

Нарушение резервной фильтрационной способности почек при раннем ревматоидном артрите

А. В. Прыткова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:

функциональный почечный резерв, ревматоидный артрит, гломерулярная фильтрация.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 298–304

DOI:

10.14739/2310-1237.2017.3.118733

E-mail:

annzreal@bigmir.net

Цель работы – исследование резервной фильтрационной способности почек у больных в дебюте ревматоидного артрита как потенциального маркера субклинической ренальной дисфункции.

Материалы и методы. В исследование включены 47 больных в возрасте старше 18 лет с ранним ревматоидным артритом (рРА) (продолжительность симптомов заболевания – не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % из них – женщины, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила $9,21 \pm 0,43$ месяца.

Результаты. При определении функционального почечного резерва (ФПР) путем оценки прироста скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после проведения пероральной нагрузочной пробы в целом по группе больных с рРА зафиксировано статистически значимое изменение отмеченного показателя относительно группы контроля: у больных рРА ФПР оказался достоверно ниже на 34,6 % в сравнении с практически здоровыми лицами, при этом базальная СКФ Cockcroft–Gault в этих группах достоверно не отличалась. Среди общей когорты пациентов с рРА сохранный ФПР был отмечен почти у трети больных (32 %), в других случаях регистрировалась та или иная степень его снижения. Аналогичная динамика, отличающаяся лишь величиной различий, наблюдалась и для показателя соотношения альбумин/креатинин (А/К) мочи: в целом у больных рРА он оказался выше в 6,3 раза в сравнении с практически здоровыми лицами. Распространенность в целом по группе пациентов с рРА микроальбуминурии (МАУ) составила около 38 %.

Выводы. У больных рРА уже в дебюте заболевания имеет место нарушение функционального статуса почек, которое проявляется в ухудшении резервной гломерулярной фильтрации: ФПР при рРА был на 34,6 % ниже, чем у практически здоровых лиц, а количество пациентов с нарушенным ФПР – достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 13,79$, $p < 0,01$). Проведенный корреляционный анализ по Пирсону ($r = -0,57$, $p < 0,05$) позволяет подтвердить и наличие негативной сопряженности между выраженностью уринарной экскреции микропротеина и степенью тяжести внутриклубочковой гипертензии.

Ключові слова:

функціональний нирковий резерв, ревматоїдний артрит, гломерулярна фільтрація.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 298–304

Порушення резервної фільтраційної здатності нирок при ранньому ревматоїдному артриті

Г. В. Прыткова

Мета роботи – дослідження резервної фільтраційної здатності нирок у хворих у дебюті ревматоїдного артриту як потенційного маркера субклінічної ренальної дисфункції.

Матеріали та методи. У дослідження включили 47 хворих, які старші за 18 років, із раннім ревматоїдним артритом (рРА) (тривалість симптомів захворювання – не більше ніж 12 місяців). Вік пацієнтів у середньому становив $50,71 \pm 2,25$ року (від 18 до 76 років), 80 % із них – жінки, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження становила $9,21 \pm 0,43$ місяця.

Результати. Під час визначення функціонального ниркового резерву (ФНР) шляхом оцінювання приросту швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) після проведення пероральної навантажувальної проби загалом по групі хворих із рРА зафіксовано статистично значущу зміну цього показника щодо групи контролю: у хворих на рРА ФНР виявився вірогідно нижчим на 34,6 % порівняно з практично здоровими особами, при цьому базальна ШКФ Cockcroft–Gault у цих групах вірогідно не відрізнялась. Серед загальної когорти пацієнтів із рРА збережений ФНР відзначений майже у третині хворих (32 %), в інших випадках реєструвався той чи той ступінь його зниження. Аналогічна динаміка, що відрізняється тільки величиною відмінностей, спостерігалась і для показника співвідношення альбумін/креатинін (А/К) сечі: загалом у хворих на рРА він виявився вищим у 6,3 раза порівняно з практично здоровими особами. Поширеність загалом по групі пацієнтів із рРА мікроальбумінурії становила майже 38 %.

Висновки. У хворих на рРА вже в дебюті захворювання спостерігали порушення функціонального статусу нирок, котре проявляється в погіршенні резервної гломерулярної фільтрації: ФНР при рРА був на 34,6 % нижчим, ніж у практично здорових осіб, а кількість пацієнтів із порушеним ФНР – вірогідно вища, ніж у контрольній групі ($\chi^2 = 13,79$, $p < 0,01$). Проведений кореляційний аналіз за Пірсоном ($r = -0,57$, $p < 0,05$) дає можливість також підтвердити наявність негативної асоціації між виразністю уринарної екскреції мікропротеїну та ступенем тяжкості внутрішньоклубочкової гіпертензії.

Key words:

functional renal reserve, rheumatoid arthritis, glomerular filtration rate.

Pathologia 2017; 14 (3), 298–304

Violation of reserve filtration capacity of kidneys in patients with early rheumatoid arthritis

A. V. Prytkova

Objective: to investigate the reserve filtration capacity of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis onset as a potential marker of subclinical renal dysfunction.

Materials and methods. 47 patients over the age of 18 years with early rheumatoid arthritis (eRA) were included into this study (duration of symptoms of the disease is no more than 12 months). The average age of patients was 50.71 ± 2.25 years

(from 18 to 76 years), 80 % of them were women, the average duration of the disease at the time of the initial study was 9.21 ± 0.43 months.

Results. When we were determining the functional renal reserve (FRR) by evaluating the increase in the glomerular filtration rate (GFR) after the oral loading test, a statistically significant change was noted in the group of patients with eRA in FRR in comparison with the control group – 34.6 % in comparison with practically healthy persons, while basal GFR Cockcroft-Gault in these groups did not differ significantly. Among the general population of patients with eRA, the preserved FRR was noted in a third of cases (32 %), in other cases, a certain degree of its decrease was recorded. A similar dynamics, differing only in the magnitude of differences, was observed for albumin-creatinine ratio – A/C urine: overall, in eRA patients, it was 6.3 times higher in comparison with practically healthy persons. The prevalence of patients with microalbuminuria for the group with the eRA was about 38 %.

Conclusion. In patients with eRA, already in the onset of the disease, there is a disruption of the functional status of the kidneys, which manifests itself in the worsening of reserve glomerular filtration: EDF in eRA was 34.6 % lower than in practically healthy individuals, and the number of patients with impaired FRR was significantly higher than in the control group ($\chi^2 = 13.79$, $P < 0.01$). The Pearson correlation analysis ($r = -0.57$, $P < 0.05$) also confirms the presence of negative association between the expression of urinary microprotein excretion and the severity of intraglomerular hypertension.

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым аутоиммунным заболеванием человека [1] и занимает одно из ведущих мест среди болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани по своей медицинской и социальной значимости. Особенностью РА является прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированием необратимых изменений, влекущих быструю инвалидизацию больных; характерно также снижение восприимчивости к проводимой терапии [2].

Одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остается фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Нефропатия чаще проявляется незначительными, неспецифическими изменениями в анализах мочи, которые, однако, могут соответствовать выраженным структурным и функциональным почечным нарушениям [3]. По данным разных авторов, почечная патология выявляется у 20–60 % пациентов с РА и может быть связана с развитием иммунокомплексного гломерулонефрита, а также носить ятрогенный характер, обусловленный проводимой противоревматической терапией (острый и хронический интерстициальный нефрит) [4]. Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности, что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии [5].

В частности, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают негативное влияние на функциональное состояние почек у больных РА. Влияние НПВП на почки зависит от уровня селективности [6]. Стандартные НПВП снижают в равной степени почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), ингибиторы циклооксигеназы типа 2 (ЦОГ-2) умеренно снижают почечный кровоток, что не влияет на уровень СКФ. Уязвимость почек для побочных эффектов НПВП обусловлена также тем, что изоформы циклооксигеназы, участвующие в выработке цитопротективных и противовоспалительных факторов, играют определенную физиологическую роль для почечной ткани. Поэтому при использовании

как селективных, так и неселективных НПВП потенциальный риск развития нефротического побочного действия достаточно высок [6].

При длительном течении заболевания возможно развитие вторичного амилоидоза почек. Ряд авторов отмечает, что функциональное состояние почек у больных РА I и II степени активности воспалительного процесса характеризуется снижением СКФ, канальцевой реабсорбции, нарушением транспорта электролитов, микропротеинурией [7].

Почки поражаются при раннем ревматоидном артрите (рРА) чаще, чем это диагностируется. По данным разных авторов, среди пациентов с РА поражение почек при жизни диагностируется только в 52 % случаев [8]. По частоте поражения почек РА стоит на третьем месте, уступая таким заболеваниям, как системная красная волчанка и системные васкулиты. Терминальная почечная недостаточность является самой частой причиной смерти больных РА в додиализный период нефрологии [8].

При анализе аутопсий у больных РА среди почечной патологии преобладал нефросклероз (90 %), несколько меньшей частотой наблюдаются тубулоинтерстициальные изменения (41 %), гломерулонефрит по типу мембранозного или мембранно-пролиферативного (43 %), амилоидоз почек (11 %) и почечный васкулит (6 %) [9]. Наиболее значимым проявлением поражения почек в рамках РА является амилоидоз почек, приводящий к развитию почечной недостаточности и смерти больных. При РА отсутствуют специфические проявления поражений почки, что не позволяет клиницистам ввести понятие «ревматоидная почка». Можно выделить только ряд наиболее часто встречающихся клинических проявлений почечной дисфункции при РА [10].

У больных рРА в динамике имеют место определенные сдвиги в функциональном состоянии почек. Это также подтверждается и тем, что у больных рРА в динамике заболевания повышается количество белка в моче. В условиях рРА происходит нарушение целостности тубулярного эпителия почечных канальцев. На это обстоятельство указывает заметный прирост уровня ферментов в моче, свидетельствующий о повреждении цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с выходом в просвет канальцев компонентов цитозоля. Наличие менее выраженной ферментурии

у больных в дебюте РА подтверждает данное предположение. Видимо, в начальных стадиях болезни тубуло-эпителиальная система почек не повреждается и, возможно, выход энзимов осуществляется за счет изменения проницаемости цитомембраны. По мере прогрессирования болезни и приема лекарственных средств усиливается агрессивное воздействие на почечную паренхиму с последующим формированием цитодеструктивных процессов [11].

Патогенетической основой развития почечной дисфункции при рРА считают микроциркуляторные изменения, хроническое аутоиммунное воспаление, нарушение реологии крови, васкулиты. Частота иммунокомплексных васкулитов при РА составляет 64 % по данным биопсии кожи, нарастая по мере увеличения давности болезни [12]. Результатом вовлечения сосудистого русла и клеток крови в ревматоидное воспаление является развитие хронического ДВС-синдрома различной степени выраженности. Это приводит к нарушению микроциркуляции, что способствует развитию дегенеративно-дистрофических процессов в различных органах и тканях, в первую очередь в почках, наиболее зависящих от своевременного и значительного обмена газов крови. ДВС-синдром у больных РА рассматривается как один из факторов, определяющих хронизацию болезни и ее прогноз. С другой стороны, аутоиммунное воспаление связано с формированием иммунных комплексов и компонентов комплемента в тканях, что ведет к уменьшению числа функционирующих элементов в органах и, как следствие, – развитию органной недостаточности [13].

Почки при РА могут первично поражаться как за счет основного заболевания (антигенная агрессия соединительнотканной стромы почек), так и за счет сопутствующей патологии самой почки, что создает дополнительные условия для реализации почечных побочных эффектов НПВП. Несмотря на некоторую общность механизмов развития повреждения почек при РА и других нефропатиях, хроническое воспалительное заболевание суставов, по-видимому, не может стать причиной необратимой утраты функции почек, за исключением ревматоидного амилоидоза [14]. РА может привести к снижению функции почек или усугубить уже имеющиеся нарушения. Однако углубленные научные исследования, посвященные проблемам почечной патологии при РА, в отличие от изучения почечной дисфункции при сахарном диабете, артериальной гипертензии и так далее, отсутствуют. Редкие сведения о результатах биопсии или аутопсии почек при РА в основном сводятся к изучению амилоидной почки при суставной патологии. Между тем о поражении различных элементов нефрона, других тканевых элементов почек практически не упоминается. Отсутствует систематизация поражений почек при РА, тем более их патогенеза. Изучение почечной дисфункции при РА необходимо с точки зрения совершенствования подходов к торможению прогрессирования патологии почек [14].

Таким образом, поражение почек ассоциируется с тяжелым течением рРА. Это обстоятельство определяет необходимость мониторинга функции почек у таких больных, обуславливает научный интерес к нефроло-

гическим проблемам при рРА. Несмотря на длительный срок изучения РА, многие аспекты поражения почек при рРА остаются не раскрытыми. Во многих исследованиях отсутствует детализация распространенности различных проявлений хронической болезни почек в зависимости от тяжести и течения рРА. Между тем изучение распространенности клинических проявлений поражения почек при рРА поможет клиническому врачу оценить значимость различных сторон почечной дисфункции для прогрессирования хронического заболевания. Теоретически и практически важным является выявление сочетаний устойчивых ассоциаций между проявлениями почечной дисфункции, способствующих прогрессированию хронических воспалительных заболеваний суставов. Перспективность дифференцированного подхода к оценке почечной дисфункции в зависимости от анатомического и функционального классов рРА, течения заболевания обусловлена открывающимися возможностями в прогнозировании исходов рРА и возможностями профилактики неблагоприятной динамики заболевания.

Цель работы

Исследование резервной фильтрационной способности почек у больных в дебюте ревматоидного артрита как потенциального маркера субклинической ренальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 47 больных в возрасте старше 18 лет, с ранним РА (продолжительность симптомов заболевания – не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % из них – женщины, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила $9,21 \pm 0,43$ месяца.

Большинство больных имели серопозитивный вариант заболевания (по ревматоидному фактору либо по циклическому цитруллин-содержащему пептиду), клиническая активность процесса согласно категоризации индекса DAS28 относилась к «высокой» активности, с умеренным нарушением функционального статуса по данным опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). На момент включения 24 пациента в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, остальные – глюкокортикоиды.

В качестве контрольной группы обследовали 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по гендерным характеристикам и возрасту с основной группой ($48,33 \pm 2,74$; 15 женщин).

Среди лабораторных показателей всем пациентам проводился традиционный общеклинический (включая лейкоцитарную формулу и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)) и биохимический анализы крови, определение острофазовых реактантов (уровень С-реактивного протеина (СРП)).

Рассчитывали также величину соотношения альбумин/креатинин (А/К) утренней порции мочи: $A/K = \text{альбумин мочи/креатинин мочи (мг/г креатинина)}$.

Выраженность альбуминурии (АУ) регистрировали с учетом пола по шкале: норма – <17 мг/г креатинина для мужчин, <25 мг/г креатинина для женщин; микроальбуминурия (МАУ) – 17–250 мг/г креатинина для мужчин, 25–355 мг/г креатинина для женщин; протеинурия – >250 мг/г креатинина для мужчин, >355 мг/г креатинина для женщин.

Для полуколичественной экспресс-оценки степени экскреции альбумина с мочой также использовали оригинальные реагентные индикаторные тест-полоски: стрип-тест (Combur⁹ Test[®] D, Roche Diagnostics GmbH (ФРГ)). Полоска опускалась в сосуд с мочой на 5 секунд, и через 3 минуты её окрас сравнивали со шкалой на коробке. Отмечали 6 возможных вариантов при определении АУ тест-полосками: «альбумин в моче не определяется»; «следы альбуминов» (около 150 мг/л); «300 мг/л»; «1000 мг/л»; «2000 мг/л»; «>2000 мг/л».

Оценку функционального почечного резерва (ФПР), являющегося клиническим маркером интрагломерулярной гиперфилтрации и гипертензии, проводили модифицированным методом, используя показатели клиренса эндогенного креатинина до и через 2 часа после проведения пероральной нагрузки белком в условиях адекватного водного режима. Методика проведения: утром, сразу после сна и исходного опорожнения мочевого пузыря, большой для получения достаточного минутного диуреза выпивает негазированную воду или некрепкого чая без сахара (из расчета 10 мл/кг массы тела). Точно отмечают время окончания мочеиспускания, больной ложится в постель (начало первого сбора мочи) и строго на протяжении 2 часов мочится в отдельную посуду. В середине первого сбора мочи из вены брали 5 мл крови (концентрация креатинина сыворотки). В каждой порции определяют объем мочи и вычисляют минутный диурез и концентрацию креатинина мочи. Затем по формуле для каждой порции мочи вычисляют исходный (базальный) клиренс эндогенного креатинина (КК₁): $KK_1 = (U_1/P_1) \cdot V_1$ (мл/мин), где U₁ – концентрация креатинина мочи (мкмоль/л); P₁ – концентрация креатинина крови (мкмоль/л); V₁ – скорость мочеотделения (мл/мин).

После этого пациент принимает белковую пищу в течение 15–30 минут и вторую пероральную водную нагрузку (из расчета 10 мл/кг массы тела), затем продолжают сбор мочи в течение последующих 2 часов (начало второго сбора мочи) и также через час (в середине второго сбора мочи) берут 6–8 мл крови из вены. Вышеописанным образом рассчитывают и стимулированный клиренс креатинина. Каждое мочеиспускание требует перорального восполнения аналогичным объемом негазированной воды (адекватный водный режим). ФПР, количественной мерой которого является разность между стимулированным клиренсом эндогенного креатинина (КК₂) и его базальным уровнем, выраженная в процентах от исходного показателя КК₁, рассчитывали по формуле: $ФПР = ((KК_2 - KК_1) / KК_1) \times 100$ (%), где КК₁ – исходная величина клиренса эндогенного креатинина, КК₂ – значение клиренса эндогенного креатинина после проведения пробы.

Прирост КК после пероральной нагрузки белком по сравнению с базальной величиной, составляющий

более чем 10 %, расценивали как сохраненный ФПР, при недостаточном приросте (в пределах 5–10 % или менее 5 %) трактовали как сниженный или истощенный ФПР соответственно.

СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault:

$$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times [\text{масса тела (кг)}]}{72 \times \text{плазменный креатинин (мкмоль/л)}} \times 88.$$

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы Statistica[®] for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel 2003. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные представляли в виде: среднее значение ± стандартная ошибка средней величины ($M \pm m$). Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариантов, выраженных в количественной шкале, применяли критерий Шапиро–Уилка. Когда невозможно было отбросить нулевую гипотезу о нормальности распределения, использовали параметрические методы анализа данных, в противоположном случае – непараметрические. Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности с поправкой Йейтса. Оценку достоверности коэффициентов корреляции Пирсона проводили, сравнивая рассчитанные коэффициенты с критическими (исходя из свойств коэффициентов корреляции и степеней свободы).

Результаты и их обсуждение

Полученные данные показывают, что при оценке резервной фильтрационной способности почек в целом по группе пациентов с рРА отмечено достоверное изменение этого показателя в сравнении с практически здоровыми лицами. Прирост СКФ после протеиновой пероральной нагрузочной пробы у больных рРА оказался статистически значимо ниже практически в 1,5 раза (6,71 % vs. 10,26 %, $\Delta 34,6$ %) в сравнении с практически здоровыми лицами при исходной сопоставимости СКФ_{Cockcroft-Gault}[†], что указывает на наличие элевации гидростатического давления в капиллярах клубочков с развитием интрагломерулярной гипертензии.

Оценка базальной СКФ при рРА указывала, что у части больных с рРА имеет место повышение базальной СКФ_{Cockcroft-Gault}[†]. Это говорит о наличии такого патологического процесса как гиперфилтрация, что наряду с внутривенной гипертензией является универсальным механизмом формирования нефросклероза ($\chi^2 = 4,61$, $p < 0,05$).

Интересно, что среди всей когорты больных с рРА сохраненный ФПР отмечен только у 15 пациентов (31,9 %), в других случаях регистрировалась та или иная степень его снижения: 16 больных характеризовались недостаточным приростом СКФ после проведения пробы (ФПР составил 5–10 %), а у 11 больных разница между стимулируемой и базальной СКФ не



Таблица 1. Уровень уринарной экскреции альбумина у больных с ранним РА в зависимости от сохранности почечного резерва

Показатель, единица измерения	Больные с РА	
	ФПР >10 % (n = 15)	ФПР <10 % (n = 32)
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г креатинина	56,71 ± 5,55	89,85 ± 15,97*

*: статистическая значимость различий между группами p < 0,05.

превышала 5 % (в норме >10 %). При этом следует отметить, что у 5 обследованных регистрировался негативный ФПР, то есть у этих пациентов стимулируемая гломерулярная фильтрация оказалась даже ниже, чем исходная, указывая на то, что нефроны находятся на максимальном функциональном уровне, и физиологическое потенцирование их путем употребления высокобелковой пищи не приводит к элевации уровня депурационной функции. Распределение больных rPA на группы в зависимости от степени нарушения ФПР показано на рисунке 1.

Однако тот факт, что под понятием «гиперфилтрация» подразумевают не только абсолютное увеличение значения базальной СКФ, но и недостаточный прирост СКФ в ответ на стимуляцию, позволил нам (после определения резервной фильтрационной способности почек) диагностировать более чем у половины всей обследуемой группы больных (68 %) начальные проявления гиперперфузионного поражения почек ($\chi^2 = 13,79$, p < 0,01). Различий в показателях сывороточного креатинина, мочевины, электролитов не зарегистрировано.

Анализируя полученные результаты, отметили: исходное повышение СКФ (более 140 мл/мин) регистрировалось у 25,53 % больных, что указывает на наличие гиперфилтрации у четверти обследованных даже без проведения дополнительной протеинового стимуляции.

Ранним признаком поражения почек является микроальбуминурия, хорошо изученная при диагностике начальной диабетической, а также при сердечно-сосудистой нефропатии. Исследования уровня альбумина в моче при rPA единичны, их результаты противоречивы, что определяет актуальность проблемы изучения поражения почек при этой патологии. У

наших пациентов с rPA соотношение A/K мочи составило $77,54 \pm 10,52$ мг/г креатинина, что в 6,3 раза выше показателя подгруппы контроля. Распространенность в целом по группе пациентов с rPA МАУ составила около 38 %. Учитывая указанные данные, можно отметить, что уже в дебюте rPA имеет место нарушение функционального состояния почек, которое характеризуется повышением экскреции альбумина с мочой, причем вероятность развития нефропатии вследствие проводимого лечения минимальная.

Далее провели анализ уровня альбуминурии в зависимости от выраженности нарушения ФПР. Данные приведены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, выраженность различий составила +36,88 % (p < 0,05) в сравнении с лицами при ФПР <10 %, что указывает на более выраженную «порозность» почечного фильтра при снижении ренального резерва фильтрации на фоне РА.

Эти результаты и проведенный корреляционный анализ по Пирсону (r = -0,57, p < 0,05) позволяют подтвердить наличие негативной сопряженности между выраженностью уринарной экскреции микропротеина и степенью тяжести внутривисочечковой гипертензии у больных с rPA.

В настоящее время для диагностики хронического поражения почек используется ряд маркеров: повышенная альбуминурия или протеинурия, стойкое изменение в осадке мочи, изменение электролитного состава крови, изменения почек по данным лучевых методов исследования, патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные во время прижизненной нефробиопсии, стойкое снижение СКФ.

Результаты свидетельствуют: для нефропатии при rPA не свойственна яркая клиническая и лабораторная симптоматика, например, макрогематурия, острая анурия, выраженные отеки и так далее. Более характерным является латентное течение без выраженных клинических признаков поражения почек, с небольшими изменениями в анализах мочи (микрогематурия, изолированная или небольшая протеинурия), как правило, без артериальной гипертензии, что затрудняет раннюю диагностику заболевания почек, позволяющую своевременно начать специфическую терапию и замедлить прогрессирование болезни. Интерпретация мочевого синдрома, данных анамнеза и клинических симптомов позволяет лишь с небольшой долей вероятности предположить тот или иной вариант поражения почек. Однако латентное течение нефропатии у большинства больных rPA (выраженная протеинурия с формированием нефротического синдрома характерна в основном для амилоидоза почек) предопределяет проведение этой диагностической манипуляции в редких случаях. Между тем даже минимальные изменения в моче иногда соответствуют серьезным структурным и функциональным нарушениям в почках, впервые привлекая внимание врача уже на этапе формирования почечной недостаточности, что диктует необходимость поиска доступных маркеров для ранней диагностики нефропатии при rPA. В нашем случае клинически значимых различий при сопоставлении с контролем выявлено не было.

В качестве скрининговых при рРА мы использовали стандартные методы диагностики поражения почек. Это, прежде всего, общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому, Фольгарду, Нечипоренко. Если при разовом анализе мочи неоднократно выявляется концентрация альбумина более 20 мг/л, то проводится оценка суточной. При выявлении в моче, собранной за сутки, концентрации альбумина более 30 мг с подтверждением этого значения в последующих анализах мочи, повторенных через 6 и 12 недель, диагностируется нефропатия. При наличии протеинурии мы ежемесячно проводили оценку суточной протеинурии. Определение МАУ с использованием иммунотурбидиметрического метода прикроватной диагностики и лиганд-рецепторного анализа у больных рРА показывает высокую чувствительность (85 % и 100 % соответственно) и специфичность (80 % и 71,4 % соответственно). Измерение концентрации альбумина в моче лиганд-рецепторным методом может быть использовано в группах риска развития амилоидоза для скринингового выявления поражения почек. Вместе с тем необходимо учитывать, что научное общество нефрологов понизило планку микроальбуминурии до 10 мг/сутки или до 10 мг альбумина на 1 г креатинина, что существенно повышает частоту обнаружения почечной патологии, переводя из плоскости нормы в плоскость патологии стойкие значения альбуминурии от 10 до 20 мг/сутки.

В последние годы было показано, что более чувствительным маркером нарушения функции почек по сравнению с креатинином является цистатин С (CysC). CysC – наиболее часто встречающийся внеклеточный ингибитор цистеиновых протеаз, который синтезируется большинством клеток и секретируется в биологические жидкости: плазму, плевральную, асцитическую, цереброспинальную жидкости. Молекулярная масса CysC невелика (13,5 kDa), что позволяет эффективно элиминировать его через почки и делает информативным маркером СКФ. Для оценки функции почек была разработана формула, позволяющая определять СКФ с учетом уровня CysC [5].

Одной из важнейших функций почек является регуляция внеклеточной жидкости. Способность почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи отражает их суммарную функцию, поскольку в этих процессах принимают участие как клубочковый, так и канальцевый аппарат почек. Для оценки состояния этой функции почек используются методы определения относительной плотности мочи, а также исследования мочи по Зимницкому и проба с сухоядением. В работах, посвященных диагностике почечных нарушений у больных рРА, диагностическая чувствительность и специфичность методов изучения концентрационной функции почек не отражалась [12].

На сегодняшний день возрастает значимость биопсии почек при РА. Объем терапии может сильно меняться в зависимости от патогистологической картины, почечной дисфункции при этом заболевании. Однако целенаправленные исследования с прижизненным изучением морфологических изменений почек очень малочисленны. Гломерулонефрит при биопсии почек выявляется значительно реже ревматоидного

амилоидоза и развивается в начале болезни при быстропрогрессирующем течении РА. При выявлении гломерулонефрита у больных РА при биопсии почек чаще встречаются мембранозный, мембранозно-пролиферативный очаговый или диффузный гломерулонефриты. Иногда гломерулонефрит возникает много лет спустя после стихания воспалительных проявлений в суставах. Учитывая распространенность амилоидоза почек при РА, выделяют ряд специфических методик (золотой стандарт – пункционная нефробиопсия с иммунотипированием амилоида в биоптате), направленных на выявление этой патологии [15]. РА характеризуется повышением циркуляции в крови белка-предшественника амилоидных фибрилл, который, образуя нерастворимые комплексы с гликозаминогликанами, формирует отложения амилоида А. Основной локализацией отложений амилоида А при РА являются почки, что приводит к развитию почечной недостаточности. Однако длительное время амилоидоз протекает бессимптомно, а отложения амилоида имеют обратимый характер, уменьшаются на фоне иммуносупрессивной терапии и нарастают при рецидиве болезни. В связи с этим ранняя диагностика поражения почек у больных РА имеет важное клиническое значение.

Разработка методов исследования функций почек при ведении больных рРА на основе активного использования функциональных проб позволит модернизировать систему профилактики и своевременного выявления поражения органов-мишеней при хронических воспалительных заболеваниях суставов. Кроме того, изучение морфологических изменений почек в комплексе с оценкой клинических проявлений почечной дисфункции будет способствовать пониманию патогенеза висцеропатий при рРА и их связи с основным заболеванием.

Выводы

1. У больных РА уже в дебюте заболевания имеет место нарушение функционального статуса почек, которое проявляется в ухудшении резервной гломерулярной фильтрации: ФПР при рРА был на 34,6 % ниже, чем у практически здоровых лиц, а количество пациентов с нарушенным ФПР достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 13,79$, $p < 0,01$).

2. Формирование нефропатии при раннем РА характеризуется не только повышением экскреции микроальбумина с мочой в 6,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, но и сопровождается снижением ренального резерва фильтрации.

3. Проведенный корреляционный анализ по Пирсону ($r = -0,57$, $p < 0,05$) позволяет подтвердить наличие негативной сопряженности между выраженностью уринарной экскреции микропротеина и степенью тяжести внутриклубочковой гипертензии.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить влияние иммунобиологической терапии на параметры, характеризующие функциональный статус почек при раннем РА, с соответствующей клинической оценкой нефропротективного эффекта.

Список литературы

- [1] Яременко О.Б. Диагностика ревматоидного артрита на ранних стадиях / О.Б. Яременко // Здоровье Украины. – 2008. – №5(1). – С. 63–65.
- [2] Афанасьев И.А. Особенности течения заболевания у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия ревматоидного фактора / И.А. Афанасьев // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – №3. – С. 769.
- [3] Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени д.мед.н. / В.Н. Амирджанова. – М., 2008. – 46 с.
- [4] Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study / S.F. Nielsen, S.E. Bojesen, P. Schnohr, B.G. Nordestgaard // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 5244.
- [5] Батюшин М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // Фундаментальные исследования. – 2012. – №2–2. – С. 249–252.
- [6] Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение / Р.М. Балабанова // *Врач*. – 2012. – №5. – С. 6–9.
- [7] EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT) / B. Combe, R. Landewe, C. Lukas, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 34–45.
- [8] Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study / S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus et al. // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 350–354.
- [9] Ikeda S. Diagnosis and treatment in systemic amyloidosis / S. Ikeda // *Rinsho Byori*. – 2008. – Vol. 56(2). – P. 121–129.
- [10] Anticitrulin antibody and the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / M.J. Hays Salinas, S. Retamozo, L. Vitorazzi et al. // *Medicina*. – 2013. – Vol. 73(1). – P. 21–25.
- [11] Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2010. – №1. – С. 31–45.
- [12] Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей [Электронный ресурс] / М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова, И.Б. Колина, Е.С. Камышова; под ред. Е.М. Шиловой. – Саратов, 2011. – Ч. 2. – Режим доступа: <http://www.hdl3.ru/article/1436/>.
- [13] Держанова О.Ю. Применение основных иммунологических показателей ревматоидного артрита в клинической практике / О.Ю. Держанова // *Альманах современной науки и образования*. – 2013. – Т. 72(5). – С. 60–62.
- [14] Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / М.М. Батюшин, А.З. Мационис, П.Е. Повилайтите и др. // *Нефрология и диализ*. – 2009. – Т. 11. – №1. – С. 44–48.
- [15] Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек у больных ревматоидным артритом / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова, Н.Б. Крохина // *Уральский медицинский журнал*. – 2009. – №7. – С. 115–117.

References

- [1] Yaremenko, O. B. (2008). Diagnostika revmatoidnogo artrita na rannikh stadiyakh [Diagnosis of rheumatoid arthritis in early stages]. *Zdorov'ye Ukrainy*, 5(1), 63–65 [in Russian].
- [2] Afanas'yev, I. A. (2013). Osobennosti techeniya zabolevaniya u bol'nykh revmatoidnogo faktora [Features of the course of the disease in patients with rheumatoid arthritis, depending on the presence of rheumatoid factor]. *Byulleten' medicinskih Internet-konferencij*, 3(3), 769 [in Russian].
- [3] Amirdzhanova, V. N. (2008). *Revmatoidnyy artrit i kachestvo zhizni bol'nykh: metodologiya issledovaniy, validatsiya instrumentov, ocenka effektivnosti terapii* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Rheumatoid arthritis and quality of life of patients: research methodology, instrument validation, evaluation of the effectiveness of therapy. Dr. med. sci. diss.]. Moscow [in Russian].
- [4] Nielsen, S. F., Bojesen, S. E., Schnohr, P., & Nordestgaard, B. G. (2012). Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*, 345, 5244. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5244>.
- [5] Batyushin, M. M., & Vystavkina, E. A. (2012). Klinicheskie proyavleniya i faktory riska porazheniya pochek pri revmatoidnom artrite [Clinical manifestations and risk factors of renal lesions in rheumatoid arthritis]. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 2–2, 249–252 [in Russian].
- [6] Balabanova, R. (2012). *Revmatoidnyy artrit: diagnostika, lechenie* [Rheumatoid arthritis: diagnosis, treatment]. *Vrach*, 5, 6–9 [in Russian].
- [7] Combe, B., Landewe, R., Lukas, C., Bolosiu, H. D., Breedveld, F., Dougados, M., et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis*, 66, 34–45. doi: 10.1136/ard.2005.044354.

- [8] Karie, S., Gandjbakhch, F., Janus, N., Launay-Vacher, V., Rozenberg, S., Mai, Ba C. U., et al. (2008). Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Revmatologiya*, 47, 350–354. doi: 10.1093/rheumatology/kem370.
- [9] Ikeda, S. (2008). Diagnosis and treatment in systemic amyloidosis. *Rinsho Byori*, 2(56), 121–129.
- [10] Hays Salinas, M. J., Retamozo, S., Vitorazzi, L., Peano, N., Cuiza, P. E., Menescardi, M. S., et al. (2013). Anticitrulin antibody and the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Meditsina*, 73(1), 21–25.
- [11] Novikov, A. A., Aleksandrova, E. N., Cherkasova, M. V., & Nasonov, E. L. (2010). Sovremennyye metody laboratornoj diagnostiki revmatoidnogo artrita [Current methods for laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 1, 31–45 [in Russian].
- [12] Shvecov, M. Yu., Bobkova, I. N., Kolina, I. B., & Kamyshova, Ye. S. (2011). *Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya khronicheskoy bolezni pochek: metodicheskoye rukovodstvo dlya vrachey* [Modern principles of diagnosis and treatment of chronic kidney disease: a methodical guide for doctors]. Saratov. Retrieved from <http://www.hdl3.ru/article/1436/> [in Russian].
- [13] Derganova, O. Yu. (2013). Primenenie osnovnykh immunologicheskikh pokazatelej revmatoidnogo artrita v klinicheskoy praktike [Application of the basic immunological parameters of rheumatoid arthritis in clinical practice]. *Al'manakh sovremennoj nauki i obrazovaniya*, 72(5), 60–62 [in Russian].
- [14] Batyushin, M. M., Macionis, A. E., Povilaite, P. E., Dmitrieva, O. V., & Terent'ev, V. P. (2009). Kliniko-morfologicheskij analiz lekarstvennykh sredstv posle lecheniya nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [A clinical-morphological analysis of the medicinal kidney lesions during therapy with non-steroid anti-inflammatory drugs]. *Nefrologiya i dializ*, 11(1), 44–48 [in Russian].
- [15] Khryustov, A. A., Sokolova, L. A., Baranova, T. I., & Krochina, N. B. (2009). Kliniko-laboratornye i morfologicheskie osobennosti porazheniya pochek u bol'nykh revmatoidnym artritom [Clinico-laboratorian and morphological peculiarities of renal lesion in patients with rheumatoid arthritis]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 7, 115–117 [in Russian].

Сведения об авторе:

Прыткова А. В., соискатель каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Прыткова Г. В., здобувач каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Prytkova G. V., Applicant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 23.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.11.2017