

MORPHOLOGY OF GLOMERULONEPHRITIS IN RHEUMATOID ARTRITIS**Syniachenko O.V.,***DM, professor, Donetsk National Medical University,
Lyman, Ukraine***Iermolaieva M.V.,***DM, professor, Donetsk National Medical University,
Lyman, Ukraine***Aliieva T.Yu.,***Donetsk National Medical University,
Lyman, Ukraine***Iegudina Ye.D.,***PhD, associate professor Dnepropetrovsk Medical Academy,
Dnipro, Ukraine***МОРФОЛОГИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ****Синяченко О.В.,***доктор медицинских наук, профессор,
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина***Ермолаева М.В.,***доктор медицинских наук, профессор,
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина***Алиева Т.Ю.,***Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина***Егудина Е.Д.,***кандидат медицинских наук, доцент,
Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина***Abstract**

In patients with rheumatoid arthritis mesangioproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis develops in a ratio of 2:1, and the nature of the lesion of certain kidney structures depends on the degree of the activity and radiographic stage of the disease, if it seropositive of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptides, on parameters in blood of C-reactive protein and circulating immune complexes, on rate of progression of joint syndrome, presence of peripheral neuropathy, tenosynovitis and enthesopathy, while structural changes in renal vascular closely connected with clinical and instrumental manifestations of systemic rheumatoid angiopathy. The severity of glomerular changes correlated with the level of nitrituria, tubular – with containing of β 2-microglobulinuria, vascular – with level of fibronectinuria. Rheumatoid glomerulonephritis occurs with appropriate tubulointerstitial component, deposition of immunoglobulins, C3- C1q- and complement components (in the stroma > glomeruli > tubules > vessels), and there is a common pathogenetic constructions in the joints and kidney disease.

Аннотация

У больных ревматоидным артритом развивается мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит в соотношении 2:1, а характер поражения отдельных почечных структур зависит от степени активности и рентгенологической стадии заболевания, его серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду, параметров в крови С-реактивного протеина и циркулирующих иммунных комплексов, темпов прогрессирования суставного синдрома, наличия периферической нейропатии, тендовагинитов и энтезопатии, при этом структурные изменений сосудов почек тесно связаны с клинико-инструментальными проявлениями системной ревматоидной ангиопатии. Тяжесть гломерулярных изменений коррелирует с уровнем нитритурии, тубулярных – с содержанием β 2-микроглобулинурии, сосудистых – с показателем фибронектинурии. Ревматоидный гломерулонефрит протекает с закономерным тубулоинтерстициальным компонентом, депозицией иммуноглобулинов, C3- и C1q-компонентов комплемента (в строме > клубочках > канальцах > сосудах), причем существует общность в патогенетических построениях суставной и почечной патологии.

Keywords: arthritis rheumatoid, glomerulonephritis, morphology, diagnosis, pathogenesis.**Ключевые слова:** артрит ревматоидный, гломерулонефрит, морфология, диагностика, патогенез.

Актуальность. При ревматоидном артрите (РА) известна возможность развития почечной патологии в виде разных клинико-морфологических вариантов гломерулонефрита и тубулоинтерстициального нефрита, но особенности течения такой

нефропатии и ее патогенез остаются изученными недостаточно [1, 2]. Соотношение I, II, III, IV и V стадий хронической болезни почек (ХБП) у больных РА составило 25:56:18:2:1 [3]. ХБП возникает у 10-20% от числа пациентов, страдающих РА,

чаще в случаях высокой степени активности патологического процесса, прямо коррелируя с уровнями в крови С-реактивного протеина (CRP), ревматоидного фактора (RF) и антител к циклическому цитруллиновому пептиду (аССР) [4]. ХБП диагностировали в ¼ от числа больных РА, а при длительном дальнейшем наблюдении за больными те или иные варианты нефропатии стали выявляться у 60% случаев, при этом средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 60 мл/мин/1,73 м², а 10-летняя выживаемость обследованных лиц – 79% [5]. J.P.Vinicki et al. [6] по результатам изучения нефробиоптатов при РА, АА-амилоидоз обнаружили в 31% случаев, мезангиальные гломерулонефриты – в 18%, мембранозную нефропатию – в 17%, экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит – в 15%, фокально-сегментарный гломерулосклероз – в 10%, липоидный нефроз и изолированный хронический тубулоинтерстициальный нефрит – соответственно в 5%. При этом за четыре десятилетия отмечено увеличение относительной частоты мезангиальных РГН.

Цель работы – у больных мезангиальным РГН при разных клинико-лабораторных вариантах течения РА определить прижизненный характер поражения структур почек (клубочков, стромы, канальцев, сосудов) и частоту в них иммунных депозитов, оценить взаимосвязь с суставным синдромом и экстраартикулярными проявлениями заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы нефробиоптаты 17 больных (5 мужчин и 12 женщин в возрасте от 32 до 68 лет; в среднем 50,1±2,33 лет) с мезангиальным РГН. Из разработки были исключены пациенты с вторичным АА-амилоидозом почек и другими морфологическими формами РГН. Длительность заболевания от первых признаков его манифестации составила 12,4±1,99 лет, соотношение общей I, II и III степени активности патологического процесса было как 1:2:2, I-II, III и IV стадии – как 11:5:1. Системный остеопороз был обнаружен у 14 пациентов. Энтезопатии диагностированы в 10 случаях, тендовагиниты – в 8, поражение сердца – в 7, периферической нервной системы – в 6, скелетных мышц – в 5, серозных оболочек – в 4, синдром Рейно имел место в 3 наблюдениях, дигитальный артериит – в 2, увеит – в 1.

Характер суставного синдрома оценивали по параметрам индексов Лансбури, Ричи, активности для 28 суставов, тяжести и прогрессирования РА (ИПА). Больным выполняли рентгенологическое исследование суставов («Multix-Compact-Siemens», Германия), сонографию суставов и внутренних органов (сканер «Envisor-Philips» (Нидерланды), остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (денситометр «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). С помощью биохимического анализатора «Olympus-AU-640» (Япония) исследовали в крови уровни креатинина, CRP, RF, иммуноглобулинов (Ig) A, G, M и циркулирующих иммунных комплексов (СIC), а иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) изучали содержание аССР. Серопозитивность по RF (>14 МЕ/мл) имела место в 9 случаях,

по аССР (>17 Е/мл) – в 16. При оценке функционального состояния почек пользовались определением СКФ по формуле Кокрофта-Голта. ХБП I, II, III и IV стадий обнаружена в соотношении 9:5:2:1 (средний показатель СКФ составил 97,0±7,35 мл/мин/1,73 м²). В двух случаях констатирован нефротический синдром.

Пункционную нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовалась методика «True-Cut» («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета «Biopty-Bard». Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, алыциановым синим и по ван-Гизону, ставилась PAS-реакция. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Изучали отложения IgA, IgG, IgM, C3- и Cq1-компонентов комплемента. Исследование осуществляли на микроскопах «Olympus-AX40» и «Olympus-AX70-Provis» с цифровой видеокамерой «Olympus-DP50». Поражение отдельных почечных структур (клубочков, стромы, канальцев, сосудов) у больных оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) по формуле: СПП=(a+2b+3c):(a+b+c+d), где «a, b, c» – число больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а «d» – число больных с отсутствием данного признака.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения, их стандартные ошибки и отклонения, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла, критерии Макнемара-Фишера, дисперсии Брауна-Форсайта и Уилкоксона-Рао, а также достоверности статистических показателей.

Результаты исследования. Во всех случаях РГН имел место тубулярный и интерстициальный компонент. Частота отдельных признаков поражения клубочков, стромы, канальцев и сосудов почек представлена на рис. 1. В целом, соотношение мезангиопрлиферативного к мезангиокапиллярному варианту РГН составило как 2:1. СПП клубочков был равен 0,70±0,058 о.е., стромы – 1,24±0,067 о.е., канальцев – 0,83±0,079 о.е., сосудов – 0,43±0,050 о.е.

Как видно из рис. 2, депозиты IgA обнаружены в строме, клубочках, канальцах и сосудах соответственно у 15, 15, 9 и 4 больных, IgG – у 17, 14, 11 и 4, IgM – у 17, 14, 5 и 1, C3-компонента комплемента – у 8, 6, 10 и 1, C1q-компонента – у 5, 2, 4 и 1. Таким образом, частота локализации иммунных депозитов была в «интерстиции > клубочках > канальцах > сосудах», достоверность отличий которой подтвердил множественный непараметрический анализ Макнемара-Фишера. Соотношение отложений IgA, IgG, IgM, C3 и C1q в клубочках составило как

8:7:7:3:1, в строме – 3:3:3:2:1, канальцах – 2:3:1:2:1, сосудах – 4:4:1:1:1.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао, на морфологические признаки поражений клубочков почек оказывают воздействие серопозитивность РА по аССР и наличие

периферической полинейропатии, интерстиция – рентгенологическая стадия заболевания и энтезопатии, канальцев – развитие тендовагинитов, сосудов – серопозитивность по RF.

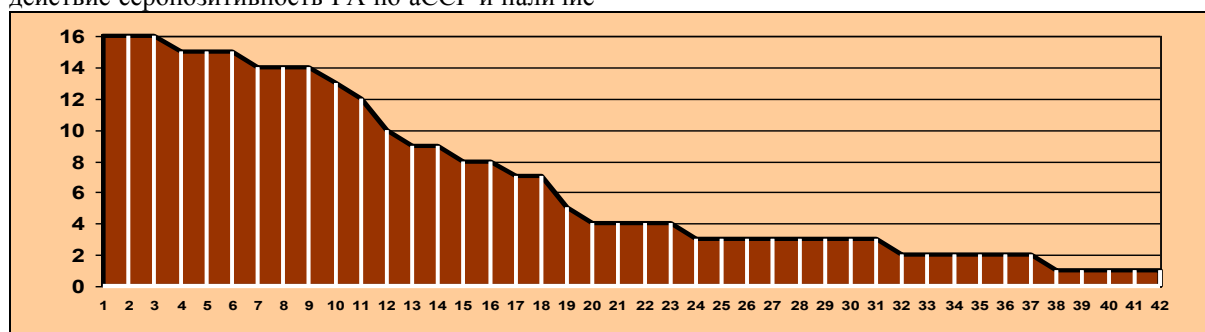


Рис. 1. Абсолютная частота отдельных морфологических признаков РГН.

1 – пролиферация мезангиоцитов, 2 – лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы, 3 – атрофия эпителия канальцев, 4 – перигломерулярный склероз стромы, 5 – вакуолярная дистрофия канальцев, 6 – утолщение и расщепление базальной мембраны канальцев, 7 – синехии капилляров с капсулой клубочков, 8 – периваскулярный склероз, 9 – слущивание эпителия канальцев, 10 – некроз эпителиальных клеток канальцев, 11 – увеличение мезангиального матрикса, 12 – утолщение и расщепление базальной мембраны капсулы клубочков, 13 – склероз клубочков, 14 – зернистая дистрофия канальцев, 15 – гиалиноз клубочков, 16 – гиалиново-капельная дистрофия канальцев, 17 – увеличение размеров клубочков, 18 – утолщение базальной мембраны клубочков, 19 – нейтрофильная инфильтрация стромы, 20 – утолщение стенки капилляров клубочков, 21 – микропудунция в клубочках, 22 – интертубулярный склероз, 23 – склероз стенки артериол, 24 – пролиферация эндотелиоцитов капилляров клубочков, 25 – пролиферация эпителия капсулы клубочков, 26 – отложения фибрина в клубочках, 27 – фибриноидное набухание сосудов, 28 – пролиферация эндотелия сосудов, 29 – гиалиноз сосудов, 30 – эластофиброз сосудов, 31 – периваскулярный склероз, 32 – кариорексис мезангиоцитов, 33 – пролиферация эпителия капсулы, 34 – плазматическое пропитывание капилляров клубочков, 35 – кистозные расширения канальцев, 36 – плазматическое пропитывание стенки сосудов, 37 – лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки сосудов, 38 – мезангиолизис, 39 – наличие пенистых клеток в клубочках, 40 – нейтрофильная инфильтрация капилляров клубочков, 41 – жировая дистрофия канальцев, 42 – петрификаты в канальцах.

Для оценки влияния отдельных факторов течения РА на те или иные морфологические признаки РГН мы отобрали параметры, которые одновременно соответствовали достоверным критериям дисперсионного анализа Брауна-Форсайта и непараметрического корреляционного анализа Кендалла. Оказалось, что от возраста больных прямо зависят отложения в клубочках фибрина, от длительности заболевания – фибриноидное набухание

сосудистой стенки, от стадии РА – пролиферация эпителия капсулы клубочков и гиалиноз артериол, от степени активности основного патологического процесса – отложения в клубочках C1q и нейтрофильная инфильтрация стромы, от серопозитивности по RF – утолщение и расщепление базальной мембраны канальцев, от серопозитивности по аССР – депозиция IgG в сосудах.

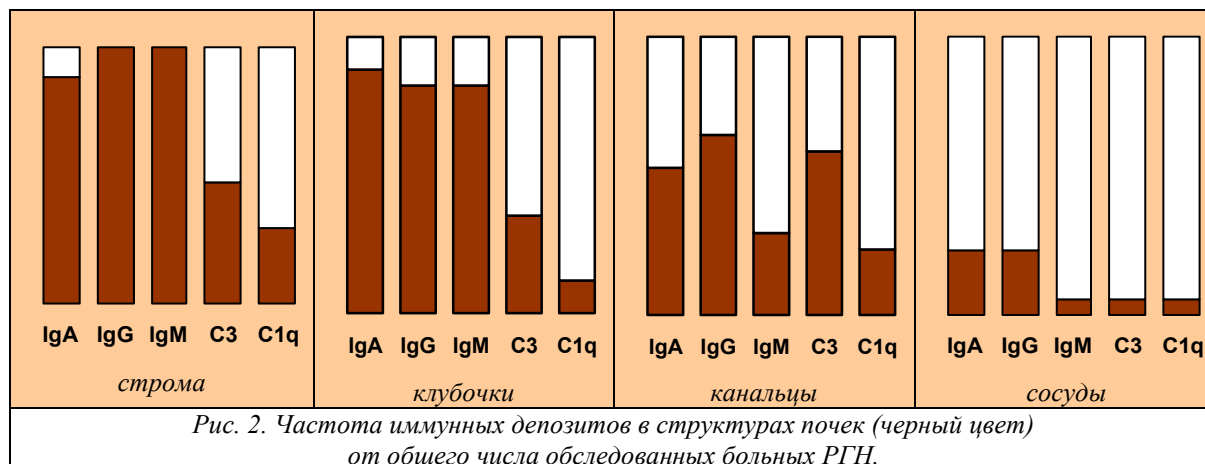


Рис. 2. Частота иммунных депозитов в структурах почек (черный цвет) от общего числа обследованных больных РГН.

СПП клубочков прямо коррелирует с полинейропатией, СПП стромы – с активностью РА, СПП канальцев – с наличием энтезопатий, СПП сосудов – с длительностью заболевания, рентгенологической стадией артрита и тендовагинитами, что демонстрирует анализ Кендалла. Как показал анализ Пирсона, имеет место прямая связь СПП клубочков с уровнем в крови С1С, СПП интерстиция – с концентрацией CRP, а СПП канальцев обратно соотносится с показателем ИПА.

Дисперсионный анализ Брауна-Форсайта продемонстрировал влияние СПП канальцев на показатель ИПА, а также связь СПП стромы с содержанием в крови CRP. С учетом статистической обработки полученных результатов исследования сделаны заключения, имеющие определенную практическую направленность: 1) при РГН СПП канальцев >1,5 о.е. является фактором риска высоких темпов прогрессирования суставного синдрома; 2) показатель в крови CRP >20 мг/л относится к прогностически негативным признакам в отношении поврежденной стромы почек.

У пациентов, страдающих РГН, от СПП клубочков прямо зависит уровень нитритурии, от СПП канальцев – β 2-микроглобулинурии, а с СПП сосудов обратно соотносятся показатели фибронектинурии. Кроме того, степень СПП канальцев оказывает влияние на концентрацию в моче β 2-микроглобулина, в связи с чем сделано заключение, что значения β 2-микроглобулина >70 мг/л (больше медианы показателя с ее стандартным отклонением у больных с РГН) отражают при РА тяжесть поражения почек.

Критерии Брауна-Форсайта и Кендалла свидетельствуют о том, что степени атрофии канальцев и лимфогистиоцитарной инфильтрации сосудов оказывают прямое воздействие на параметры периферического сосудистого сопротивления, а с выраженностью лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы и депозитами IgM сосудов обратно соотносится СКФ.

Выводы:

1. У больных РА развивается мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный гломеруло-нефрит в соотношении 2:1 с закономерным тубуло-интерстициальным компонентом и депозицией

IgA, IgG, IgM, C3 и C1q (в строме > клубочках > канальцах > сосудах).

2. Характер поражения отдельных почечных структур зависит от степени активности и рентгенологической стадии заболевания, его серопозитивности по RF и aCCP, параметров в крови CRP и С1С, темпов прогрессирования суставного синдрома, наличия периферической нейропатии, тендовагинитов и энтезопатии.

3. Структурные изменения сосудов почек тесно связаны с клинико-инструментальными проявлениями системной ревматоидной ангиопатии, а тяжесть гломерулярных изменений коррелирует с уровнем нитритурии, тубулярных – с содержанием β 2-микроглобулинурии, сосудистых – с показателем фибронектинурии.

Литература

1. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ungprasert P, Erickson SB. Outcomes of living kidney donors with rheumatoid arthritis. *Prog Transplant* 2015; 25 (4): 307-10.

2. Chiu HY, Huang HL, Li CH. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One* 2015; 10 (9): 0136508.

3. Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. *Mod Rheumatol* 2016; 26 (3): 331-5.

4. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K. Inflammation as a risk of developing chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2016; 11 (8): 0160225.

5. Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 16 (9): 182-8.

6. Vinicki JP, Pellet SC, De Rosa G. Analysis of 65 renal biopsies from patients with rheumatoid arthritis (1976-2015): change in treatment strategies decreased frequency and modified histopathological findings. *J Clin Rheumatol* 2015; 21 (7): 335-40.