

## Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом

Калюжина М.И.<sup>1</sup>, Бухарова Е.О.<sup>1</sup>, Шатута А.Ю.<sup>2</sup>, Калюжина Е.В.<sup>1</sup>,  
Зибницкая Л.И.<sup>2</sup>, Елисеева Л.В.<sup>2</sup>

## Functionally-morphological kidneys condition in patients with rheumatoid arthritis

Kalyuzhina M.I., Bukharova Ye.O., Shatuta A.Yu., Kalyuzhina Ye.V.,  
Zibnitskaya L.I., Yeliseyeva L.V.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> ОГУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск

© Калюжина М.И., Бухарова Е.О., Шатута А.Ю. и др.

Изучено функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом (РА). Обследовано 75 больных РА и 25 здоровых лиц. Наряду с полным клиническим и инструментальным обследованием, принятым в специализированной клинике, выполнялась нефробиопсия. У 62 больных выявлены изменения в мочевом осадке. По данным 25 нефробиопсий, в 12 случаях имел место мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита, амилоидоз установлен у 5 больных, в 8 нефробиоптатах — сосудистые изменения, слабые и умеренные явления продуктивного васкулита артериол, капилляров, сопровождающиеся очаговым периваскулярным склерозом. Установлен нефропротективный эффект базисной терапии РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, базисная терапия.

The aim of the investigation was to study the functional-morphological state of kidney in patients with rheumatoid arthritis (RA). Examination was performed on 75 patients with RA and 25 healthy subjects. In addition to complete clinical and instrumental examination accepted in specialised clinic, biopsy of kidney was conducted. At 62 patients changes in an urinary deposit are taped. According to 25 nephrobiopsies in 12 cases took place mesangioproliferative variant of a chronic glomerulonephritis, the amyloidosis was detected at 5 patients, in 8 cases - vascular changes, the weak and moderate phenomena of a productive vasculitis of arterioles, the capillaries, accompanied by a focal perivascular sclerosis. Nephroprotective effect of basic therapy of RA was found.

**Key words:** rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, basis therapy.

УДК 616.72-002.77:616.61-008.6

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием хронического симметричного деструктивного полиартрита с вовлечением в патологический процесс многих систем организма. Формирование внесуставных системных поражений при РА во многом определяет тяжесть и прогноз заболевания [2, 6]. Распространенность РА составляет около 0,7%. Ежегодная заболеваемость — приблизительно 0,02% населения [4].

Поражение почек при РА встречается с высокой частотой — от 57 до 73% [11, 13]. Формирование нефропатий при РА носит многофакторный характер, что

представлено многообразием их клинических и морфологических вариантов при незначительных, неспецифических изменениях в анализах мочи. Течение ревматоидной нефропатии, как и других хронических болезней почек, носит прогрессирующий характер с развитием нефросклероза и уменьшением плацдарма функционирующих нефронов, с исходом в хроническую почечную недостаточность, с крайне неблагоприятным прогнозом, что обуславливает важность ранней диагностики и лечения нефропатий при РА.

Среди факторов, определяющих прогрессирующую утрату почечных функций, вне зависимости от этиологии нефропатий имеют значение прежде всего гемодинамические, такие как гиперфльтрация, сис-

темная и внутривенная гипертензия [1, 3, 8], а также метаболические факторы (дислипидемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия) [1, 9]. Определенный вклад в прогрессирование хронической болезни почек вносят нарушения в системе гемостаза, эндотелиальная дисфункция [5, 7, 14], частота обострений заболевания, наличие полулуний и выраженность тубулоинтерстициальных изменений в нефробипоате [12].

Несмотря на современные достижения ревматологии и нефрологии, не все звенья патогенеза поражения почек при РА хорошо изучены. Недостаточно освещена в литературе роль гипергомоцистеинемии, нарушений в системе гемостаза, влияния базисных препаратов в прогрессировании нефропатии при РА.

Представляется актуальным изучение влияния длительной терапии базисными препаратами на функциональное состояние почек у больных РА, что позволяет выработать дифференцированный подход к их назначению.

Цель исследования — дать функционально-морфологическую характеристику поражения почек при РА.

## Материал и методы

В настоящей работе использованы данные исследования 75 больных РА. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей обследовано 25 здоровых лиц (контрольная группа), тщательное обследование которых позволило исключить скольконбудь значимые изменения, способные влиять на функциональное состояние почек.

Проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в нефрологической практике, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование, клинический анализ крови, мочи, пробу мочи по Нечипоренко, определялась суточная протеинурия (ПУ), проводился тест на микроальбуминурию, контроль артериального давления, массы тела. Определялись общий белок плазмы крови (г/л), белковые фракции, концентрация мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), электролиты сыворотки крови. Всем исследуемым проведено ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости на аппарате Combison 530 (Cretz, Австрия).

Функция почек оценивалась по показателям удельного веса (УВ) мочи, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции (КР),

уровню мочевины и креатинина крови, данным динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ).

Диагноз достоверного РА выставлялся на основании критериев американской ревматологической ассоциации (ARA, 1987). Для диагноза была использована классификация, принятая на заседании пленума Ассоциации ревматологов России (2007), адаптированная для практического использования. Больным проводилось клинико-лабораторное, рентгенологическое и функциональное исследование. Иммунологическое исследование включало определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови методом латекс-агглютинации полуколичественным способом, ревматоидного фактора (РФ) по Ваалер—Розе, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем. При необходимости исследовалась синовиальная жидкость, определялись антитела (АТ) к циклическому цитрулинированному пептиду (ЦЦП).

У 25 больных РА с наличием мочевого синдрома и подозрением на гломерулонефрит (ГН) после исключения противопоказаний и получения письменного согласия выполнена чрескожная диагностическая биопсия почки по методу R.M. Kark (1956). Морфологический вариант нефрита определялся по классификации ВОЗ (1995).

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи программы «Биостатистика 4.03».

## Результаты и обсуждение

При клиническом исследовании 75 больных РА были распределены на две группы: в 1-ю группу вошли 55 человек, получавшие базисную терапию (преимущественно метотрексат), во 2-ю группу — 20 человек, не получавшие терапию данными препаратами. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА, абс. (%)

Показатель	1-я группа	2-я группа	
Ревматоидный фактор	Положительный	35 (70,0)	11 (55,0)
	Отрицательный	20 (30,0)	9 (45,0)
Стадия заболевания (O. Steinbrocker)	II	24 (48,0)	12 (60,0)
	III	15 (30,0)	4 (20,0)
	IV	6 (12,0)	4 (20,0)
Активность забо-	I	16 (32,0)	4 (20,0)

левания	II	32 (64,0)	6 (30,0)
	III	7 (14,0)	10 (50,0)
Функциональная недостаточность суставов	I	38 (69,1)	10 (50,0)
	II	11 (20,0)	8 (40,0)
	III	6 (10,9)	2 (10,0)

Уставлено, что в исследовании преобладали пациенты с серопозитивным вариантом течения РА, II—III степенью активности, II рентгенологической стадией заболевания, I—II функциональной недостаточностью (табл. 1).

Анализируя результаты исследования мочи, было установлено: суточная ПУ от 0,15 до 0,5 г/сут, в среднем 0,38 г/сут (0,16; 0,42) — у 25 больных, микроальбуминурия — у 32 больных, ЭУ от 2 500 до 6 000 в 1 мл мочи в пробе по Нечипоренко выявлена у 5 человек.

По данным УЗИ почек обнаружены усиление и неоднородность эхосигналов у 60 (80%) больных. Состояние суммарной функции почек по уровню показателей осмотического концентрирования (УВ в утренней порции мочи), азотемии (уровень креатинина, мочевины), показателей СКФ и КР в целом по группе обследованных пациентов с РА было сохранено, однако имелись статистические значимые различия показателей в 1-й и

2-й группах, которые также существенно различались с показателями контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели функционального состояния почек у больных РА и контрольной группы (Me (LQ; UQ))**

Показатель	1-я группа	2-я группа	Здоровые лица
Удельный вес мочи	1,018 (1,015; 1,022)*	1,019 (1,016; 1,023)*	1,0215 (1,020; 1,024)
СКФ, мл/мин	100 (88; 116)*	91 (87; 98)*^	119 (94; 134)
КР, %	98,92 (98,72; 99,06)*	98,84 (98,52; 9,02)*^	99,03 (98,76; 99,22)
ДНСГ T <sub>max</sub> , мин	3,5 (3,0; 5,0)*	4,0 (3,5; 5,0)*^	3,0 (2,5; 4,5)
ДНСГ T <sub>1/2</sub> , мин	10,0 (6,5; 15,5)*	12,0 (7,5; 15,5)*^	8,0 (6,0; 12,0)

Примечание. \* — различия с группой контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ ); ^ — различия с 1-й группой статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что наиболее выраженное отклонение при оценке функционального состояния почек по таким показателям, как УВ, СКФ, КР, ДНСГ T<sub>1/2</sub>, ДНСГ T<sub>max</sub>, у пациентов с РА отмечены в группе лиц с наличием мочевого синдрома как в сравнении с показателями здоровых лиц, так и с показателями больных РА с неизменным мочевым осадком. Степень выраженности нарушений парциальных почечных функций

прямолинейно зависела от длительности и активности РА.

У 25 больных РА с наличием мочевого синдрома была проведена диагностическая нефробиопсия. При изучении характера морфологических изменений в почках установлено, что в 12 случаях имел место мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита с наличием признаков васкулита в шести нефробиоптатах. Амилоидоз выявлен у 5 больных. В морфологической картине восьми нефробиоптатов превалировали сосудистые изменения, слабые и умеренные явления продуктивного васкулита артериол, капилляров, сопровождающиеся очаговым периваскулярным склерозом. Клубочки в этих случаях были нормальных размеров, а в строме определялся слабый очаговый склероз. Клинически эти изменения проявлялись изолированным мочевым синдромом, что и было поводом для проведения нефробиопсии. В большинстве нефробиоптатов выявлен слабый перигломерулярный и периваскулярный склероз и очаговая сегментарная пролиферация мезангиальных клеток.

Оценивались морфологические индексы активности (ИА) и склероза (ИС) в нефробиоптатах и при этом установлена высокая степень коррелятивной взаимосвязи ИС с длительностью РА, а ИА с активностью РА ( $r_{s1} = 0,52$ ;  $r_{s2} = 0,48$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Это в какой-то степени подтверждает роль ревматоидного процесса в формировании поражения почек.

Проанализировано влияние базисной терапии на клинико-функциональное состояние почек у 55 больных РА с наличием мочевого синдрома в динамике. Установлено статистически значимое улучшение в динамике таких показателей, как УВ, СКФ, КР, ДНСГ T<sub>1/2</sub>, ПУ, ЭУ ( $p < 0,05$ ), в отличие от групп пациентов, не получавших базисной терапии, у которых имелась тенденция к ухудшению парциальных почечных функций. Это подчеркивает целесообразность проведения базисной терапии у данной категории пациентов.

## Выводы

1. У 82% обследованных больных РА выявлены признаки вовлечения в патологический процесс почек, степень выраженности которых зависит от длительности и активности РА.

2. Для улучшения функционального состояния почек и снижения темпов прогрессирования заболевания у больных РА необходима терапия базисными препаратами.

#### Литература

1. Азарова В.В., Фирсов Н.Н., Козловская Л.В. и др. Нарушение реологических свойств крови у больных гломерулонефритами // 1-й съезд нефрологов России: тез. докл. Казань, 1994. С. 5.
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматические болезни: руководство для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 257—294.
3. Дун Б.Р., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология: сб. тр. Междунар. нефролог. семинара. М., 1997. С. 162—172.
4. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Герасименко О.И. и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек // *Терапевт. арх.* 1995. № 5. С. 20—24.
5. Наточина Н.Ю. Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 160 с.
6. *Нефрология*: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 688 с.
7. Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А. и др. Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных нефропатий // *Терапевт. арх.* 1998. № 6. С. 7—11.
8. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 542 с.
9. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите // *Клинич. медицина.* 1988. № 10. С. 125—130.
10. Щербакова А.Г., Сигитова О.Н., Митрофанова Е.И. и др. Влияние гиперлипидемии на функцию почек и ремоделирование сердца у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита // *Нефролог. семинар* 2005: сб. тр. 13-го ежегод. СПб. нефролог. семинара. СПб., 2005. С. 130—131.
11. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.I. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1995. V. 38 (2). P. 242—247.
12. Koseki Y., Terai C., Moriguchi M. et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. V. 60 (4). P. 327—331.
13. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney Int.* 1997. V. 51. P. 2—15.
14. Sanchez-Lorada I.G., Tapia E., Avila-Cazado C. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. V. 2823 (5). P. 1105—1110.

Поступила в редакцию 17.06.2009 г.

Утверждена к печати 23.06.2009 г.

#### Сведения об авторах

**М.И. Калюжнина** — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**Е.О. Бухарова** — аспирант кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**А.Ю. Шатуна** — врач-ревматолог ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск).

**Е.В. Калюжнина** — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**Л.И. Зибницкая** — канд. мед. наук, зав. отделением нефрологии ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск).

**Л.В. Елисеева** — канд. мед. наук, зав. отделением ревматологии ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Калюжнина Елена Викторовна**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru