

УДК 616.5-002.151:616.61-002-092



БЕВЗЕНКО Т.Б.

ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД,
г. Киев, Украина

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ

Резюме. Целью работы стала оценка частоты и характера поражения почек у больных криоглобулинемическим васкулитом. По клинико-лабораторным и сонографическим данным исследования поражение почек наблюдается у 2/3 от числа больных, что связано с наличием патологии миокарда, суставов, легких и периферической нервной системы, с тяжестью интегральных экстраренальных признаков заболевания, причем в каждом втором наблюдении диагностируется почечная недостаточность, в каждом шестом — нефротический синдром. Морфологическое поражение клубочков, канальцев и стромы почек напоминает первичный мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом. Функциональное состояние почек и темпы прогрессирования нефропатии определяют уровни в моче высокомолекулярных белков (фибронектина, β_2 -микроглобулина) и азотистых продуктов (мочевой кислоты, нитритов), а также физико-химические поверхностные свойства мочи.

Ключевые слова: системный васкулит, криоглобулинемия, почки.

Тема НДР: «Розробка та удосконалення заходів профілактики ускладнень артеріальних гіпертензій та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями у державних службовців», держреєстрація номер 0114U002119.

Введение

Распространенность системных васкулитов ежегодно увеличивается и составляет 2–3 человека на 10 тыс. населения [5], а патология почек является одной из наиболее частых форм висцеритов, которая определяет прогноз заболевания для жизни больных [2, 3]. В настоящее время уже не являются большой редкостью случаи трансплантации почки у больных с почечной недостаточностью, обусловленной системными васкулитами [6].

Криоглобулинемический васкулит (КГВ) якобы в каждом третьем наблюдении протекает с ренальной патологией [8], но все варианты поражения почек при данном заболевании все еще изучены недостаточно, требуют уточнения отдельные аспекты патогенеза нефропатии,

ее связи с носительством вирусного гепатита С (НСV) и экстраренальными проявлениями болезни, остается малоизвестным характер изменений мочи [4]. Сказанное стало целью и задачами данной работы.

Материал и методы

Под наблюдением находились 95 больных КГВ в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем $52,30 \pm 1,26$ года). Среди этих обследованных лиц было 40,0 % мужчин и 60,0 % женщин. Длительность заболевания составила $4,80 \pm 0,64$ года, причем у женщин она была в 2,1 раза большей ($p = 0,010$). Острое и подострое течение КГВ констатировано в 39,0 % наблюдений, а хроническое — в 61,0 %. У муж-

Адрес для переписки с автором:

Бевзенко Татьяна Борисовна

E-mail: md.bevzenko@gmail.com

© Бевзенко Т.Б., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

чин соотношение этих показателей составляло 1,2 : 1, а у женщин — 1 : 2,6 ($p = 0,008$). Среди всех пациентов установлена I степень активности в 7,4 % случаев, II — в 34,7 %, III — в 57,9 %. Необходимо отметить, что у женщин общая активность патологического процесса была большей ($p < 0,001$). Кримоглобулины в периферической крови на момент обследования обнаружены у 96,8 % от числа больных, а носительство HVC — у 29,5 %. Поражение кожи диагностировано в 85,3 % наблюдений КГВ, суставов — в 67,4 %, печени — в 63,2 %, миокарда — в 62,1 %, легких — в 56,8 %, эндокарда и клапанов сердца — в 45,3 %, периферической нервной системы — в 40,0 %, скелетных мышц — в 26,3 %, селезенки — в 24,2 %. Артериальная гипертензия обнаружена у 65,3 % от числа больных. Показатели среднего артериального давления (сАД) составили $119,80 \pm 1,58$ мм рт.ст., а периферического сосудистого сопротивления (ПСС) — $2729,60 \pm 70,41$ дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$.

Определяли индекс прогрессирования нефропатии (iPN) по формуле: $iPN = (1 + S^2) : T$, где S — стадия хронической болезни почек, T — длительность заболевания. Индексы тяжести экстраренальных проявлений (iWD), поражений сердца (iWH) и крупных сосудов (iWV) высчитывали по формуле: $iWD \{iWH, iWV\} = N : n$, где N — число измененных признаков, n — общее число изученных признаков. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) подсчитывали по формуле Кокрофта — Голта. Ультразвуковое исследование почек проведено на аппарате Envisor-Philips (Нидерланды), а сосудов — на Aplia-XG-Toshiba (Япония). Электрокардиографическое исследование выполнено на аппаратах МІДАК-ЕКІТ (Украина) и Bioset-8000 (Германия), эхокардиографическое — на Envisor-C-Philips (Нидерланды) и HD-11-XE-Philips (Нидерланды).

Для оценки лабораторных параметров крови и мочи использовали анализатор Olympus-AU640 (Япония), спектрофотометр «СФ-46» (Россия), ридер PR-2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), компьютерные тензиореометры ADSA-Toronto (Германия — Канада) и PAT2-Sinterface (Германия). Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования. Применяли методику True-Cut («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета Biopsy-Bard.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Мак-

немара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

В процессе клиничко-лабораторного исследования поражение почек диагностировано у 67,4 % от числа больных, в том числе у 65,8 % мужчин и 68,4 % женщин. При наличии нефропатии отмечались в 2,1 раза чаще ($p < 0,001$) изменения миокарда (нарушения возбудимости и электрической проводимости, увеличение размеров камер сердца) и в 3,2 раза ($p < 0,001$) — периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, радикулопатия, цервикокраниалгия, мортоновская метатарзалгия), но на 29 % реже — суставной синдром ($p = 0,017$) и на 35 % — патология легких ($p = 0,018$). Если без почечных изменений iWD составил $4,50 \pm 0,30$ о.е., то наличие нефропатии сопровождалось увеличением этого показателя на 29 % ($p = 0,002$).

Почечная недостаточность обнаружена у 48,4 % больных с нефропатией, причем соответствующая I стадии хронической болезни почек — в 67,7 % случаев, II — в 22,6 %, III — в 9,7 %. Средний показатель СКФ составил $96,10 \pm 3,55$ мл/мин, тогда как у здоровых людей — $117,90 \pm 1,38$ мл/мин ($p < 0,001$). В 16,1 % наблюдений почечной патологии констатирован нефротический синдром. Протеинурия на момент обследования имела место у 96,9 % от числа больных с нефропатией, лейкоцитурия (лимфоцитурия) — у 7,8 %, эритроцитурия — у 79,7 %, цилиндрурия — у 68,8 %. Средний уровень белка в моче был равен $2,30 \pm 0,35$ г/сут, фибронектина — $640,80 \pm 15,33$ мг/л, β_2 -микроглобулина — $55,40 \pm 1,78$ мг/л, мочевой кислоты — $3,00 \pm 0,28$ ммоль/л, нитритов — $6,70 \pm 0,11$ ммоль/л, поверхностной вязкости (ПВ) мочи — $11,80 \pm 0,31$ мН/м, ее поверхностной упругости (ПУ) — $46,50 \pm 0,72$ мН/м, поверхностного натяжения (ПН) — $48,80 \pm 0,42$ мН/м, релаксации — $205,40 \pm 14,24$ с, модуля вязкоэластичности (ВЭ) — $25,70 \pm 0,74$ мН/м.

Изменения параметров нефросонографии обнаружены у 21,1 % от всех больных КГВ, в том числе в 16,8 % случаев отмечено снижение кортико-медуллярной дифференциации, в 14,7 % — истончение паренхимы, в 11,6 % — повышение эхогенности паренхимы, в 9,5 % — нефрокистоз, в 5,3 % — нефрокальциноз, в 4,2 % — утолщение паренхимы, в 3,2 % — гипоехогенность пирамидок, в 2,1 % — уменьшение и в 1,1 % — увеличение размеров почек.

У 4 больных (2 мужчины и 2 женщины в возрасте 31–48 лет) выполнена биопсия почек. В одном случае имел место нефротический синдром, еще в одном — артериальная гипертензия (сАД > 115 мм рт.ст.). СКФ составила от 82 до 128 мл/мин. У всех пациентов в клубочках

почек обнаружены пролиферация мезангиоцитов, увеличение мезангиального матрикса, отложения иммуноглобулинов (Ig) А и G в мезангиуме, в трех наблюдениях констатированы расщепление и утолщение капиллярных петель, синехии капилляров с капсулой Шумлянско-го — Боумена, в двух — утолщение базальной мембраны клубочков и капсулы, пролиферация эпителия капсулы, склероз/гиалиноз клубочков, в одном — эпителиальные полулуния. Все нефробиоптаты характеризовались отложением IgA и IgG в строме, в трех случаях выявлены в интерстиции почек лимфогистиоцитарная инфильтрация, периваскулярный склероз и отложения IgM, в остальных наблюдениях — инфильтрация стромы плазмócитами, отложения C3- и C1q-компонентов комплемента. Поражение канальцев и сосудов характеризовалось депозицией IgA и IgG, вакуольной тубулодистрофией и некрозом эпителиальных клеток, фибриноидным набуханием артериол, а в единичных наблюдениях констатированы гиалинокапельная, зернистая, баллонная дистрофия и атрофия эпителия канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация и фибриноидный некроз сосудистой стенки.

По данным дисперсионного анализа, на развитие нефропатии при КГВ оказывали влияние длительность заболевания ($p = 0,047$), поражение суставов ($p = 0,017$), легких ($p = 0,018$), миокарда ($p = 0,005$), периферической нервной системы ($p = 0,016$) и показатель iWD ($p = 0,002$). В свою очередь, от почечной патологии зависела общая степень активности заболевания ($p = 0,046$). Необходимо отметить, что параметры СКФ значимо воздействовали на массу миокарда левого желудочка сердца ($p = 0,049$), размеры устья аорты ($p = 0,044$) и соотношение легочного к ПСС ($p = 0,047$). Кроме того, СКФ обратно коррелировала с массой миокарда левого желудочка сердца ($p = 0,046$) и размерами аорты ($p = 0,049$).

В развитии нефропатии при КГВ участвует HCV [7]. В патогенетических построениях почечной патологии у таких пациентов обсуждается роль ревматоидного фактора (РФ) [1]. По нашим данным, отсутствие или наличие нефропатии у больных КГВ не сопровождается достоверными отличиями частоты HCV, параметров криоглобулинов, РФ, фибриногена, С-реактивного протеина, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте и кардиолипину в крови. В свою очередь, как свидетельствует ANOVA, на развитие почечной патологии оказывают влияние уровни в крови РФ ($p = 0,047$), циркулирующих иммунных комплексов ($p = 0,009$) и IgG ($p = 0,013$), а на СКФ — показатели С-реактивного белка ($p = 0,035$) и IgM ($p < 0,001$). Заметим, что СКФ обратно коррелирует со значениями

IgM-емии ($p = 0,027$). На наш взгляд, показатель $\text{IgM} > 3 \text{ ммоль/л}$ ($> M + SD$ больных с нефропатией) является неблагоприятным в отношении снижения функции почек при КГВ. Следует подчеркнуть, что существует дисперсионная связь параметров СКФ с iWN ($p = 0,043$), но не с iWV. В свою очередь, показатели СКФ как раз обратно коррелируют с iWV ($p < 0,001$), а не с iWN.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральные параметры мочи влияют уровень сАД ($p = 0,043$) и степень почечной недостаточности ($p < 0,001$). Как свидетельствует ANOVA, от сАД, ПСС, СКФ и iPN не зависят значения протеинурии, но достоверно связаны показатели в моче фибриногена, β_2 -микроглобулина, нитритов и ПУ. При этом только ПСС оказывает дисперсионное воздействие на уровень ПВ ($p = 0,026$). Показатели сАД, ПСС, СКФ и iPN коррелируют со значениями ПУ мочи (соответственно $p = 0,033$; $p = 0,001$; $p = 0,010$; $p = 0,006$), а содержание в моче мочевой кислоты — разнонаправленно с сАД ($p = 0,007$), ПСС ($p < 0,001$) и СКФ ($p = 0,030$). Кроме того, ПСС имеет прямые корреляционные связи с ВЭ мочи ($p = 0,008$), СКФ — с уровнями протеинурии ($p = 0,023$) и ПВ ($p < 0,001$), iPN — с концентрацией β_2 -микроглобулина ($p = 0,037$), нитритов ($p = 0,031$), параметрами ПН ($p < 0,001$) и ВЭ ($p = 0,038$).

Гистограммы интегральных параметров вязкоупругих свойств мочи (ПВ + ПУ + ВЭ) у больных КГВ с нормальным и повышенным артериальным давлением представлены на рис. 1, а корреляционные связи ПН с iPN и ПВ с СКФ — на рис. 2 и 3. С учетом результатов статистической обработки данных исследования сделаны заключения, имеющие практическую направленность: прогнознегативным показателем в отношении функции почек у больных КГВ является $\text{ПВ} < 6 \text{ мН/м}$ ($< M - SD$ больных с нефропатией), а в отношении темпов прогрессирования нефропатии — $\text{ПН} > 49 \text{ мН/м}$ ($> M + SD$).

Выводы

1. Поражение почек наблюдается у 67 % от числа больных КГВ, частота которого связана с наличием патологии миокарда, суставов, легких, периферической нервной системы и с тяжестью интегральных экстраренальных признаков заболевания.

2. В 48 % случаев криоглобулинемической нефропатии диагностируется почечная недостаточность, в 17 % — нефротический синдром, в 69 % — реносонографические изменения.

3. Морфологическое поражение клубочков, канальцев и стромы почек напоминает первичный мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит с выраженным тубулоинтерстициальным ком-

понентом, отложением в почечных структурах IgA, IgG, C3- и C1q-компонента компонента, лимфогистиоцитарной инфильтрацией, фибриноидным набуханием и некрозом сосудистой стенки.

4. Функциональное состояние почек и темпы прогрессирования нефропатии определяют уровни в моче высокомолекулярных белков (фибронектина, β_2 -микроглобулина) и азотистых продуктов (мочевой кислоты, нитритов), а также

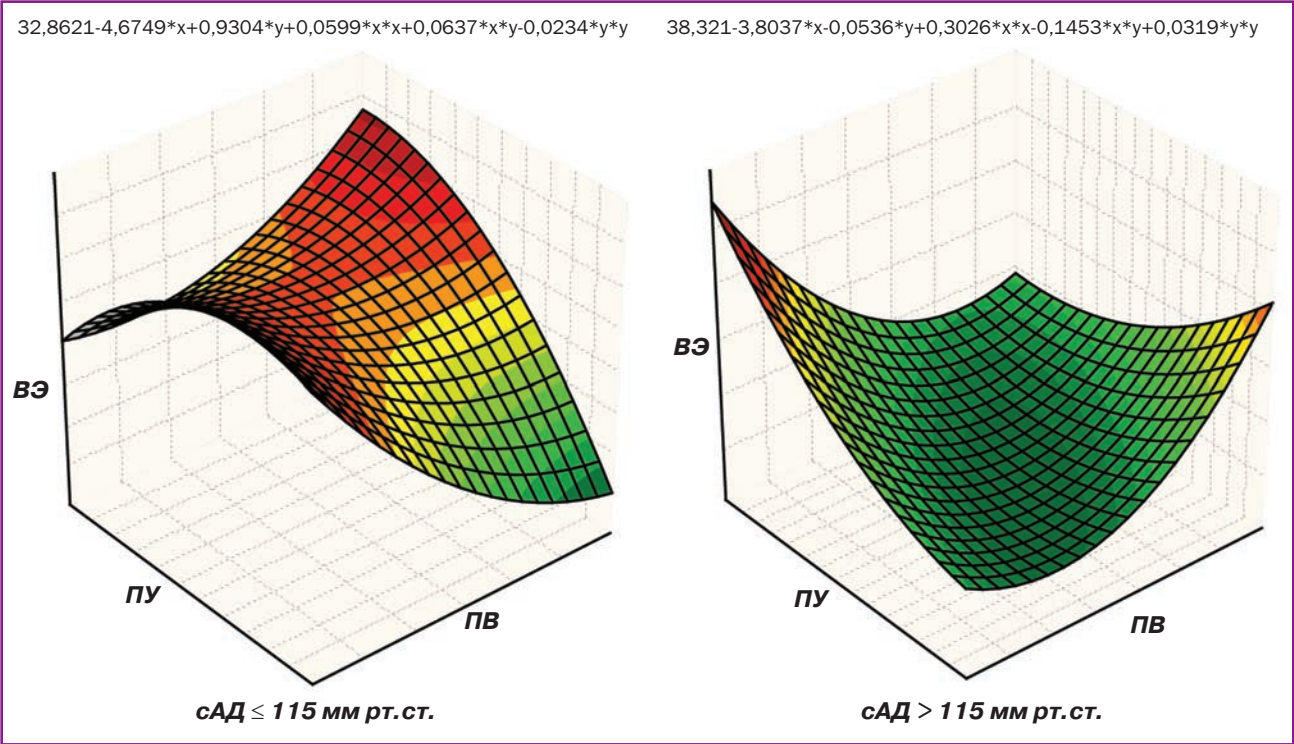


Рисунок 1. Гистограммы интегральных вязкоупругих показателей мочи у больных КГВ

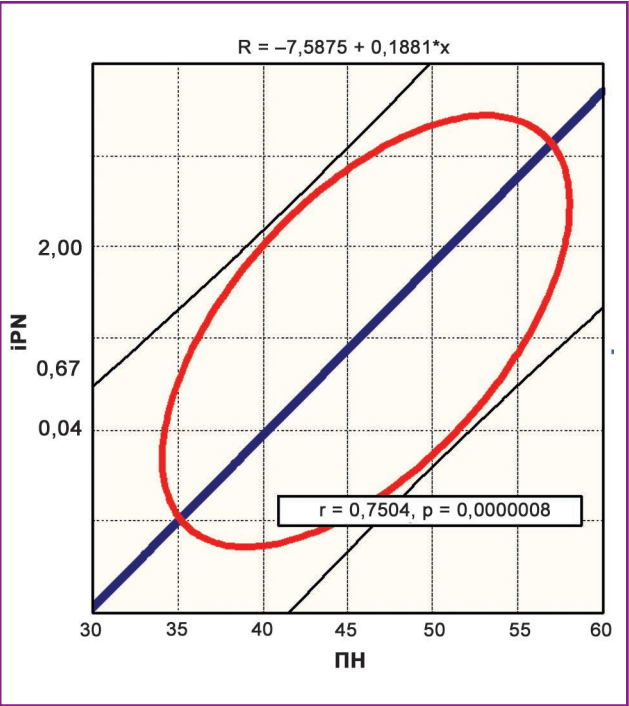


Рисунок 2. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей показателей ПН с iPN у больных КГВ

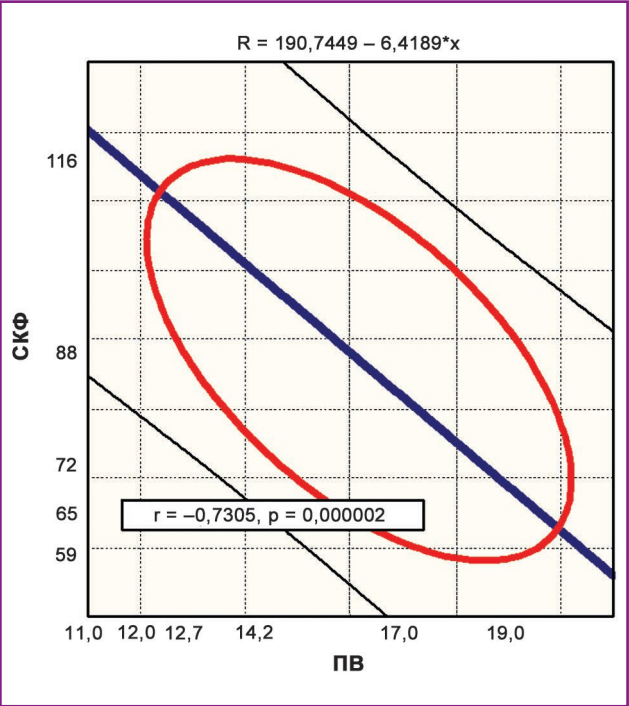


Рисунок 3. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей показателей ПВ с СКФ у больных КГВ

физико-химические поверхностные свойства мочи, причем параметры ПН и ПВ могут обладать прогностической значимостью.

Конфликт интересов: при подготовке материала к публикации автор не получала гонорары и не имела другой материальной заинтересованности.

Рецензенты: Пыриг Л.А., д.м.н., профессор кафедры нефрологии и ПЗТ НМАПО имени П.Л. Шупика, академик НАМН Украины, член-корр. НАН Украины. Информация о втором рецензенте закрыта.

Список литературы

1. Charles E.D. Somatic hypermutations confer rheumatoid factor activity in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / E.D. Charles, M.I. Orloff, E. Nishiuchi [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 9. — P. 2430-2440.
2. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C.O. Bellamy, D.C. Catran, D.C. Kluth // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 85, № 5. — P. 1039-1048.

3. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* — 2013. — Vol. 2, № 1. — P. 6-19.

4. Manna R. Cryoglobulinemia: a true internistic disease? / R. Manna, L. Miele, M. La Regina, A. Grieco // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 16, № 1. — P. 33-41.

5. Mohammad A.J. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A.J. Mohammad, L.T. Jacobsson, K.W. Westman, G. Sturfelt // *Rheumatology.* — 2012. — Vol. 48, № 12. — P. 1560-1565.

6. Moran S. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Moran, M.A. Little // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 26, № 1. — P. 37-41.

7. Sansonno D. Interleukin 28B gene polymorphisms in hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis / D. Sansonno, S. Russi, G. Serviddio [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 41, № 1. — P. 91-98.

8. Terrier B. Cryoglobulinemia vasculitis: an update / B. Terrier, P. Cacoub // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 25, № 1. — P. 10-18.

Получено 01.03.16

Получено в исправленном виде 24.03.16

Принято к публикации 25.03.16 ■

Бевзенко Т.Б.

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ

Резюме. Метою роботи стала оцінка частоти та характеру ураження нирок у хворих на кріоглобулінемічний васкуліт. За клініко-лабораторними та сонографічними даними ураження нирок спостерігається у 2/3 від числа хворих, що пов'язано з наявністю патології міокарда, суглобів, легенів і периферійної нервової системи, з тяжкістю інтегральних екстрауренальних ознак захворювання, причому в кожному другому спостереженні діагностується ниркова недостатність, у кожному шостому — нефротичний синдром. Морфологічне ураження клубочків, каналців і стромы нирок нагадує первинний мезангіопротеративний або мезангіокапілярний гломерулонефрит із вираженим тубулоінтерстиціальним компонентом. Функціональний стан нирок і темпи прогресування нефропатії визначають рівні в сечі високомолекулярних білків (фібронектину, β_2 -мікроглобуліну) та азотистих продуктів (сечової кислоти, нітритів), а також фізико-хімічні поверхневі властивості сечі.

Ключові слова: системний васкуліт, кріоглобулінемія, нирки.

Bevzenko T.B.

SSI «Scientific Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» of SDA, Kyiv, Ukraine

RENAL INVOLVEMENT AT CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Summary. The aim of the work was to evaluate the frequency and nature of renal lesion in patients with cryoglobulinemic vasculitis. According to clinical, laboratory and sonographic data renal damage is observed in 2/3 of the number of patients that is associated with the presence of the pathology of myocardium, joints, lungs and peripheral nervous system, with the severity of integrated extrarenal signs of the disease, and kidney failure is diagnosed in every second observation, nephrotic syndrome — in every sixth one. Morphological lesion of glomeruli, tubules and stroma of the kidneys resembles primary mesangioproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis with severe tubulointerstitial component. Renal function and the rate of progression of nephropathy influence the levels of high molecular weight proteins in the urine (fibronectin, β_2 -microglobulin) and nitrogen products (uric acid, nitrites), as well as physical and chemical surface features of urine.

Key words: systemic vasculitis, cryoglobulinemia, kidneys.