



Н. Ф. СОРОКА, А. К. ТУШИНА, О. А. ЮДИНА

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Белорусский государственный
медицинский университет

Рассматриваются возможные осложнения у пациентов с ревматоидным артритом и причины гибели больных. Приводятся результаты лабораторных исследований, а также анализа протоколов аутопсий, выполненных на базе Минского городского патолого-анатомического бюро за первые 10 лет XXI века.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение почек, амилоидоз, исследование, вскрытие.

Ревматоидный артрит (РА) является одной из важнейших проблем современной ревматологии. Несмотря на пристальное внимание к данному заболеванию, многие вопросы этой многогранной проблемы по-прежнему остаются в тени. Разработка современных эффективных средств базисной терапии системных заболеваний соединительной ткани привела к увеличению продолжительности жизни таких пациентов, что вывело на первый план предупреждение и лечение осложнений этих заболеваний. К таким осложнениям следует отнести, прежде всего, раннее развитие атеросклероза и, следовательно, высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. Именно они являются ведущей причиной гибели пациентов с данной патологией. На втором месте стоят интеркуррентные инфекции, связанные с нарушенной иммунореактивностью при РА и необходимостью длительного приема иммуносупрессивной терапии [2—4]. Значительное влияние на качество жизни больных РА оказывает системный остеопороз, развивающийся при длительном страдании артритом.

Невозможно недооценивать и роль почечной патологии при РА. Поражение почек не только влияет на качество жизни пациентов, но и способствует развитию сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Помимо «специфического» поражения почек, например амилои-

доза или гломерулонефрита, у пациентов с РА может развиваться независимая сопутствующая патология — пиелонефрит либо нефроангиосклероз. При жизни распознается не более 2/3 почечных осложнений РА.

У пациентов с РА могут возникнуть гломерулонефриты, чаще всего мембранозный, реже мембранопротрофиеративный. На третьем месте по частоте встречаемости стоит гломерулонефрит с минимальными изменениями (3—17%). По данным литературы, именно гломерулонефрит преобладает у пациентов с РА, при этом частота его достигает 60—65% [3]. Подобный вариант поражения почек при РА чаще имеет доброкачественное течение и, в отличие от амилоидоза, редко приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

Еще одним вариантом поражения почек при РА является развитие острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита, в большинстве случаев обусловленное длительным применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и анальгетиков (так называемая анальгетическая нефропатия). В развитии такого нефрита решающее значение имеют иммунологические факторы. В случае возникновения тубулоинтерстициального нефрита в роли антигена выступает лекарственный препарат. При продолжительном приеме обычных дозировок лекарственных средств может возникнуть нарушение функции почек, при систематическом употреблении в большом количестве — хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом. Некоторые базисные противовоспалительные препараты, применяемые для лечения РА, могут вызывать специфические изменения в почках [3].

В настоящее время отсутствуют точные данные о распространенности поражения почек у пациентов с РА. Сведения черпаются из анализа различных источников (свидетельства о смерти, данные аутопсии, клинических и лабораторных исследований, результаты пункционной биопсии почек), каждый из которых имеет свои ограничения. Наиболее неблагоприятным вариантом поражения почек при РА, зачастую определяющим течение и прогноз заболевания, является вторичный амилоидоз [6, 7].

Реальную длительность основного заболевания до развития амилоидоза удается установить не всегда, так как это осложнение часто распознается на поздней стадии, когда имеются обширные амилоидные депозиты. В целом с увеличением длительности РА частота развития вторичного амилоидоза повышается. В среднем амилоидоз развивается через 19 лет от момента возникновения РА, в то время как раньше он развивался в среднем через 16 лет [8]. Это связано с наличием лишь скрытой симптоматики (микроальбуминурия, минимальные изменения функции почек, поражение селезенки, неспецифические жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта) и более эффективным лечением РА.

Прогноз при амилоидозе во многом зависит от природы основного заболевания. При естественном течении у трети больных с амилоидозом через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается ХПН [9—11]. Считается, что ХПН развивается быстрее при отложении амилоида в тубулоинтерстициальной ткани и сосудах почек. Неблагоприятный прогноз при амилоидозе связан с тем, что установить диагноз до нарушения функции органа практически невозможно, а также с отсутствием достаточных мер по профилактике и лечению данного осложнения. Несвоевременная верификация вторичного амилоидоза и более позднее обращение пациента к нефрологу приводят к ухудшению прогноза относительно прогрессирования хронической болезни почек. Существуют данные, что 10-летняя выживаемость у пациентов с РА при АА-амилоидозе составляет 20%, при этом большинство смертей наступает в результате сердечно-сосудистых осложнений и инфекции [12]. В исследовании Y. Sasatomi и соавт. 2-летняя выживаемость обследованных составила 55%, 5-летняя — 30% [9]. N. Joss и соавт. при наблюдении 43 пациентов установили, что средняя выживаемость после подтверждения диагноза АА-амилоидоза

за при РА составила 52,9 мес. При этом 42% пациентов умерли от инфекционных осложнений, 12,5% — от развившейся ХПН. Факторами, коррелировавшими с развитием летального исхода, являлись гипоальбуминемия и величина суточной протеинурии. В данном исследовании 5-летняя выживаемость составила 43% [11].

Целью проведенного исследования явился анализ частоты встречаемости и характера почечной патологии у пациентов с РА по результатам аутопсий и прижизненной биопсии почек.

Материал и методы

Проведен подробный анализ протоколов аутопсий, выполненных на базе Минского городского патологоанатомического бюро за первое десятилетие нынешнего века (всего 21 814 протоколов). За 10-летний период вскрытию подверглись 110 пациентов, при жизни страдавших РА. Все они были разделены на три группы: в 1-ю вошли пациенты с РА без почечной патологии (35 человек), 2-ю составили 44 человека с вторичным амилоидозом почек, 3-ю — 31 пациент с РА, имевший иную патологию почек, за исключением амилоидоза (табл. 1). Пациенты всех трех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

За 10 лет количество умерших с диагнозом РА составило 110 человек — 91 женщина и 19 мужчин в возрасте 34—94 лет. Патология почек обнаружена у 75 (68,2%) человек. При этом у 44 (40%) из них при анализе результатов аутопсий выявлен амилоидоз почек, у 31 (28,2%) — иной вариант поражения почек.

При анализе данных катамнеза, результатов макро- и микроскопического исследований почек получены следующие результаты: амилоидоз почек — 44 (40%) случая; хронический гломерулонефрит (мезангиопролиферативный вариант) — 3 (2,7%) случая; нефроангиосклероз — 14 (12,8%) случаев; тубулоинтерстици-

Таблица 1

Распределение умерших пациентов с РА по полу и возрасту

Группа	Пол		Возраст, лет		
	жен, абс. (%)	муж, абс. (%)	Me [25—75]	Min	Max
1-я	28 (80)	7 (20)	69 [63—75]	48	94
2-я	39 (88,6)	5 (11,4)	68 [60—73]	34	82
3-я	24 (77,4)	7 (22,6)	68 [62—75]	44	91
Р	0,28		0,59		

альный нефрит — 2 (1,8%) случая; хронический пиелонефрит — 10 (9,1%) случаев; васкулит почечных сосудов — 2 (1,8%) случая.

Следует отметить, что до настоящего времени наиболее распространенным вариантом поражения почек при РА, по данным многих авторов, считался гломерулонефрит. Наши результаты этого не подтверждают. Проведенное исследование свидетельствует, что у пациентов с РА наиболее частым видом почечной патологии являлся вторичный амилоидоз. При жизни пациента данное осложнение распознается не всегда. Так, было установлено, что клинический диагноз амилоидоза почек в 5 (9,7%) случаях из 31 не был подтвержден при патологоанатомическом вскрытии (гипердиагностика). И, наоборот, при жизни амилоидоз почек был не распознан в 18 (58,1%) случаях (гиподиагностика).

Проведен анализ причин смерти пациентов с РА (табл. 2).

В танатогенезе РА при развитии вторичного амилоидоза достоверно более значимую роль предсказуемо играла ХПН, далее следовали желудочно-кишечные кровотечения. При наличии иного варианта поражения почек, как и при его отсутствии, ведущей причиной гибели пациентов являлись сердечно-сосудистые катастрофы, на втором месте стояли инфекционные осложнения.

У 32 (29,1%) умерших имело место нарушение азотывыделительной функции почек. Большая часть всех случаев ХПН приходилась на долю вторичного амилоидоза — 22 случая, в 19 (43,2%) из которых терминальная ХПН (уремия) явилась непосредственной причиной смерти больных.

Ниже приведены результаты некоторых лабораторных показателей у пациентов с РА,

умерших в последующем от осложнений данного заболевания (табл. 3). Так как не во всех протоколах вскрытия были указаны результаты лабораторных исследований, в табл. 3 приведено число выполненных исследований.

Как видно из табл. 3, во 2-й группе уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови был достоверно ниже, чем в других группах. Возможно, это обусловлено выраженным нарушением азотывыделительной функции почек с развитием симптоматической анемии.

Уровень протеинурии у умерших из 2-й группы составил 0,392 [0,08—2,1] г/л, в 3-й группе — 0,314 [0,06—1,47] г/л ($P=0,81$). Соответственно, количество общего белка в крови составило 53,3 [45,9—61,2] г/л у умерших с вторичным амилоидозом и 59 [51—73] г/л — с другой патологией почек, однако различие не достигло статистически значимого уровня ($P=0,14$).

В табл. 4 представлены показатели азотывыделительной функции почек у умерших пациентов.

Остальные показатели биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза) у всех умерших пациентов практически не различались.

Масса почек у всех умерших практически не различалась и составила 285 [230—320] г, 275 [230—320] г и 290 [260—330] г у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно ($P=0,55$).

Макроскопические изменения органов при амилоидозе зависят от степени отложения амилоидных масс. При аутопсии описывалось уплотнение ткани почек на разрезе, сальный блеск поверхности. Если отложения амилоида незначительны, внешний вид органа изменяется мало, и наличие амилоидоза определялось лишь при микроскопическом исследовании. В табл. 5 отражено вовлече-

Таблица 2

Основные причины смерти у пациентов с РА (1999—2009 гг.)

Причина смерти	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	3-я группа, абс. (%)	P
Сердечно-сосудистые катастрофы	18 (42,9)	14 (29,8)	17 (51,5)	$P_{1,2}=NS$ $P_{2,3}=0,04$
Желудочно-кишечные кровотечения	5 (11,9)	8 (17)	5 (16,1)	$P_{1,2,3}=NS$
Инфекционные осложнения	14 (33,3)	6 (12,8)	7 (21,2)	$P_{1,2}=0,008$ $P_{2,3}=NS$
ХПН	—	19 (43,2)	2 (6,5)	$P_{1,2}<0,0001$ $P_{2,3}=0,0003$
Заболевания системы крови	4 (9,5)	—	2 (6,5)	$P_{1,2}=0,03$ $P_{2,3}=NS$

Примечание. NS — not specified.

Таблица 3

Показатели общего анализа крови у пациентов с РА, умерших от его осложнений

Группа	Ме [25%—75%]	10%	90%	P
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$				
1-я (n=17)	3,3 [2,7—3,9]	2,2	4,4	0,01
2-я (n=29)	2,6 [2,3—3,2]	1,7	3,5	
3-я (n=18)	3,2 [2,6—3,9]	2,1	4,7	
Гемоглобин, г/л				
1-я (n=19)	98,3 [79,0—118,0]	65,0	130,0	0,03
2-я (n=30)	80,1 [70,0—95,0]	52,0	111,0	
3-я (n=18)	98,0 [79,0—113,0]	58,0	155,0	
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$				
1-я (n=17)	13,4 [7,2—15,2]	2,9	18,5	0,5
2-я (n=30)	11,0 [5,9—15,0]	4,4	23,5	
3-я (n=17)	7,7 [2,6—15,1]	0,9	23,0	
СОЭ, мм/ч				
1-я (n=10)	25,5 [11,0—50,0]	5,5	66,0	0,24
2-я (n=19)	55,0 [38,0—60,0]	8,0	70,0	
3-я (n=13)	37,5 [17,5—54,5]	5,0	64,0	

Таблица 4

Показатели азотовыделительной функции почек у умерших с РА

Группа	Ме [25%—75%]	P
Мочевина		
1-я (n=17)	8,7 [7,0—18,0]	0,002
2-я (n=32)	29,4 [17,6—43,4]	
3-я (n=21)	13,7 [10,0—18,8]	
Креатинин		
1-я (n=11)	124,0 [85,0—190,0]	0,01
2-я (n=25)	363,0 [136,0—590,0]	
3-я (n=14)	155,0 [101,0—300,0]	

Таблица 5

Частота отложений амилоида в разных органах у умерших с РА

Пораженный орган	Абс. (%)
Почки	44 (100)
Надпочечники	16 (36,4)
Селезенка	15 (34,1)
Сердце	5 (11,4)
Печень	5 (11,4)
Поджелудочная железа	5 (11,4)
Кишечник	5 (11,4)
Легкие	4 (9,1)
Головной мозг	3 (6,8)

ние в патологический процесс разных органов и систем.

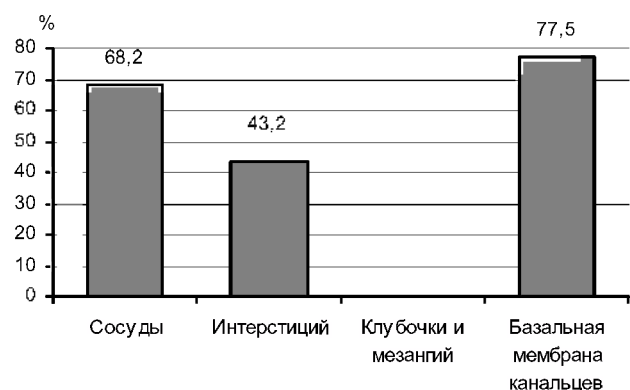
При наличии вторичного амилоидоза у пациентов с РА амилоидные депозиты в почках обнаруживали в 100% случаев. У 36,4% умерших отмечалось поражение надпочечников,

у 34,1% — селезенки. Отложения амилоидных масс в других органах, в том числе и слизистой оболочке кишечника, отмечались значительно реже — в 11,4% случаев. Этот факт подтверждает целесообразность проведения пункционной биопсии именно почки при подозрении на наличие в организме вторичного амилоидоза. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки позволяет выявлять амилоидные депозиты лишь в 1 из 10 случаев амилоидоза.

В почках амилоид откладывается в различных структурах: в стенках сосудов, капиллярных петлях и мезангии клубочков, базальных мембранах капилляров клубочков и строме. Согласно полученным результатам, чаще всего амилоидные депозиты выявлялись на базальных мембранах канальцев (34 случая), несколько реже — в сосудах (30 случаев), затем — в клубочках, мезангии и реже всего — в интерстициальной ткани (рисунок).

Таким образом, самая частая патология почек у пациентов с РА — вторичный амилоидоз (40%). Основной причиной смерти с этим осложнением являлась терминальная стадия ХПН (43,2%), в то время как пациенты без вторичного амилоидоза чаще всего умирали вследствие сердечно-сосудистых катастроф (43,2%) и присоединения вторичной инфекции (33,3%). При развитии вторичного амилоидоза у пациентов с РА поражение почек отмечалось в 100% случаев, в 36,4% наблюдалось поражение надпочечников, в 34,1% — селезенки. Отложение амилоидных масс в других органах встречалось значительно реже.

Вторичный амилоидоз почек является одним из основных факторов, определяющих продол-



Частота поражения отдельных структур почек при вторичном амилоидозе

жительность жизни пациентов с РА, а также основной причиной развития у них терминальной ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2008.
2. Bely M., Apathy A. // *Orv. Hetil.*— 2006.— Vol. 147, № 23.— P. 1063—1076.
3. Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2002.— № 12.— P. 148—154.
4. Ягур В. Е., Чиж К. А., Кулаженко В. П. и др. // *Здравоохранение.*— 2008.— № 12.— С. 34—38.
5. Нефрология: Учеб. пособие для послевузовского образования / Под ред. Е. М. Шиловой.— М., 2007.
6. Hazenberg B. P. C., Van Rijswijk M. H. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2000.— Vol. 59.— P. 577—579.
7. Чиж А. К., Сорока Н. Ф. // *Здравоохранение.*— 2009.— № 8.— С. 22—26.
8. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., et al. // *Nephron. Clin. Pract.*— 2004.— Vol. 96.— P. 107—114.

9. Sasatomi Y., Kiyoshi Y., Uesugi N., et al. // *Nephron.*— 2001.— Vol. 87.— P. 42—49.

10. Tanaka F., Migita K., Honda S., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2003.— Vol. 21.— P. 343—346.

11. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J. M. // *Q. J. Med.*— 2000.— Vol. 93.— P. 535—542.

Поступила 11.03.15.

RENAL IRRITATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (BY AUTOPSY DATA)

N. F. Soroka, A. K. Tushina, O. A. Yudina

Possible complications in patients with rheumatoid arthritis and fatal outcomes causes are being discussed. Laboratory tests results as well as autopsy data having been registered at Minsk City Anatomic Pathology Department for the first decade of the XXI century are presented.

Key words: rheumatoid arthritis, renal irritation, amyloidosis, investigation, autopsy.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.

Белорусский государственный медицинский университет.
220116, Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел.: (8-017) 272-57-93.

ЕСЛИ ВСЕГО
4%
ЖИТЕЛЕЙ МИНСКА
пожертвует по
100 000
руб.
ДЕТСКИЙ ХОСПИС
БУДЕТ ПОСТРОЕН
УЖЕ В КОНЦЕ
2015

<https://newhospice.by/>

белорусский детский ХОСПИС

ПОСТРОИМ ДЕТСКИЙ ХОСПИС ВМЕСТЕ