

Дніпропетровська державна
медична академія
КЗ «Міська клінічна лікарня № 2»
м. Кривого Рогу

РИЗИК РОЗВИТКУ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПРОГРЕСУЮЧОЮ ЗМІШАНОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ

Ключові слова: кріокрит,
кріоглобулінемічний васкуліт,
ренальна дисфункція.

Резюме. Наведені дослідження доводять імовірний розвиток ренальної дисфункції при прогресуванні змішаної кріоглобулінемії. Зроблено висновок про доцільність вирішення питання про проведення противірусної терапії при діагностованій кріоглобулінемії на фоні васкуліту, асоційованого з ураженням нирок. У публікації містяться лабораторні показники та методики їх визначення при зазначеній патології.

ВСТУП

У 50% хворих на кріоглобулінемічний васкуліт (КГВ) спостерігається ураження нирок (особливо при есенціальній кріоглобулінемії II типу — ЕКГ). Зазвичай це проявляється гостронефритичним синдромом з порушенням функції нирок, мінімальним сечовим синдромом без тенденції до прогресування (Garas G., Morgan C.A., 1996; Мухин Н.А. і соавт., 2000; Чернецова О.В. і соавт., 2003). Залучення нирок до патологічного процесу при КГВ виявляється як у дебюті хвороби, так і через кілька місяців або навіть років після її початку (Игнатова Т.М. і соавт., 2001; Forton D.M. et al., 2002). Доведено часте ураження нирок при HCV-інфекції (Игнатова Т.М. і соавт., 2001). При ураженні нирок часткову чи повну ремісію відзначають лише у 30% хворих, у 20% — рецидиви, що значно погіршує прогноз (Мухин Н.А. і соавт., 2000; Игнатова Т.М. і соавт., 2001; Alberti A. et al., 2004). Найчастіше виявляють мембранопроліферативний гломерулонефрит (ГН) I типу; деякі автори визначають його як «кріоглобулінемічний нефрит» (Козловская Л.В. і соавт., 2001; Adinolfi L.E. et al., 2001), оскільки гломерулярні ушкодження відрізняються від тих, які можна бачити при ідіопатичному мембранопроліферативному ГН і при дифузному проліферативному ГН, асоційованому із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Мета дослідження — уточнити прояви ренальної дисфункції при розвитку й прогресуванні змішаної кріоглобулінемії (КГ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічну оцінку імунологічного стану проводили за даними антинуклеарних антитіл (ANA), ревматоїдного фактора (РФ) та цитокінемії (IL-6) (медична лабораторія «Діла», Київ). Скринінг дисфункції нирок проводили за даними визначеної альбумінурії, протеїнурії, змін сечового осаду та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Визначення фактора Вілебранда (ФВ) проводили фотоелектроколориметричним методом (Баркаган З.С., 1999). Кріоглобуліни визначали напівкількісним візуальним методом, оптимізованим до умов клініко-діагностичних лабораторій (Неустроева Ю.А. і співавт., 2007) з розрахунком кріокриту (співвідношення об'єму кріопреципиту до загального об'єму сироватки крові).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості (90%) пацієнтів виявлено низький та середній рівень кріокриту, у 10% пацієнтів — високій. Як правило, зростання рівня кріокриту збігалось із клінічними симптомами, характерними для загострення васкуліту — слабкість, шкірна висипка, артралгії, підвищення протеїнурії, гематурії (рис. 1).

У хворих на КГ, асоційовану з HCV, кріокрит був позитивно пов'язаний з кількістю РФ (при температурі 37 °С: $r=0,525$; $p=0,006$; при 4 °С: $r=0,477$; $p=0,007$). У більшості випадків у пацієнтів виявлене зниження кількості РФ при охолодженні сироватки крові до 4 °С (z-критерій Вілкоксона для залежних вибірок — 2,077; $p=0,038$), що цілком закономірно й пояснюється тим, що РФ — компонент кріоглобулінів змішаного типу. Відзначено суттєві коливання кріокриту — від 1 до 97% (медіана — 1,25%).

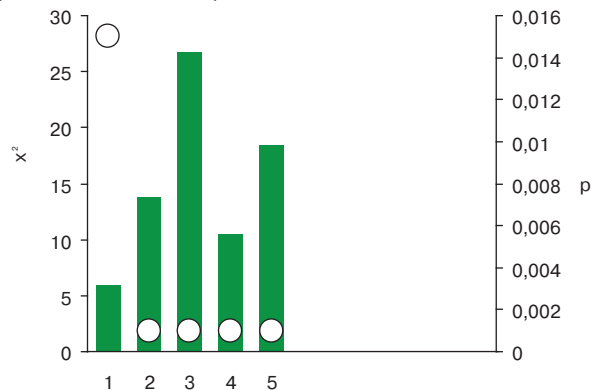


Рис. 1. Виявляємість клінічних проявів у хворих на КГ:
1 — слабкість; 2 — зниження працездатності; 3 — шкірні висипання;
4 — артралгії; 5 — триада Мельцера

Кріоглобуліни виявляли достовірно частіше за наявності у пацієнтів неспецифічних скарг астеновегетативного характеру (слабкість ($\chi^2=5,945$; $p=0,015$), зниження працездатності ($\chi^2=13,736$; $p<0,001$), шкірні висипання ($\chi^2=26,738$; $p<0,001$), артралгії ($\chi^2=10,552$; $p=0,001$), триада Мельцера ($\chi^2=18,41$; $p<0,001$) та периферична полінейропатія ($\chi^2=4,831$; $p=0,011$) порівняно з пацієнтами без подібних скарг.

КГ була інтегральною ознакою, з якою поєднувались інші системні прояви, спектр яких був досить ши-

роким. Всі системні прояви, відзначені нами, крім двох — синдром Шегрена й ураження щитовидної залози — розвивалися значно частіше у пацієнтів з КГ, ніж без КГ: серед 20 хворих з ураженням нирок КГ виявлено у 4; серед 17 хворих зі шкірним імунним геморагічним мікротромбоваскулітом — у 13; серед 11 хворих з артралгіями — у 9; серед 9 з периферичною нейропатією — у 8; симптоми ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легень і м'язів відзначені нами лише у хворих із КГ (рис. 2).



Рис. 2. Частота системних проявів у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) залежно від наявності КГ

Ураження нирок у більшості хворих з КГ розвивалося в середньому через $2,96 \pm 1,92$ року після перших симптомів КГ, часто після появи шкірного васкуліту. Це відповідає даним про асоційоване з вірусом гепатиту С ураження нирок, як про прояв переважно криоглобулінемічного ГН (КГВ). У 2 хворих (з гостронефритичним і нефротичним синдромами й вираженою гематурією) при біопсії нирки виявлено морфологічні ознаки мезангіокапілярного КГН.

У більшості (10) хворих відзначали помірний сечовий синдром, у 5 — нефротичний синдром. В 1 випадку виявлено гостронефритичний синдром (в усіх з еритроцитурією >100 у полі зору й високою артеріальною гіпертензією).

У частини (14) хворих із системними проявами виявляли підвищений рівень інтерлейкіну (ІЛ)-6. Останній виявляли достовірно частіше за наявності у пацієнтів проявів пурпури ($p=0,028$), КГ ($p=0,0039$), ураження нирок ($p=0,0026$).

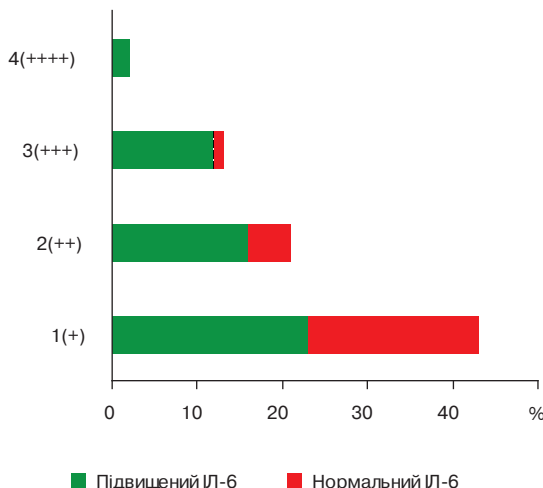


Рис. 3. Ступінь вираженості КГ у хворих з підвищеним і нормальним рівнем ІЛ-6 в сироватці крові

У хворих із підвищеним рівнем ІЛ-6 КГ не лише відзначали частіше, але вона була більше вираженою (рис. 3). Найвищий рівень КГ — 4(++++) виявлено у хворого з найвищим у нашому спостереженні рівнем ІЛ-6 (102 пг/мл).

Гіперпродукція ІЛ-6 у пацієнтів із КГ відрізнялася гостротою проявів. Так, серед цих хворих достовірно частіше відзначали прогностично найбільш значиме ураження нирок, а саме нефротичний синдром. Крім того, гіперпродукція ІЛ-6 при КГ поєднується з більш тяжкою клінічною картиною захворювання, з розвитком КГВ й пов'язаного з ним симптомокомплексу, включаючи ураження нирок.

Патогенетична роль ІЛ-6 у розвитку КГВ з ураженням нирок підтверджується виявленням високодостовірного прямого зв'язку рівня ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів із КГ та іншими пов'язаними з нею проявами (рис. 4). Вміст ІЛ-6 у сечі коливався від 8,0 до 298,0 пг/мл (у середньому — $45,9 \pm 24,4$ пг/мл) у $\frac{1}{2}$ хворих, а саме з ураженням нирок рівень ІЛ-6 в сечі був у 7 разів вищим, ніж у здорових і в 2,8 раза вищим, ніж у хворих з помірним сечовим синдромом. У пацієнтів із ХГС з ураженням нирок величина екскреції із сечею ІЛ-6 прямо корелювала із клініко-лабораторними показниками: рівнем еритроцитурії, функціональними нирковими показниками, рівнем артеріальної гіпертензії. Однак не виявлено прямого зв'язку між рівнем ІЛ-6 у крові й сечі. Також не було відзначено кореляції між рівнем ІЛ-6 у сечі й вираженістю протеїнурії, що дозволяє розглядати ІЛ-6, як маркер активності імунного запалення в нирках.

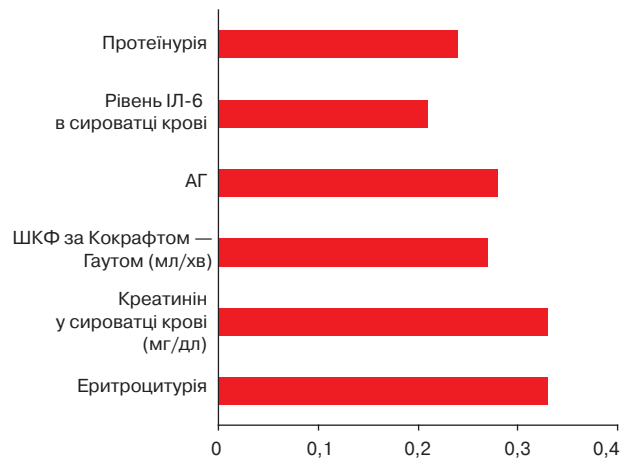


Рис. 4. Взаємозв'язок рівня ІЛ-6 у сечі з клініко-лабораторними показниками ураження нирок

У пацієнтів із ХГС з КГ достовірно частіше відзначали ознаки дисфункції нирок ($\chi^2=6,131$; $p=0,012$), у тому числі протеїнурію ($\chi^2=4,238$; $p=0,019$), мікрогематурію ($\chi^2=5,126$; $p=0,015$), гранулярні циліндри ($\chi^2=5,236$; $p=0,020$). У $\frac{1}{3}$ хворих відзначали підвищений систолічний і діастолічний артеріальний тиск, що також достовірно частіше виявляли на фоні КГ ($\chi^2=7,990$; $p=0,002$ та $\chi^2=6,001$; $p=0,018$ відповідно).

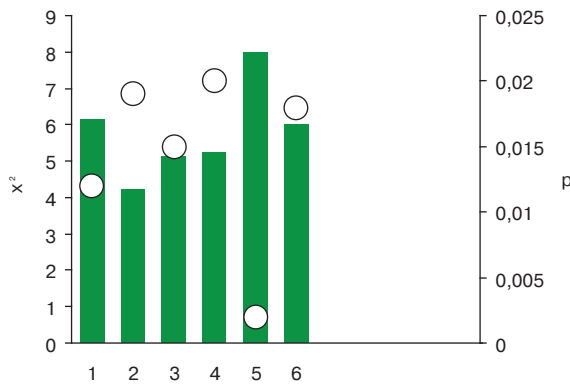


Рис. 5. Виявляємість клінічних проявів уражень нирок у пацієнтів із КГ:

1 – дисфункція нирок; 2 – протеїнурія; 3 – мікрогематурія; 4 – гранулярні циліндри; 5 – систолічний артеріальний тиск; 6 – діастолічний артеріальний тиск

У групі пацієнтів із КГ, поза залежністю від наявності розвинутого ураження нирок, виявлені взаємозв'язки між кріокритом і високим рівнем систолічного ($r=0,5$; $p=0,005$) та діастолічного ($r=0,41$; $p=0,014$) артеріального тиску (за *Pearson*), між кріокритом і еритроцитурією ($r=0,299$; $p=0,051$), і між кріокритом і кількістю в осаді сечі гранулярних циліндрів ($r=0,337$; $p=0,029$) (*Spearman*). Із зазначеними ознаками відносний ризик виявлення уражень нирок при КГ підвищується в середньому майже у 3,5 рази ($p=0,014$). При вираженій нирковій дисфункції на фоні тривалого ХГС клінічні ознаки виявляли вірогідно частіше у пацієнтів із КГ і проявами КГВ ($\chi^2=8,132$; $p=0,002$).

У пацієнтів із КГ в поєднанні з дисфункцією нирок достовірно частіше, ніж за відсутності патології нирок, виявляли антинуклеарні фактори (АНФ) ($p=0,04$), високі титри РФ ($p=0,03$). Відзначено позитивну кореляцію між наявністю АНФ і розвитком нефриту ($p=0,04$).

У $\frac{1}{3}$ хворих встановлено зв'язок між рівнем ANA при КГ з клінічними проявами шкірного васкуліту та проявами ниркової дисфункції. Титр коливався від 1:100 до 1:500. Кореляції між висотою титру й клінічним станом хворого не визначалося, однак виявлення антитіл до нуклеарних антигенів мало важливе патогенетичне значення. Збереження високого рівня антитіл протягом тривалого часу було несприятливою ознакою у перебігу процесу, тоді як зниження рівня — передвісником ремісії. Високі значення ФВ-АГ корелювали з ураженням нирок і наявністю IgG аКЛ ($p<0,001$).

У хворих, які одержували терапію у зв'язку з ХГС у поєднанні з КГ і ураженням нирок, виявлено значиме зниження кількості циркулюючих кріоглобулінів ($p=0,005$), РФ ($p=0,007$ при 37°C і $p=0,006$ при 4°C), креатиніну ($p=0,051$), добової протеїнурії ($p=0,008$), еритроцитурії ($p=0,006$), лейкоцитурії ($p=0,017$), а також гіалінових ($p=0,006$) та гранулярних ($p=0,023$) циліндрів у осаді сечі, збільшення ШКФ ($p=0,037$).

Отримані дані переконливо свідчать про те, що у хворих на ХГС вторинна змішана КГ — важливий чинник розвитку позапечінкових клінічних проявів,

основою формування яких є імунокомплексне ураження дрібних судин, опосередковане інтенсивністю синтезу КГ та їхньою кількістю в циркуляції.

При аналізі випадків з морфологічно підтвердженим діагнозом гломерулопатії ($n=5$), відзначено високий рівень кріокриту: у 3 випадках — мезангіопроліферативний ГН, в 1 — мембранозно-проліферативний ГН і в 1 — IgA нефропатія. При проведенні ультрасонографічного дослідження нирок у групі пацієнтів з HCV-інфекцією частіше виявляли високі ступені підвищення ехогенності паренхіми нирок ($p=0,039$), що вказує на більш виражені фіброзні зміни кори органа. Аналіз ефективності стаціонарного етапу лікування не виявив істотних відмінностей у обсязі й характері проведеної ренопротекторної терапії в порівнюваних групах хворих (протягом госпіталізації пацієнти із ХГС не одержували етіологічної противірусної терапії).

Таким чином, ризик розвитку ренальної дисфункції вірогідно підвищується більше ніж у 2 рази при розвитку й прогресуванні змішаної КГ. Пацієнтам із ХГС доцільно проводити регулярний скринінг дисфункції нирок — визначення альбумінурії/протеїнурії, змін сечового осаду, зниження ШКФ; їхню появу слід розцінювати як ознаку розвитку позапечінкових ускладнень вірусної інфекції.

При проявах васкуліту й ураження нирок необхідно проводити діагностику КГ; наявність останньої потребує вирішення питання про початок проведення противірусної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др.** (2001) «Внепечёночные проявления хронической HCV-инфекции» РМЖ, 2: 13–18.
- Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б., Варшавский В.А.** (2001) «Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С». Клин. медицина, 4: 32–35.
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю.** (2000) «Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С» Тер. арх., 6: 1–5.
- Чернецова О.В., Лопаткина Т.Н., Попова И.В.** (2003) «Определение HCV-RNA в сыворотке крови, слюне и ткани малых слюнных желез при ХГС с синдромом Шегрена». Клин. медицина, 7: 37–40.
- Adinolfi L.E., Utili R., Andreana A. et al.** (2001) «Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C». Dig. Dis. Sci., 46: 1677–1683.
- Alberti A., Benvegna L., Voccato S. et al.** (2004) «Natural history of initially mild chronic hepatitis C». Dig. Liver. Dis., 36(10): 646–654.
- Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A. et al.** (2002) «Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease». Hepatology, 35: 433–439.
- Garas G., Morgan C.A.** (1996) «Hepatitis C and mixed cryoglobulinemia: a case of primary gastrointestinal necrotizing vasculitis» Aust. N. Z. J. Med., 26: 110–111.

РИСК РАЗВИТИЯ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

О.А. Урясьева

Резюме. Представленные исследования доказывают вероятное развитие ренальной дисфункции при прогрессировании смешанной криоглобулинемии. Сделан вывод о целесообразности решения вопроса о проведении противовирусной терапии при диагностированной криоглобулинемии на фоне васкулита, ассоциированного с поражением почек. В публикации содержатся лабораторные показатели и методики их определения при указанной патологии.

Ключевые слова: криокрит, криоглобулинемический васкулит, ренальная дисфункция.

THE RISK OF RENAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MIXED CRYOGLOBULINEMIA

O.O. Uryaseva

Summary. The offered researches prove probable renal dysfunction development in case of mixed cryoglobulinemia progression. The conclusions were also done about expedience the antiviral therapy prescription in patients with cryoglobulinemia diagnosed on a vasculitis base, associated with the kidney's injury. Laboratory parameters and methods of their determination in case of cryoglobulinemia are also presented.

Key words: cryokrit, cryoglobulin vasculitis, renal disfunction.

Адреса для листування:

Урясьева Ольга Олександрівна
50056, Кривий Ріг, пл. 30 річчя Перемоги, 2
КЗ «Міська клінічна лікарня № 2»
E-mail: konstanta2005@yandex.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Антигипертонические препараты снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний

По материалам www.bmj.com;
www.telegraph.co.uk

Результаты метаанализа 147 исследований, в которых изучали пять классов антигипертонических препаратов, свидетельствуют, что применение этих средств обуславливает снижение риска ишемической болезни сердца и инсульта. Улучшения отмечали независимо от показателей артериального давления перед началом лечения.

В метаанализ, опубликованный в «BMJ», были включены исследования с участием в общей сложности 464 тыс. мужчин и женщин в возрасте 60–69 лет, принимавших блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики. Результаты показали, что все пять классов препаратов имели схожую эффективность в снижении риска ишемической болезни сердца и инсульта.

Комментируя полученные данные, представитель Ассоциации инсульта (The Stroke Association) Джоанна Мерфи (Joanne Murphy) отметила, что хотя препараты для снижения артериального давления — одни из самых безопасных и наиболее изученных средств, они все же имеют побочные эффекты, и потому их следует назначать лишь пациентам с существенным риском инсульта. Вместе с тем один из исследователей Малкольм Ло (Malcolm Law) подчеркнул, что побочные эффекты могут быть минимизированы путем комбинации низких доз трех антигипертонических препаратов в одной таблетке.

Тем не менее, подчеркнула Дж. Мерфи, исследование интересно тем, что предполагает эффективность антигипертонических средств в снижении

риска инсульта у людей, не обязательно страдающих от высокого артериального давления.

Статины могут защитить от рака печени

По материалам журнала «Gastroenterology»

Согласно результатам исследования, опубликованном в журнале «Gastroenterology», применение статинов связано с существенным снижением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных сахарным диабетом. «В нашем исследовании были получены первые доказательства противоракового действия статинов», — отметил глава исследовательской группы Хашим Эль-Серэг (Hashem El-Serag) из Медицинского колледжа Бэйлора (Baylor College of Medicine), Техас.

В исследовании участвовали больные сахарным диабетом с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, которые принимали статины и другие препараты. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной обратной зависимости между применением статинов и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Так, прием этих препаратов снижает соответствующий риск на 25–40%. Также, по словам исследователей, была отмечена тенденция к снижению риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, которые принимали статины дольше и чаще других. При этом снижение риска было одинаковым для различных протоколов применения статинов.

В журнале «Gastroenterology» также были опубликованы результаты исследований зависимости между использованием статинов и риском хирургического удаления желчного пузыря. Так, в качестве испытуемых выступали женщины из США с желчекаменной болезнью, половина из которых подверглись холецистэктомии. Согласно полученным результатам применение статинов было сопряжено со значительным снижением риска хирургического вмешательства.