

Summary

THE FIVE YEARS' CLINICAL ANALYSIS OF INTERSTITIAL NEPHRITIS. MECHANISMS OF CHRONIZATION AND PROGRESS.

*Dudar I. O., Velichko M.B., Krot V.F.,
Gonchar Yu.I., Mjuntal O.M.*

The data of the analysis carried out testify that interstitial nephritis (tubular

interstitial nephropathy) is a serious disease which can be consequence of many reasons and has different course. At more than 30 % of patients chronic disease of kidneys is formed. Taking into account factors which can promote a progressing course of the disease it is expediently, together with treatment to carry out an explanatory work.

УДК 616.575.191:616.61-002.78

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДАГРИЧЕСКОЙ
(ГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКОЙ) НЕФРОПАТИИ**

Ермолаева М.В., Астахова Н.Ю., Синяченко О.В., Лаушкина Е.М.

Донецкий государственный медицинский университет

Совершенствование методов диагностики и лечения подагры остается очень актуальной задачей. Нефропатия относится к наиболее частым висцеральным проявлениям болезни. Фактически подагра ассоциируется всегда не только с поражением суставов, а и почек. Нарушения почечных функций при специальных исследованиях можно обнаружить даже без явных клинических признаков нефропатии, а развивающаяся почечная недостаточность наиболее неблагоприятна в прогностическом отношении и является основной причиной смерти больных. За последние годы течение подагрической нефропатии изменилось, а патогенез ее рассматривается с позиции нарушений пуринового обмена и системы иммунитета.

Оценить роль иммунных нарушений, провоспалительных цитокинов и простагландинов в патогенезе различных клинко-лабораторных вариантов поражения почек у больных подагрой стало целью данного исследования.

Под наблюдением находились 127 больных подагрой в возрасте от 18 до 67 лет (в среднем $48,8 \pm 0,75$ лет). Среди этих пациентов было 116 (91,3%) мужчин и 11 (8,7%) женщин. Длительность заболевания составляла от 1 года до 36 лет (в среднем $10,0 \pm 0,66$ лет). Интермиттирующий артрит установлен в 29,9% наблюдений, хронический – в 70,1%, легкое, среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса – соответственно в 11,0%, 50,4% и

38,6% случаях. Периферические тофусы обнаружены у 54,3% больных, костные – в 6,7%. У 84,3% пациентов констатирована гиперурикемия (у мужчин >420 мкмоль/л и у женщин >360 мкмоль/л), у 51,2% – гиперурикозурия (>800 мг/сут), причем метаболический тип гиперурикемии имел место в 57,5% наблюдений, почечный – в 9,5%, смешанный – в 33,1%.

Уролитиазный тип подагрической нефропатии установлен у 37,8% больных, протеинурический – у 9,5%, латентный – у 52,8%. Почечная недостаточность I ст. констатирована в 16,5% наблюдений, II ст. – в 3,2%, III ст. – в 1,6%. У 3,2% пациентов имел место нефротический синдром. На предыдущих этапах почечные колики наблюдались в 20,5% случаев, отхождение с мочой конкрементов – в 13,4%.

У 92,9% больных первым признаком болезни был суставной криз (в 64,6% случаев I плюснефалангового сустава, в 21,3% - голеностопного, в 7,9% - коленного, в 6,3% - лучезапястного), а у 7,1% – почечная колика. Сужение суставной щели установлено в 55,9% наблюдений, изменения хряща – в 43,3%, остеокистоз – в 39,4%, узурация поверхностей костей – в 30,7%, эпифизарный остеопороз – в 15,8%, кальцификаты – в 13,4%, остеолиз – в 2,4%.

В сыворотке крови определяли уровни интерлейкина (IL) 1b, туморонекротического фактора а (TNFa), простагландинов (Pg) E2 и F2a. Использовали ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur" (Франция), набо-

ри “Amercham” (Великобритания) и “ProCon” (Россия). Кроме того, исследовали показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов (Ig) G, M, A, мочевой кислоты (МК), оксипуринола (ОП) и креатинина с подсчетов их клиренсов (анализаторы “Cone-Progress”, Финляндия и “Vitalab-Flexor”, Голландия), оценивали число сенсibilизированных лимфоцитов к почечному антигену (СЛП), а также активность ферментов пуринового обмена – ксантиноксидазы (КО), аденозиндезаминазы (АДА) и 5-нуклеотидазы (5-НТ) спектрофотометрическим методом (“СФ-46”, Россия). Высчитывали почечные клиренсы МК ($K_{МК}$) и креатинина ($K_{кр}$). Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования выполняли соответственно на аппаратах “Fukuda Denshi Cardimax-FX326” (Япония) и “SSA-270A-Toshiba” (Япония). Ультразвуковое исследование почек проводили на сонографе “SSD1100-Aloka” (Япония), радиоренографию – на аппарате “Gamma” (Венгрия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica”). Выполнен анализ дисперсии, оценены средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Общее состояние иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов при подагрической нефропатии зависели от наличия гиперурикемии (соответственно $p=0,013$ и $p=0,033$). Необходимо отметить, что пол больных оказывал влияние на уровень ЦИК и IL1b ($p=0,038$ и $p=0,019$), наличие периферических тофусов – на содержание ЦИК и IgG ($p=0,046$ и $p=0,046$), течение артрита – на показатели IL1b ($p=0,002$), гиперурикемия – на концентрацию IgG ($p=0,002$), IgM ($p<0,001$) и СЛП ($p=0,048$), гиперурикурия – на IgG-емию ($p=0,016$).

При тяжелом течении подагры, по сравнению с остальными пациентами, уровень IL1b был выше в 2,1 раза ($p=0,004$), составляя $252,9 \pm 42,34$ пг/мл. Если в случаях периферических тофусов

концентрации IgG и ЦИК соответственно составили $13,3 \pm 0,49$ г/л и $62,0 \pm 5,39$ г/л, то без «подагрических шишек» – меньше на 12,8% ($p<0,001$) и 25,2% ($p<0,001$). У больных с гиперурикемией содержание в крови IgG было большим на 42,4% ($p<0,001$), а у лиц с гиперурикурией – на 12,8% ($p=0,045$). Показатели IgM-емии также отличали пациентов с гиперурикемией и без таковой (соответственно $2,1 \pm 0,12$ г/л и $1,1 \pm 0,11$ г/л; $p=0,001$), тогда как число сенсibilизированных к почечному антигену лимфоцитов в этих группах оказалось практически одинаковым (соответственно $2,8 \pm 0,17$ Г/л и $2,5 \pm 0,16$ Г/л).

На уровень урикемии оказывала влияние концентрация IgA в крови ($p<0,001$), при этом от МК крови зависело содержание IgG ($p<0,001$). Показатели урикемии прямо коррелировали с IgG ($p=0,026$) и IgA ($p=0,040$), а обратно – с P_gE2 ($p=0,019$). С последним параметром достоверная дисперсия отсутствовала.

Нужно отметить, что уровень IgM в крови прямо коррелировал с содержанием ОП ($p=0,029$), который определяется функцией почек и дозой применяемого ингибитора КО аллопуринола. Мы считаем, что при показателях IgM-емии более 1,8 г/л ($>M+3m$ больных) у больных с подагрической нефропатией доза аллопуринола должна контролироваться исследованием ОП в крови.

На уровень ЦИК и P_gF2a оказывала влияние активность КО (соответственно $p<0,001$ и $p=0,003$), на СЛП и IL1b – АДА ($p=0,001$ и $p<0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь активности КО с концентрацией ЦИК ($p=0,014$) и P_gF2a ($p=0,019$), а активности АДА – с показателями СЛП ($p=0,041$) и IL1b ($p=0,028$). В этой связи можно сделать следующие заключения: 1) урикодепрессоры (ингибитор КО аллопуринол, ингибитор фосфорибозилпирофосфата оротовая кислота) показаны больным при увеличении уровня ЦИК в крови более 62 г/л ($>M+3m$ больных); 2) при повышении СЛП более 3,2 Г/л и IL1b более 239 пг/мл показано назначение ингибиторов АДА (нитразепам, мепробамат). Фермент пуринового обмена 5-НТ взаимосвязан с уровнем провоспалительных простагландинов, что

подтверждают прямые корреляционные связи с содержанием P_gE2 ($p=0,003$) и P_gF2a ($p<0,001$). При этом 5-НТ определяет концентрацию P_gF2a ($p<0,001$), а активность данного фермента зависит от P_gE2 ($p=0,015$).

Тип подагрической нефропатии оказывал влияние на общий иммунный статус больных ($p=0,002$). Зависимость отдельных параметров от варианта поражения почек оказалась несущественной. При этом уровень сенсibilизированных к почечному антигену лимфоцитов четко воздействовал на формирование типа нефропатии ($p=0,001$). При латентной форме поражения почек показатели в крови IgG составили $12,5\pm 0,61$ г/л, IgA – $2,1\pm 0,08$ г/л, IgM – $1,7\pm 0,16$ г/л, ЦИК – $54,3\pm 4,04$ г/л, СЛП – $2,6\pm 0,19$ Г/л, IL1b – $154,3\pm 26,48$ пг/мл, TNFa – $318,4\pm 52,52$ пг/мл, P_gE2 – $3,8\pm 0,28$ нг/мл, P_gF2a – $15,6\pm 0,89$ нг/мл. Параметры у больных с уролитиазным типом оказались примерно такими же. Что касается протеинурического типа, то при нем возрастал уровень IgM до $2,6\pm 0,18$ г/л и СЛП до $4,2\pm 0,27$ Г/л. Эти значения отличались от аналогичных и у больных с латентным вариантом поражения почек (соответственно $p=0,003$ и $p<0,001$), и с уролитиазным ($p=0,009$ и $p<0,001$). Учитывая наибольшую тяжесть почечной патологии при протеинурическом типе можно сделать заключение, что показатели IgM в крови более 2,2 г/л (>M+3m больных) и СЛП более 3,2 Г/л относятся к прогностически негативным критериям в отношении течения заболевания.

На общее состояние иммунитета развитие почечной недостаточности оказывало слабое влияние, хотя от этого фактора течения подагрической нефропатии зависели концентрация в крови ЦИК ($p=0,048$) и число СЛП ($p<0,001$). Не установлено связи со снижением функции почек уровней IgG, IgA, IgM, IL1b, TNFa, P_gE2, P_gF2a. Показатели ЦИК у больных с сохраненной и сниженной функцией почек оказались одинаковыми, составляя соответственно $53,0\pm 2,97$ г/л и $55,2\pm 7,65$ г/л, тогда как число СЛП при почечной недостаточности было на 38,5% большим ($p=0,001$), составляя $2,6\pm 0,15$ Г/л и $3,6\pm 0,31$ Г/л.

Нарушения только секреторной

функции канальцев почек на состояние иммунитета больных подагрической нефропатией влияли незначительно, независимо от того, что изменения были односторонними или двухсторонними. Однако следует отметить зависимость содержания СЛП и IL1b от секреторной тубулярной дисфункции (соответственно $p=0,036$ и $p=0,032$).

Обнаружена обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и содержанием IgM в крови ($p=0,036$). Этот факт еще раз отражает неблагоприятное течение подагрической нефропатии у лиц с гипер-IgM-емией. Не исключается патогенетическое значение отложений иммунных комплексов, содержащий IgM, в тканях почек, на что указывает и корреляция ЦИК в крови с клиренсом натрия ($p=0,049$). Гипотетически у больных подагрой с высоким уровнем ЦИК было бы показанным использование салуретиков, но механизм действия последних способствует развитию гиперурикемии за счет усиления реабсорбции МК в канальцах почек.

Необходимо отметить, что уровень провоспалительных простагландинов в крови по данным экскреторной урографии и реносонографии зависел от наличия у больных вторичного пиелонефрита ($p=0,046$), причем сказанное касалось и P_gE2 ($p<0,001$), и P_gF2a ($p<0,001$). Анализ дисперсии показал, что пиелонефрит воздействует также на число СЛП ($p=0,002$).

Таким образом, в патогенезе подагрической нефропатии участвуют иммунные нарушения с активацией провоспалительных цитокинов (IL1b, TNFa) и простагландинов (P_gE2, P_gF2a), которые связаны с течением артрита, клинико-лабораторным типом патологии почек и их функциональным состоянием, наличием вторичного пиелонефрита и периферических тофусов, а показатели коррелируют с уровнями МК и ОП в крови, активностью КО, АДА и 5-НТ. Представленные данные позволяют внедрить в клиническую практику принципиально новые подходы к лечению больных, с использованием ингибиторов цитокинов и эйкозаноидов (например, некоторых антиагрегантов), а также иммуномодулирующих средств.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОДАГРИЧНОЇ (ГИПЕРУРИКЕМІЧНОЇ) НЕФРОПАТІЇ

Ермолаєва М.В., Астахова Н.Ю., Синяченко О.В., Лаушкина Е.М.

Показано, що в патогенезі подагричної нефропатії беруть участь імунні порушення з активацією прозапальних цитокінів (IL1b, TNFa) і простагландинів (PgE2, PgF2a), які пов'язані з перебігом артриту, клініко-лабораторним типом патології нирок і їх функціональним станом, наявністю вторинного пієлонефриту і периферичних тофусов, а показники корелюють з рівнями сечової кислоти і оксипуринолу в крові, активністю ксантиноксидази, аденозиндезамінази і 5-нуклеотидази. Представлені дані дозволяють упровадити в клінічну практику принципово нові підходи до лікування хворих, з використанням інгібіторів цитокінів і зйкозаноїдів (наприклад, деяких антиагрегантів), а також імуномодуючих засобів.

Summary

PATHOGENETIC ASPECTS OF GOUTY (HYPERURICEMIC) NEPHROPATHY.

Ermolaeva M.V., Astahova N.J., Sinyachenko O.V., Laushkina E.M.

It is shown that in pathogenesis of gouty nephropathy immune infringements with activation proinflammatory cytokines (IL1-beta, TNF-alfa) and prostaglandines (PgE2, PgF2a) which are connected with the course of arthritis, clinical-laboratory type of renal pathology and their functional condition, presence of a secondary pyelonephritis and peripheral tophysis and parameters correlate with levels of uric acid and oxipurinol in blood, activity of xantioxydase, adenosyndeiminase and 5-nucleotidase. The data submitted allow to introduce in clinical practice essentially new approaches to the treatment of patients with the use cytokines inhibitors and eukozanoides (for example, some antiagregants), and immunomodulating remedies.

УДК 616.12-008.331.1

ОСОБЛИВОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ СОЛЬОВИМ РОЗЧИНОМ

Свірський О.О., Пшевлоцька В.Г., Панов Б.В., Топор О.А.

*Одеський державний медичний університет,
Український науково-дослідний інститут медицини транспорту*

Вступ

Гомеостатична функція нирок безпосередньо впливає на стан судинного тону-су, забезпечуючи сталість іонного, осмотичного, волемічного та кислотно-лужного балансу водних секторів організму [5]. При цьому, перебіг есенціальної гіпертензії у людини супроводжується закономірними змінами діяльності нирок, включаючи перебудову каналцевого транспорту осмотично активних речовин, а також внутрішньо-ниркових гуморальних механізмів ауторегуляції [9]. Відомо, що ниркам належить важлива роль в організмі у процесах синтезу та біотрансформації важливих регуляторів судинного тону-су – молекул оксиду азоту та ангіотензину-II [13, 17] і що ре-нальні механізми адаптації до підвищеного артеріального тиску є також важливою ланкою хронізації гемодинамічних патологічних зрушень [11, 15]. Таким чином, хоч

діяльність нирок за умов гіпертонічної хвороби (ГХ) є вторинною щодо перебудови системного кровообігу, але й до патогенезу захворювання залучена безпосередньо.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи було вивчення функціонального стану нирок у вперше виявлених пацієнтів з есенціальною гіпертензією, а завданням – 1) дослідження особливостей реакції нирок у хворих на ГХ у відповідь на водне навантаження і навантаження розчином хлориду натрію та 2) дослідження стану ниркового транспорту ендогенних нітратів і нітритів у первинно виявлених хворих на есенціальну гіпертензію.

Пацієнти і методи дослідження

Відбирали пацієнтів незалежно від статі з первинно виявленою есенціальною гіпертензією віку 35-40 років (n=10). Показники артеріального тиску (АТ) в групі хворих на ГХ в середньому склали 160±7/