиокапиллярный гломерулонефрит |
| МТ | метотрексат |
| НБ | нефробиопсия |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| НС | нефротический синдром |
| ПН | почечная недостаточность |
| ПУ | протеинурия |
| РА | ревматоидный артрит |
| РФ | ревматоидный фактор |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| СПУ | суточная протеинурия |
| СРП | С-реактивный протеин |
| ТИК | тубулоинтерстициальный компонент |
| ХГН | хронический гломерулонефрит |
| ХПН | хроническая почечная недостаточность |
| ЦИК | циркулирующие иммунные комплексы |
| DAS 28 | индекс активности ревматоидного артрита |
| Ig | иммуноглобулин |
| Hb | гемоглобин |

ХРЮСТОВ

Алексей Анатольевич

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И
ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России 28.05.2013 г.

