

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.61-002:615.276

МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ ПРИ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

О.В. Дмитриева, М.М. Батюшин, А.Э. Мационис, П.Э. Повилайтите
Ростовский государственный медицинский университет

Среди поражений, индуцированных лекарственными препаратами, высокую распространенность имеют нефропатии, в генезе которых одно из ключевых мест занимают анальгетические и противовоспалительные лекарственные средства [4,5,6]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Число людей, регулярно употребляющих НПВП, в большинстве стран колеблется от 3 до 4% [2]. За последние годы арсенал этих препаратов пополнился значительным числом новых.

Цель исследования: прогнозирование риска развития нефрита при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

Материал и методы. На первом этапе работы проводился анализ анамнестических данных, клинической картины, лабораторных показателей. На втором этапе анализировали и систематизировали особенности морфологических изменений при гистологических исследованиях нефробиоптатов: частоту и характер гломерулярных поражений, изменений интерстиция, канальцев и сосудов. Статистическая обработка данных, включавшая определение и сравнение средних и относительных величин, корреляционный, линейный регрессионный и логистический регрессионный анализ, производилась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ 21 истории болезни пациентов с лекарственным поражением почек НПВП. Из обследуемых 12 больных (57,1%) составили мужчины, 9 (42,9%) женщины. Средний возраст группы – 39,5 лет (мужчин – 38,3 года, женщин – 41,0 год). Продолжительность заболевания, со слов больных, составила от 2 месяцев до 22 лет, средняя продолжительность 2,9 лет.

Повышение артериального давления (АД) было определено у большинства пациентов: систолического (САД) у 17 (81,0%), диастолического (ДАД) у 19 (90,5%). Отмечено изменение количества суточной мочи у 13 человек (61,9%): полиурия у 10 (47,6%), олигурия – у 3 (14,3%). Повышение мочевины в крови установлено у 12 (57,1%), креатинина – у 11 (52,4%). Анемия и гипопротеннемия выявлены у половины па-

циентов. В общем анализе мочи изменения зарегистрированы у 100% пациентов: гематурия у 17 (81,0%), протеинурия у 19 (90,5%), лейкоцитурия у 11 (52,4%). Гипостенурия в анализе мочи по Зимницкому определялась у 11 (52,4%), изостенурия у 10 (47,6%).

Проведен анализ морфологических изменений почек при приеме НПВП. Изменения интерстициальной ткани были выявлены у всех больных. Наиболее часто встречался диффузный интерстициальный фиброз (90,5%) и инфильтрация интерстициальной ткани различными клеточными элементами (90,5%). Наиболее часто инфильтрировали интерстиций лимфоциты (81%), гистиоциты (52,4%) и макрофаги (38,1%). Реже встречалась инфильтрация эозинофилами (28,6%), сегментоядерными нейтрофилами (28,6%), плазмócитами (14,3%), моноцитами (4,8%) и пенистыми клетками (4,8%). Изменения нефротелия канальцев были отмечены в 47,6% случаев. В основном преобладала гидропическая (28,6%) и белковая дистрофия (14,3%), реже наблюдалась вакуольная (9,5%) и зернистая дистрофия (9,5%). Наблюдались патологические изменения в базальной мембране канальцев в виде обнажения мембраны (4,8%), разволокнения (4,8%), плазматического пропитывания (4,8%). В просвете канальцев обнаружены клеточные элементы в 76,2% случаев (16 пациентов): сегментоядерные нейтрофилы – в 14,3% (3), лимфоциты – в 4,8% (1), эозинофилы – в 4,8% (1), клеточный детрит – в 23,8% (5), белковые цилиндры – в 67,7% (14), эритроциты – в 19,0% случаев (4).

Несмотря на интерстициальный характер лекарственных повреждений почек, часто обнаруживались гломерулярные повреждения. Изменения клубочков по типу гломерулосклероза описаны в литературе и являются результатом как прямого (эндотелиотоксичность, вазоконстрикция), так и опосредованного (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, циклооксигеназа-контролируемого пути) фиброгенеза [1,7,8]. Увеличение размеров клубочков было отмечено у 9 пациентов (42,9%). Склероз клубочков выявлен у половины больных (57,1%), из них 10 (47,6%) имели очаги склероза и у 2 пациентов (9,5%) склероз носил диффузный характер. В 19% случаев определялась складчатость базальной мембраны. Фиброз боуменовых капсу-

Таблица

Влияние возраста и САД на вероятность инфильтрации интерстиция клеточными элементами

САД, мм рт. ст.	190	100	100	100	100	100	100	100
	180	100	100	100	100	100	100	100
	170	100	100	100	100	100	100	100
	160	98	99	100	100	100	100	100
	150	93	98	99	100	100	100	100
	140	75	91	97	99	100	100	100
	130	41	71	90	97	99	100	100
	120	14	37	67	88	96	99	100
	110	4	12	32	63	86	95	99
Возраст, лет	100	1	3	10	28	58	83	95
		10	20	30	40	50	60	70

лы был выявлен в 14,3% случаев; перигломерулярный фиброз - в 33,3%.

При сравнении средних значений лабораторных показателей и морфологических изменений (по критерию Т) определено достоверное различие между гипопроteinемией в группе без склероза клубочков по сравнению с группой, имеющих склероз ($p \leq 0,05$), а также у лиц без фиброза интерстиция по сравнению с имеющими фиброз ($p \leq 0,001$); между гематурией у лиц со склерозом клубочков ($p \leq 0,05$) и фиброзом интерстиция ($p \leq 0,05$) по сравнению с лицами, у которых отсутствовали эти изменения; между снижением плотности мочи у лиц с фиброзом интерстиция ($p \leq 0,001$) и атрофией канальцев ($p \leq 0,05$) по сравнению с лицами, не имеющих таких изменений.

Анализ морфологических изменений нефробиоптатов и определение клинко-морфологических параллелей позволили впервые рассмотреть возможность прогнозирования нефрита при приеме НПВП путём построения прогностических моделей с использованием методов прикладной математики.

Для изучения выживаемости больных был применён анализ выживаемости по Kaplan-Meier [3]. Проводилось построение кумулятивной пропорции случаев снижения почечной функции (ПФ). При развитии морфологического изменения при приёме НПВП снижение ПФ развивалось достоверно раньше, т.е. в более молодом возрасте, по сравнению с лицами, не принимающими лекарственных препараты. В частности, пациенты при развитии атрофии канальцев будут иметь снижение ПФ на 5-7 лет раньше, т.е. в более в молодом возрасте (Cox-Mantel Test $p \leq 0,05$; Log-Rank Test $p \leq 0,05$). Таким образом, с достаточно высокой степенью достоверности можно утверждать, что при развитии атрофии канальцев выживаемость пациентов хуже.

С использованием нелинейной модели логической регрессии разработаны инструменты, позволяющие оценить влияние фактора на степень риска развития морфологических изменений в почках. Риск колеблется от 0 до 1 (при умножении величины риска на 100 колеблется от 0 до 100%). В частности, влияние:

1. Продолжительности болезни на склероз клубочков:
 $y = \exp(-0,4 + (0,43) * x) / (1 + \exp(-0,4 + (0,43) * x))$, $p \leq 0,05$;

2. Продолжительности болезни на фиброз интерстиция:
 $y = \exp(1,06 + (1,63) * x) / (1 + \exp(1,06 + (1,63) * x))$, $p \leq 0,05$;

3. САД на изменение подоцитов капилляров:
 $y = \exp(-10,31 + (0,08) * x) / (1 + \exp(-10,31 + (0,08) * x))$, $p \leq 0,05$.

Аналогичным образом можно количественно оценить влияние продолжительности заболевания на склероз клубочков, фиброз интерстиция; САД на инфильтрацию интерстиция клеточными элементами, изменение подоцитов капилляров; протеинурии на снижение ПФ.

Произведена оценка влияния совокупности факторов на степень риска развития морфологических изменений в почках. В частности, на инфильтрацию интерстиция клеточными элементами:

• САД и возраста:

$z = \exp(-20,37 + (0,13) * x + (0,14) * y) / (1 + \exp(-20,37 + (0,13) * x + (0,14) * y))$, $p \leq 0,05$;

• САД и протеинурии:

$z = \exp(-11,16 + (14,5) * x + (0,07) * y) / (1 + \exp(-11,16 + (14,5) * x + (0,07) * y))$, $p \leq 0,01$;

• ДАД и возраста:

$z = \exp(-13,73 + (0,12) * x + (0,14) * y) / (1 + \exp(-13,73 + (0,12) * x + (0,14) * y))$, $p \leq 0,05$;

• ДАД и протеинурии:

$z = \exp(-8,24 + (14,37) * x + (0,07) * y) / (1 + \exp(-8,24 + (14,37) * x + (0,07) * y))$, $p = 0,01$;

• Протеинурии и возраста:

$z = \exp(-14,96 + (0,49) * x + (11,01) * y) / (1 + \exp(-14,96 + (0,49) * x + (11,01) * y))$, $p \leq 0,01$;

• протеинурии и лейкоцитурии:

$z = \exp(-2,73 + (0,59) * x + (6,50) * y) / (1 + \exp(-2,73 + (0,59) * x + (6,50) * y))$, $p \leq 0,05$.

Необходимо согласиться, что в клинической практике использование громоздких формул ограничено. Для ускорения процесса прогнозирования развития заданного морфологического изменения полученный математически обработанный материал сведен в таблицы. Приводим таблицу риска, позволяющую определить вероятность развития интерстициального нефрита, выраженную в процентах, с учетом возраста пациента и повышения САД.

Также получены таблицы риска для оценки вероятности развития изменений канальцев, склероза клубочков, изменений подоцитов, фиброза артериол.

Выводы

1. Клинические проявления поражения почек при применении НПВП сопровождаются обязательным морфологическим изменением в виде тубуло-интерстициального поражения.

2. Выживаемость пациентов при приеме НПВП хуже при развитии структурных изменений в почках.

3. Разработанные инструменты прогнозирования нефрита при приеме НПВП позволяют определять вероятность развития морфологических изменений.

Литература

1. Тареева, И.Е. Нефрология / И.Е. Тареева. - М., 2000. - 687 с.
2. Шилов, Е. Лекарственные поражения почек / Е. Шилов, С. Андросова // Врач. - 2002/ - №6. - С. 47-49.
3. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // J. Am. Stat. Assoc. - 1958. - Vol. 53. - P. 457-481.
4. Kistler, Thomas Renal safety of combined cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and angiotensin II receptor blocker administration in mild volume depletion / Thomas Kistler, M. Ambühl // Patrice Swiss Med Wkly. - 2001. - Vol. 131. - P. 193-198.
5. Kistler, Thomas Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review / Thomas Kistler, M. Ambühl Patrice, R. Feinstein Alvan, [et al.] // Kidney International. - 2000. - Vol. 58. - P. 2259-2264.
6. Mihatsch, M. J. Obituary to analgesic nephropathy – an autopsy study / M.J. Mihatsch, B. Khanlari, Felix P. Brunner // Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - Vol. 21. - P. 3139-3145.
7. Mihatsch, M.J. Analgesic nephropathy / M.J. Mihatsch, H.U. Zollinger // Zentralbl. Allg. Pathol. - 1986. - Vol. 132. - №5-6. - P. 395-411.
8. Silva, Fred G. Renal Biopsy / Fred G. Silva, Vivette D. D'Agati, Tibor Nadasdy. - New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone. - 1997. - 500 p.

**МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ
ПРИ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

**О.В. ДМИТРИЕВА, М.М. БАТЮШИН,
А.Э. МАЦИОНИС, П.Э. ПОВИЛАЙТИТЕ**

С целью прогнозирования риска развития нефрита при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами обследованы пациенты специализированных больниц Ростовской области. На первом этапе проводили анализ анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей; на втором этапе – особенностей морфологических изменений при гистологических исследованиях нефробиоптатов. На третьем этапе разрабатывали модель прогнозирования морфологических изменений и оценку риска патологии. Обследован 21 пациент, из них 12 мужчин (57,1%) и 9 женщин (42,9%). Средний возраст группы – 39,5 лет. В работе систематизированы особенности поражения клубочков, интерстициальной ткани, канальцев и сосудов. Получены уравнения, позволяющие рассчитать риск развития патологических изменений. Разработана модель прогнозирования риска морфологических изменений при лекарственных поражениях почек нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: склероз клубочков, атрофия канальцев, фиброз интерстиция, фиброз артериол, лекарственный интерстициальный нефрит

**RISK MODEL FOR MORPHOLOGICAL
CHANGES IN KIDNEYS DUE TO NONSTEROID
ANTI-INFLAMMATORY THERAPY**

**DMITRIEVA O.V., BATJUSHIN M.M,
MATSIONIS A.E., POVILAJTITE P.E.**

21 patients of specialized hospitals of the Rostov Region (12 men and 9 women, the average age 39,5 years) were examined. The analysis of the anamnesis, clinical signs and laboratory parameters was performed at the first stage, the analysis of the kidney's tissue histological changes – at the second stage. The observed morphological changes in the glomerules, interstitial tissue, canaliculuses and vessels were described and systematized. At the third stage the system for morphological changes prognosing and estimation of the drug interstitial nephritis risk was created. On the base of the determined complex of histological changes typical for the kidneys involvement during nonsteroid anti-inflammatory therapy the specific equation was worked out and the model of the assigned morphological damage risk was developed.

Key words: glomerules sclerosis, canaliculuses atrophy, interstitial fibrosis, arterioles fibrosis, drug interstitial nephritis