

© Степанова Н.М., Дріянська В.Є., Кругліков В.Т., Лебідь Л.О., Корніліна О.М., Романенко О.А., Колесник М.О., 2015

УДК: 616.61-002.2-036.87-085

Н. СТЕПАНОВА, В. ДРІЯНСЬКА, В. КРУГЛІКОВ, Л. ЛЕБІДЬ,  
О. КОРНІЛІНА, О. РОМАНЕНКО, М. КОЛЕСНИК

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕЙНАТУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

N. STEPANOVA, V. DRIYANSKA, V. KRUGLIKOV, L. LEBID,  
O. KORNILINA, O. ROMANENKO, M. KOLESNYK

### EFFICACY OF SODIUM NUCLEINATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

*State Institution «Institute of Nephrology of National Academy Medical Sciences of Ukraine»*

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, пієлонефрит з рецидивуючим перебігом, уропатогени, мукозальний імунітет, цитокіни.

**Key words:** chronic kidney disease, recurrent pyelonephritis, uropathogens, mucosal immunity, cytokines.

**Резюме.** Метою нашої роботи було визначити ефективність застосування Натрію нуклеїнату у комплексному лікуванні хворих на пієлонефрит (ПН) з рецидивуючим перебігом.

*Матеріал та методи дослідження.* Відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах за участю 98 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: ускладненим та неускладненим ПН з рецидивуючим перебігом. У всіх жінок, крім комплексного клініко-лабораторного обстеження, було досліджено стан мікробіоценозу сечостатевої системи, показники мукозального імунітету урогенітального тракту та вміст цитокінів у крові. Після обстеження пацієнтки були розподілені за застосованим терапевтичним підходом. Під час основного курсу лікування I група жінок (n=55) поряд з антибактеріальною терапією, що призначалась згідно чутливості визначених збудників до антибактеріальних лікарських засобів, отримувала натрію нуклеїнат 0,25 г 4 р/д — 2 тижні. II група — група порівняння (n=43) отримувала виключно антибіотики.

*Результати дослідження.* Частота ерадикації *U. urealyticum*, у тому числі в асоціації з *M. hominis*, була достовірно вищою у пацієнток I групи. У зразках змивів з піхви жінок, які отримували Натрію нуклеїнат, визначено достовірно вищу фагоцитарну активність та інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами (46 [28-49] проти 17 [13-27,5]  $p=0,002$  та 3,19 [2,34-4,9] проти 2,8 [1,23-3,6]  $p=0,02$ , відповідно). Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету продемонструвало достовірне зниження вмісту лактоферину та підвищення sIgA у сечі хворих I групи (6,85 [0,2-80] проти 0 [0-0,4] нг/мл,  $p=0,01$  та 0,42 [0-0,7] проти 3,2 [0-3,7] мкг/мл,  $p=0,04$ , відповідно). Аналіз стану цитокінової ланки імунітету після лікування засвідчив, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню високих рівнів усіх досліджуваних цитокінів: IL-4 ( $p=0,003$ ), IL-17 ( $p=0,005$ ), ФНП- $\beta$  ( $p=0,02$ ), MCP-1 ( $p=0,03$ ) та NGAL ( $p=0,02$ ). Тоді як у групі контролю було досягнуто лише зниження рівнів IL-4 ( $p=0,007$ ) та IL-17 ( $p=0,04$ ).

*Висновки.* Таким чином, застосування запропонованої імуномодуючої терапії дозволяє поліпшити ефективність лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом шляхом нормалізації показників мукозального імунітету сечостатевої системи та цитокінової ланки імунітету, результатом чого є швидша ерадикація збудників та запобігання рецидивуванню захворювання. Хворим на ПН з рецидивуючим перебігом доцільно доповнювати традиційну антибактеріальну терапію Натрієм нуклеїнатом у дозі 0,25 г 4 рази / добу на протязі 2 тижнів.

**Summary.** The aim of our study was to determine the effectiveness of Sodium nucleinate in treatment of patients with recurrent pyelonephritis.

*Material and methods.* This clinical study is a prospective, open, controlled, randomized clinical study. Two types of therapies were evaluated in parallel groups. 98 patients with recurrent pyelonephritis were examined in the dynamics of treatment. We investigated the state of the genitourinary system microbiota, mucosal immunity performance of the urogenital tract and contents of blood cytokines. After the examination the patients were divided by the applied therapeutic approach. The first group of the women (n=55) received antibiotic therapy and Sodium nucleinate 0.25 g 4 times per day for 2 weeks. The second group of the women (n=43) received only antibiotics.

*Results.* The frequency of eradication of *U. urealyticum* (including in association with *M. hominis*) was significantly higher in patients of the first group. We have identified a significantly higher phagocytic activity and a phagocytosis intensity of neutrophils in samples from the vagina in women of the first group (46 [28-49] vs 17 [13-

Степанова Наталя Михайлівна  
nmstep@ukr.net

27.5]  $p = 0.002$  and 3.19 [2.34-4.9] against 2.8 [1.23-3.6]  $p=0.02$ , respectively). The study of mucosal immunity has demonstrated a significant decrease the content of lactoferrin and increasing sIg A in the urine of patients of group (6.85 [0.2-80] vs 0 [0-0.4] ng/ml,  $p=0.01$  and 0.42 [0-0,7] vs. 3.2 [0-3,7] g/ml,  $p=0.04$ , respectively). In addition, the use of Sodium nucleinate promoted to a significant reduction of high levels of all investigated cytokines: IL-4 ( $p=0.003$ ), IL-17 ( $p=0.005$ ), NGAL ( $p=0.02$ ), TNF- $\beta$  ( $p=0.02$ ) and MCP-1 ( $p=0.03$ ). In the control group was achieved just the reduction in levels of IL-4 ( $p=0.007$ ) and IL-17 ( $p=0.04$ ).

**Conclusions.** Thus, the application of the proposed therapies can improve the effectiveness of the treatment of patients with recurrent pyelonephritis by normalization of mucosal immunity of the genitourinary system and the cytokine profile. We believe that the traditional antibiotic therapy of patients with recurrent pyelonephritis advisable to supplement of Sodium nucleinate at a dose of 0.25 g 4 times / day for 2 weeks.

**ВСТУП.** Найважливішою медичною і соціальною проблемою, що вимагає постійної уваги і оптимального рішення, є надання кваліфікованої допомоги хворим на хронічний пієлонефрит (ПН) з рецидивуючим перебігом [8, 10, 18]. Складність питання полягає, перш за все, у недостатньому розумінні провідних факторів розвитку рецидивуючого перебігу захворювання та незадовільної ефективності антибактеріального лікування [8, 10, 14, 17, 18]. Колонізація ректальною флорою уретри, периуретральної зони та вагіни, з постійним перебуванням патогенних мікроорганізмів, є початковим станом захворювання, але формування рецидивів ПН реалізується через порушення як місцевих, так і системних механізмів антимікробного захисту [2, 9, 16, 20]. Саме тому стає очевидним, що лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом має включати як на антимікробну, так і на імунотропуючу терапію [2, 11, 15, 16, 20].

Застосування імунотропної терапії у лікуванні хворих на ПН є предметом гострих дискусій вже декілька десятиріч, проте до цих пір єдина точка зору з цього приводу не сформовано. У різний час з цією метою використовувалися: протейфлазид [4], імунофан [6], лікопид [7], ербісол [2], тощо. Застосування перерахованих лікарських засобів дозволяло домогтися істотного ефекту в лікуванні захворювання і стійкої клініко-лабораторної ремісії протягом тривалого часу. Однак більшість з них мають застосовуватись тільки після антибактеріального лікування, оскільки їх призначення у період загострення може погіршити стан хворого [11]. Винятком є препарат Нуклеїнат натрію – імунотропуючий засіб, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність чинників неспецифічної резистентності [1, 5]. Дія на Т і В-лімфоцити опосередкована через активацію макрофагів, що викликає підвищення титру антитіл та покращення кооперації клітин імунної відповіді. Одночасне застосування Нуклеїнату натрію з антибіотиками для лікування хворих з запальними процесами значно посилює терапевтичну ефективність та захищає організм від імуннодепресивної дії антибактеріальних лікарських засобів [1, 5]. Перелічені властивості дозволяють застосовувати Нуклеїнат натрію саме під час основного курсу антибактеріального лікування ПН.

**МЕТОЮ** нашої роботи було визначити ефективність застосування Натрію нуклеїнату в комплексному лікуванні хворих на ПН з рецидивуючим перебігом.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах за участю 98 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: ускладненим та неускладненим ПН з рецидивуючим перебігом. Пацієнтки знаходились на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» протягом 2010-2013 років. Вік жінок коливався від 18 до 64 років та у середньому становив  $31,8 \pm 12,4$  років. Тривалість захворювання становила від 1 до 29 років у середньому  $7,2 \pm 7,7$  роки).

Критеріями включення пацієнток до дослідження були:

- вік  $\geq 18$  років;
- наявність клінічних ознак загострення пієлонефриту (підвищення температури тіла  $\geq 37.50^\circ\text{C}$ , відчуття болю та важкості у косто-verteбральному куті, дизурія та інші);
- ідентифікація бактеріального збудника у сечі  $\geq 10^4$  КУО/мл;
- лейкоцитурія  $\geq 10$  у полі зору;
- письмова інформаційна згода пацієнтки на участь у дослідженні.
- Критерії виключення із дослідження:
- цукровий діабет;
- вагітність;
- лактація;
- обструкція сечової системи;
- супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани;
- пухлини нирок та сечових шляхів;
- зниження ШКФ  $< 60$  мл/хв.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Верифікація діагнозу базувалась на оцінці скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторних проявів захворювання та результатів візуалізуючих методів дослідження (статична реносцинтиграфія з  $^{99\text{mTc}}$  – ДМСО, ультразвукове дослідження нирок).

За неускладнений ПН приймали наявність бактеріально-індукованого запалення нирок у здорової, сексуально активної, невагітної жінки віком від 16 до 60 років. ПН у жінок постменопаузального віку або з наявністю супутніх захворювань та/або анатомічних чи функціональних порушень сечової системи визначали як ускладнений.

За рецидивуючий перебіг захворювання приймали наявність 3 та більше рецидивів ПН протягом року.

Після обстеження, за допомогою стратифікованої рандомізації, пацієнтки були розподілені за застосованим терапевтичним підходом. Під час

основного курсу лікування I група жінок (n=55) поряд з антибактеріальною терапією, що призначалась згідно визначених збудників та їх чутливості до антибактеріальних лікарських засобів, отримувала натрію нуклеїнат 0,25 г 4 р/д – 2 тижні. II група – група порівняння (n=43) отримувала виключно антибіотики. Пацієнтки обох груп були ідентичними за віком (30,7±11 проти 34,1±7,8; p=0,09) та не відрізнялись за частотою основних клініко-лабораторних проявів захворювання, інфікованості тими чи іншими збудниками та наявністю ускладнюючих факторів (табл. 1).

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні показники досліджуваних хворих

Показник	I група (n=55) n (%)	II група (n=43) n (%)	$\chi^2$	p	95% ДІ
Ускладнений ПН	29 (52,7)	27 (62,8)	0,64	0,42	-10,7; 30,30
Інфікованість молікутами	21 (40)	22 (51,2)	0,8	0,37	-9,9; 31,4
Інфікованість хламідіями	7 (12,7)	3 (7)	0,35	0,56	-8,5; 18,7
Ідентифікація <i>E. coli</i> у сечі	25 (45,4)	19 (44,2)	0,07	0,9	-19,7; 21,8
Ідентифікація <i>E. faecalis</i> у сечі	24 (43,6)	15 (34,8)	0,45	0,49	-12,5; 28,5
Підвищення температури тіла	41 (74,5)	30 (69,7)	0,08	0,76	-14; 24
Біль у косто-вертебральному куті	36 (65,4)	24 (55,8)	0,5	0,45	-11; 29,7
Підвищення АТ	17 (30,9)	9 (20,9)	0,78	0,37	-9,15; 27,6
Лейкоцитоз	49 (89)	37 (86)	0,01	0,89	-11,3; 18,6
Підвищення ШОЕ	50 (91)	37 (86)	0,24	0,6	-8,9; 20,2

Окрім комплексного клініко-лабораторного обстеження, в усіх жінок в динаміці лікування було досліджено стан мікробіоценозу сечостатевої системи та показники мукозального імунітету урогенітального тракту; вміст цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи жінок.

Кількісне визначення бактерій та грибів проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар та агар Сабуро за Родманом. Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали за методом стандартних дисків [3]. *M. hominis* та *U. urealyticum* ідентифікували за допомогою тест-систем фірми «Biomerieux» згідно інструкції виробника.

Специфічні нуклеотидні послідовності ДНК *Chlamydia trachomatis* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням праймерів та обладнання виробництва фірм «ДНК-технологія», «Біоком» та «Амплісенс» (Російська Федерація) згідно інструкції виробника.

Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету включало секреторний імуноглобулін А

(sIg A), загальні імуноглобуліни класів М та G, лактоферин і лізоцим визначали у зразках сечі та змивах секрету піхви. Рівні Ig визначали методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini [19], лактоферину та sIg A – з використанням імуноферментних тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Російська Федерація), вміст лізоциму – з використанням набору для ІФА фірми «Immunodiagnostik» (Німеччина). Вміст ФНП- $\alpha$  визначали у зразках сечі та змивах з піхви хворих жінок й умовно-здорових донорів за допомогою імуноферментної тест-системи фірми «Procon» (Російська Федерація).

Клітинну ланку місцевого імунітету вивчали у зразках осаду зі змивів з піхви, зішкрябів з уретри та цервікального каналу. Активність та інтенсивність фагоцитозу визначали за відсотком фагоцитуючих клітин як показник фагоцитозу (ПФ) і фагоцитарним числом (ФЧ), що демонструє кількість частинок, які поглинув один фагоцит. Обидва ці показники характеризують функціональну (поглинальну) здатність фагоцитуючих клітин (нейтрофілів і моноцитів). Фагоцитуючі клітини отримували зі змивів на градієнті щільності фікол-верографін



15-хвилинним центрифугуванням зразків при 1500 обертів/хв. Функціональну активність фагоцитуючих клітин визначали культуральним методом.

Інтенсивність внутрішньоклітинного киснево-залежного метаболізму фагоцитів вивчали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнту активації (К.акт.), який відповідає їх резервним можливостям і визначається як співвідношення між спонтанним (сНСТ) та індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) (іНСТ) НСТ-тестами. Поглинальну активність нейтрофілів або моноцитів/макрофагів визначали з частинками латексу (1,5 мкм) [13].

За допомогою імуноферментного аналізатору визначали рівні інтерлейкіну (ІЛ) -4, -17, MCP-1 та ТФР- $\beta$ , що продукуються клітинами крові. Використовували тест-системи «Diaclone» (Франція) та DRG (США), аналізатор Stat Fax 303 Plus. Рівень NGAL у крові визначали за допомогою тест-систем «Human lipocaline-2/NGAL ELIZA» (Biovendor, Czech Republik).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм «Statistica 10.0» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за тестом Колмогорова-

Смірнова. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юденту (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінності частот у групах в динаміці лікування оцінювали за допомогою критерію Мак-Немара ( $\chi^2$ ) [12].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Перш за все, нами було проаналізовано частоту ерадикації класичних бактерій, молікутів та хламідій. Визначено, що після проведеного лікування частота визначення *E. faecalis* у сечі була достовірно вищою, ніж *E. coli* (17,9% проти 2,27%;  $\chi^2=4,2$ ;  $p=0,04$ ), що свідчить про незадовільну ерадикацію *E. faecalis*. Під час порівняння частоти ерадикації класичних мікроорганізмів залежно від прийому Натрію нуклеїнату достовірної різниці між групами не визначено. Проте частота ерадикації *U. urealyticum*, у тому числі в асоціації з *M. hominis*, була достовірно вищою у пацієнток І групи (табл. 2).

Таблиця 2

#### Частота ерадикації основних визначених патогенів залежно від застосованого лікування

Збудник	І група (n=55) n (%)		II група (n=43) n (%)		$\chi^2$ Мак-Немара	p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
<i>E. coli</i>	25 (45,4)	1 (1,8)	19 (44,2)	0	0,85	0,35
<i>E. faecalis</i>	24 (43,6)	4 (7,3)	15 (34,8)	3 (7)	0,03	0,95
<i>U. urealyticum</i> , у тому числі в асоціації з <i>M. hominis</i>	21 (40)	2 (3,6)	22 (51,2)	5 (11,6)	9,3	0,0007
<i>C. trachomatis</i>	7 (12,7)	0	3 (7)	0	0,71	0,25

Під час дослідження до та після лікування клітинної ланки місцевого імунітету у зразках змивів з піхви усіх обстежених жінок з рецидивуючим перебігом ПН нами було визначено достовірне підвищення інтенсивності фагоцитозу як нейтрофілів, так і макрофагів (1,9 [1,85-3,06] проти 3,09 [2,23-4,7]  $p=0,01$  (рис. 1) та 1,29 [0,95-3,1] проти 2,8 [1,95-2,97]  $p=0,04$ , відповідно).

Порівняльний аналіз засвідчив достовірно вищу фагоцитарну активність та інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів саме у жінок, які отримували Натрію нуклеїнат (46 [28-49] проти 17 [13-27,5]  $p=0,002$  та 3,19 [2,34-4,9] проти 2,8 [1,23-3,6]  $p=0,02$ , відповідно) (табл. 3).

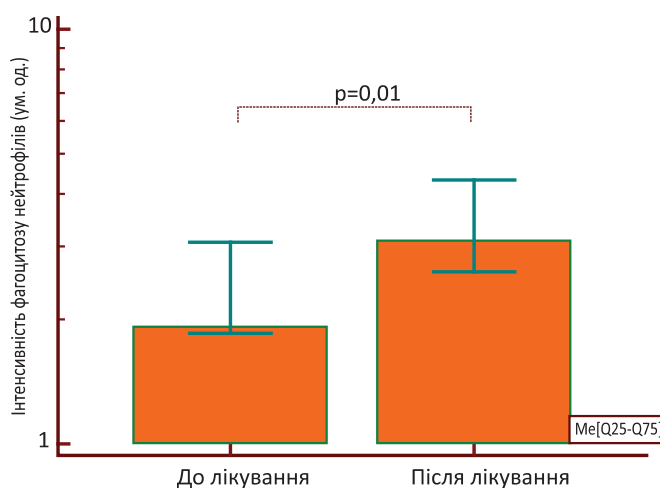


Рис. 1. Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів у змивах з піхви хворих на ПН до та після лікування.

Таблиця 3

**Функціональна активність нейтрофілів, отриманих із змивів з піхви хворих на рецидивуючий ПН, залежно від застосованого лікування**

Показники Me [Q25-Q75]	I група (n=12)	II група (n=10)	U Mann- Whitney	P
Нейтрофіли				
ПФ, %	46 [28-49]	17 [13-27,5]	11,5	0,002
ФЧ, ум.од.	3,19 [2,34-4,9]	2,8 [1,23-3,6]	3,3	0,02
сНСТ, %	13,5 [65-23]	56 [205-59]	26	0,06
іНСТ, %	26 [6-38]	38 [25-74]	34	0,18
К.акт.	1,18 [0,96-1,5]	1,23 [0,68-1,25]	38	0,28

Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету продемонструвало достовірне зниження вмісту лактоферину та підвищення sIgA у сечі хворих I групи (6,85 [0,2-80] проти 0 [0-0,4] нг/мл,  $p=0,01$  та 0,42 [0-0,7] проти 3,2 [0-3,7] мкг/мл,  $p=0,04$ , відповідно). Тоді як вміст лізоциму у сечі під впливом лікування знижувався не достовірно: 11,2 [0,95-47] проти 2,6 [1,7-7,8] нг/мл,  $p=0,34$ .

Аналіз стану цитокінової ланки імунітету після лікування засвідчив, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню високих рівнів усіх досліджуваних цитокінів: ІЛ-4 ( $p=0,003$ ), ІЛ-17 ( $p=0,005$ ), NGAL ( $p=0,02$ ), ФНП- $\beta$  ( $p=0,02$ ) та MCP-1 ( $p=0,03$ ). Тоді як у групі контролю було досягнуто лише зниження рівнів ІЛ-4 ( $p=0,007$ ) та ІЛ-17 ( $p=0,04$ ) (табл. 4).

Таблиця 4

**Рівень цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи жінок залежно від застосованого лікування**

Цитокіни крові M $\pm$ SD (пкг/мл)	I (n=22)		II (n=18)		kSI-II після лікування	PI II після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
ІЛ-4	70,4 $\pm$ 24,8	44,6 $\pm$ 18,7*	61,0 $\pm$ 22,3	37,7 $\pm$ 10,7*	0,96	0,34
ІЛ-17	137,0 $\pm$ 29,0	99,6 $\pm$ 27,8*	142,0 $\pm$ 72,4	106,9 $\pm$ 26,8*	-0,56	0,58
NGAL	18,6 $\pm$ 4,6	13,46 $\pm$ 6,05*	18,6 $\pm$ 7,4	20,4 $\pm$ 3,4	2,0	0,05
ФНП-	79,0 $\pm$ 14,6	67,0 $\pm$ 13,9*	80,6 $\pm$ 20,9	74,8 $\pm$ 21,1	-1,2	0,25
MCP-1	252,4 $\pm$ 61,2	141,0 $\pm$ 46,3*	180,6 $\pm$ 24,9	174,8 $\pm$ 21,2	2,44	0,02

Примітка: \* -  $p<0,05$  порівняно зі станом до лікування

Привертає особливу увагу той факт, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню NGAL до показників норми ( $p=0,02$ ) (рис. 2), підвищення якого корелює з раннім порушенням функції нирок. У той же час, використання тільки антибактеріальної терапії не змінювало цей показник ( $p=0,48$ ), який і після терапії перевищував норму ( $p=0,006$ ) (див. табл. 4).

Концентрація MCP-1 у сироватці крові пацієнток знижувалась майже вдвічі у хворих I групи, тоді як за використання лише антибактеріальної терапії цей показник достовірно не змінювався ( $p=0,26$ ) (рис. 3).

Позитивна динаміка досліджуваних показників під впливом застосування Натрію нуклеїнату, на нашу думку, перш за все обумовлена фармакотерапевтичними ефектами цього препарату, в основі яких лежать такі механізми, як прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, активація енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи; а також проти-запальною активністю, що посилює дію антибактеріальних лікарських засобів.

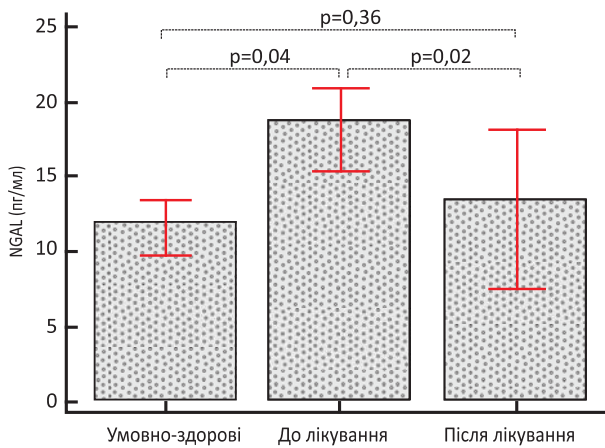


Рис. 2. Вміст NGAL у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим перебігом у динаміці лікування Натрію нуклеїнатом.

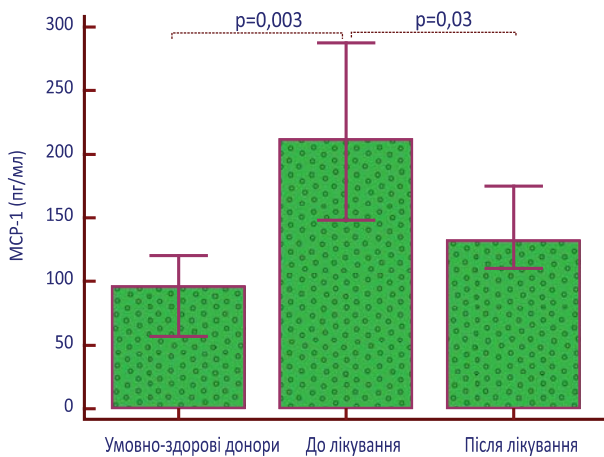


Рис. 3. Рівень MCP-1 сироватки крові хворих на ПН з рецидивуючим перебігом у динаміці лікування Натрію нуклеїнатом.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, застосування запропонованої імуноотропної терапії дозволяє поліпшити ефективність лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом шляхом нормалізації показників мукозального імунітету сечостатевої системи та цитокінової ланки імунітету. Доповнення антибактеріальної терапії у хворих на ПН з рецидивуючим перебігом препаратом Натрію нуклеїнат у дозі 0,25 г 4 рази / добу на протязі 2 тижнів дозволяє:

- 1) підвищити інтенсивність фагоцитозу ( $p=0,002$ ) та фагоцитарну активність нейтрофілів ( $p=0,02$ ) у надосадковій рідині піхви, що достовірно збільшує частоту ерадикації молекутів ( $p=0,0007$ );
- 2) нормалізувати показники гуморального імунітету сечі: знизити вміст лактоферину ( $p=0,01$ ) та підвищити концентрацію sIgA ( $p=0,04$ );
- 3) позитивно впливати на моноцитарно-макрофагальну ланку імунітету з достовірним зниженням ІЛ-17 ( $p=0,04$ ), ФНП- $\beta$  ( $p=0,02$ ) та MCP-1 ( $p=0,03$ ), що приводить до зменшення активності запалення та, відповідно, активності Th 2 типу за продукцією протизапального ІЛ-4 ( $p=0,007$ ).

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюк Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л. В. Андріюк // *Новости медицины и фармации.* — 2007. — 14 (220). — С. 16-20.
2. Безрук Т. О. / Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування ербісолу та пилку квіткового у хворих на хронічний пієлонефрит з супутніми захворюваннями гастроуденальної і біліарної систем : Автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.02 / Т. О. Безрук; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2005. — 20 с. - укр.
3. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М.О. Биргер — М.: Медицина, 1982. — 523 с.
4. Використання протектазиду в комплексній терапії хронічних запальних захворювань геніталій у жінок з хронічним неускладненим пієлонефритом / Ромащенко О. В., Колесник М. О., Руденко А. В., Яковенко Л. Ф., Лебідь Л. О., Білоголовська В. В. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2013. — Т. 75, № 4. — С. 73-80.
5. Дряньська В.Є. Вплив нуклеїнату на показники імунітету і лізосомальної ензимурії у хворих на пієлонефрит / В.Є. Дряньська, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк та ін. // *Імунологія та алергологія: наука і практика.* — 2013. - №4. — С. 4-9.
6. Иллек Я. Ю. / Иммуномодулятор имунофан в комплексном лечении детей с хроническим пиелонефритом / Иллек Я. Ю., Галанина А. В., Попыванова Ю. В., Сизова О. Г. // *Вятский медицинский вестник.* — 2011. — №2. — С.3-8.
7. Клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом / С. В. Филатова [и др.] // *Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний: юбилейн. сборник науч. статей.* — М., 2005. — С. 90-98.
8. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дряньська [та інші] // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* — 2011. — № 3 (31). — С. 34-45.
9. Колесник М. О. Спектр бактеріальної мікрофлори урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит та її чутливість до антибіотиків / М. О. Колесник, А. В. Руденко, В. Т. Кругликов, Н. М. Степанова, Л. О. Лебідь // *Український журнал нефрології та діалізу.* — 2010. - № 4 (28). - С. 5-10.
10. Колесник Н. А. Концептуальная модель рецидивующих инфекций мочевой системы / Н. А. Колесник, Г. Н. Дранник, В. Е. Дряньская, А. В. Руденко, Н. М. Степанова, В. Т. Кругликов // *Український журнал нефрології та діалізу.* — 2011. - № 2 (30). - С. 5-17.
11. Парахонский А. П. Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при патологии почек / Парахонский А. П., Тимофеев В.А. // *Современные наукоемкие технологии.* — 2005. — № 1 — С. 114-115.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиасфера, 2003. — 321 с.

13. Скоупс Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс. - М.: Мир. - 1985. - С. 466-467.
14. Bleidorn J. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial / J. Bleidorn, I. Gágyor, MM Kochen et al. // BMC Med. - 2010. - 26(8). - P. 30.
15. Bordon Yvonne. Mucosal immunology: A wee immune response / Bordon Yvonne [Електронний ресурс] // Nature Reviews Immunology. - 2013. - Vol. 13. - Режим доступу: <http://www.nature.com/nri/journal/v13/n4/full/nri3426.html>
16. Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns / Jane-Francis Tatak Kihla Akoachere, Suylika Yvonne, Njom Henry Akum, and Esemu Nkie Seraphine Akoachere [et al.] [Електронний ресурс] // BMC Research Notes - 2012. - Vol. 5:219. - Режим доступу : <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/219>
17. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2009. - Vol. 34, Suppl. 3. - P. 52-55.
18. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. - 2013.
19. Mancini G. Immunochemical quantitation of immunoglobulin or antigens by study radial diffusion / G. Mancini, D. Corborene, S. Hehemans // Immunochem. - 1965. - № 2. - P. 235-237.
20. Williams A. Immunology : mucosal and body surface defences / Andrew Williams, Tracy Hussell, Clare Lloydby. - Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2012. - 398 p.

Надійшла до редакції 31.03.2015

Прийнята до друку 22.04.2015

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Ермолаєва М.В., Дядык Е.А., 2015

УДК 616.13/.14+616.61-002-092

О.В. СИНЯЧЕНКО<sup>1</sup>, Т.Б. БЕВЗЕНКО<sup>1</sup>, М.В. ЕРМОЛАЄВА<sup>1</sup>, Е.А. ДЯДЫК<sup>2</sup>

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

O.V. SYNIACHENKO<sup>1</sup>, T.B. BEVZENKO<sup>1</sup>, M.V. IERMOLAIEVA<sup>1</sup>, O.O. DIADYK<sup>2</sup>

THE RENAL LESION IN SYSTEMIC VASCULITIS

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман,

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasny Liman

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Ключевые слова:** васкулиты системные, почки, клиника, патогенез.

**Keywords:** systemic vasculitis, kidneys, clinical picture, pathogenesis.

**Резюме.** Цель и задачи работы: изучить частоту и характер поражения почек при системных васкулитах, а также аспекты патогенеза нефропатий у такой категории больных.

**Материал и методы:** обследовано 525 больных, в том числе 193 с васкулитом Шенлайна-Геноха, 116 с микроскопическим полиангиитом, 93 с криоглобулинемическим васкулитом, 39 с узелковым полиартериитом, 29 с аортоартериитом Такаясу, 28 с гранулематозом Вегенера и 27 с эозинофильным васкулитом Черджа-Строс.

**Результаты:** поражение почек наблюдается в 52-68% случаев васкулитов, зависит от пола и возраста пациентов, длительности заболевания, степени активности патологического процесса, изменений сердца и легких, интегральной тяжести экстраренальных признаков болезни, причем, темпы прогрессирования нефропатии связаны с характером нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

**Выводы:** поражение почек является одним из ведущих признаков системных васкулитов и наблюдается у большинства больных, определяет течение заболевания. Ключевые слова: васкулиты системные, почки, клиника, патогенез.

**Summary.** The aim and the objectives: to investigate the frequency and the character of renal lesion in systemic vasculitis, as well as aspects of the pathogenesis of nephropathy in this category of patients.

**Material and methods:** investigate 525 patients, including 193 - with vasculitis Shenlayna-Henoch, 116- with microscopic polyangiitis, 93 - with cryoglobulinemic vascu-

Синяченко Олег Владимирович  
[synyachenko@ukr.net](mailto:synyachenko@ukr.net)



*litis, 39 - with polyarteritis nodosa, 29 - with aortoarteritis Takayasu, 28 - with Wegener's granulomatosis and 27 - with eosinophilic vasculitis Churg-Strauss.*

*Results: the renal lesion is observed in 52-68% cases of vasculitis depends on the age and the sex of the patients, the duration of the disease, the degree of activity of the pathological process, alteration in the heart and lungs, integrated severity extrarenal signs of the disease, at that, the rate of progression of nephropathy associated with the character of the disorders of the immune system, the rheological properties of blood and endothelial vessels' function.*

*Conclusions: kidney disease is one of the leading signs of systemic vasculitis and observed in most patients, it is determine the course of the disease.*

**ВВЕДЕНИЕ.** Системные васкулиты (СВ) являются гетерогенной группой заболеваний, основным признаком которых считается иммунное воспаление и некроз сосудистой стенки (от аорты до капилляров) [2, 3]. В настоящее время изучение СВ относится к наиболее динамично развивающимся областям клинической медицины [1], а распространенность этих заболеваний ежегодно увеличивается и составляет 2-3 человека на 10 тыс. населения [8].

При иммунокомплексных СВ и СВ, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), одним из наиболее частых висцеритов является патология почек, которая, как правило, и определяет прогноз заболевания [4, 6]. Среди всех нефробиопсий, выполненных у 10,5 тыс. больных с хронической болезнью почек, диагноз того или иного некротического СВ установлен в 19% наблюдений [7]. Отметим, что АНЦА-связанные СВ относятся к самой частой причине быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пожилых людей [5]. Более половины от числа пациентов с АНЦА-СВ (в частности, ассоциированном с антителами к миелопероксидазе – АМП и протеиназе-3 – АПЗ) погибают от хронической почечной недостаточности (ХПН) [16]. В настоящее время уже не являются большой редкостью случаи трансплантации почки у больных с ХПН, обусловленной СВ [9].

S.M.Seck et al. [13] установили, что почечный синдром наблюдается во всех наблюдениях АНЦА-связанных СВ (при микроскопическом полиангиите – МПА, гранулематозе с полиангиитом Вегенера – ГПА, эозинофильном гранулематозном полиангиите Черджа-Стросс – ЭПА). Необходимо подчеркнуть, что спустя 3 года с момента дебюта заболевания 24% от числа этих пациентов в связи с терминальной ХПН были переведены на лечение программным гемодиализом, а 15% в результате уремии к тому времени погибли. По данным R.A.Sinico et al. [14], патология почек возникает у 100% от числа больных МПА и у 70% с ГПА, а, как считают K.Sugiyama et al. [15], частота поражений почек при таких СВ соответственно составляет 87% и 61%. Если у детей, страдающих геморрагическим васкулитом Шенлайна-Геноха (ВШГ), гломерулонефрит развивается в 30-50% наблюдений, то в более старших возрастных группах распространенность этой почечной патологии выше [11, 12], причем, чаще всего она начинается существенно прогрессировать после 10 лет от начала болезни [10].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить частоту и характер поражения почек при МПА, ГПА, ЭПА, ВШГ, аортоартериите Такаюсу (ААТ), криоглобулинемическом васкулите (КГВ) и узелковом полиартериите (УПА), их клинико-лабораторную характеристику, взаимосвязь тяжести почечного синдрома с экстраренальными проявлениями заболеваний, а также аспекты патогенеза нефропатий у такой категории больных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 525 больных СВ в соотношении числа обследованных с ВШГ, МПА, КГВ, УПА, ААТ, ГПА и ЭПА как 7:4:3:1:1:1:1, а общее количество пациентов в группах соответственно составило 193, 116, 93, 39, 29, 28 и 27. Согласно общепризнанной Чепел-Хиллской классификации (США, 2012 год), ААТ относится к СВ крупных сосудов, УПА – средних, все остальные – мелких, причем, МПА, ГПА и ЭПА являются СВ, ассоциированными с АНЦА, а ВШГ и КГВ – иммунокомплексными. При ААТ преобладали женщины, при УПА – мужчины, соответственно в соотношении 3:1 и 2:1, более молодых возрастных групп были пациенты с ВШГ, а старших – с КГВ. На предыдущих этапах все обследованные с МПА, ВШГ и КГВ имели поражения кожи, 93% с ВШГ – суставной синдром, тогда как на момент обследования кожные изменения при КГВ, МПА, ВШГ, ЭПА, УПА, ГПА и ААТ констатированы соответственно в 85%, 82%, 64%, 52%, 31%, 21% и 17% наблюдений, а артрит или артралгии при ВШГ – в 47%. В случаях УПА, МПА и КГВ преобладали поражения периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, радикулопатия, мортонская метатарзалгия), а у больных ААТ и ГПА – центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, кортиконуклеарный и псевдобульбарный синдромы). 55% от числа пациентов с ААТ имели аортальный порок сердца, 17% перенесли инфаркт миокарда, 21% – мозговой инсульт, 36% с УПА были носителями антигена вирусного гепатита В (HBV), а 29% с КГВ – гепатита С (HCV). Криоглобулины в крови обнаружены у 97% от числа больных КГВ, повышенный уровень иммуноглобулина (Ig) А – у 72% с ВШГ, АНЦА – у 75% с ГПА, 71% с МПА и 57% с ЭПА (соответственно в соотношениях АМП и АПЗ как 1:6, 2:1 и 8:1). Уровень эозинофилов в крови больных ЭПА составил  $15,1 \pm 2,12\%$  или  $2,1 \pm 0,82$  10<sup>6</sup>/л.

У 12 пациентов с МПА и 30 с ВШГ выполнена биопсия почки. Рентгенологическое исследование



периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений, позвоночника и легких проводили на аппарате «Multix-Compact-Siemens» (Германия), ультразвуковое исследование суставов и внутренних органов — на «Envisor-Philips» (Нидерланды), электрокардиографическое — на «МИДАК-ЕК1Т» (Украина) и «Bioset-8000» (Германия), эхокардиографическое — на «Envisor C-Philips» (Нидерланды) и «HD-11-XE-Philips» (Нидерланды), спирографическое — на «Master-Score-Jaeger» (Германия), исследование альвеолярно-капиллярной мембраны — на «Master-Screen-Body-Jaeger» (Германия). Для оценки лабораторных показателей использовали анализаторы «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU640» (Япония), ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), иммуноблот «Euroline-Euroimmun» (Германия), компьютерные тензиометры «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия). Подсчитывали индекс прогрессирования нефропатии (ИПН) по формуле:  $ИПН = (1 + A2) : D$ , где А — стадия ХПН, D — длительность заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Поражение почек диагностировано у 52% от числа больных ЭРП, у 62% ААТ и УПА, у 64% ГПА, у 67% МПА и ВШГ, у 68% КГВ, Соответственно в 7% наблюдений МПА (у 10% от числа с нефропатией) установлен нефротический синдром, который также обнаружен соответственно в 11% и 17% случаев ГПА, 10% и 15% ВШГ, 12% и 18% КГВ. Снижение функции почек констатировано у 35% больных ААТ, в том числе у 56% с патологией почек, при УПА — соответственно в 26% и 42% случаев, при МПА — в 35% и 53%, при ГПА — в 29% и 44%, при ЭПА — в 26% и 50%, при ВШГ — в 18% и 27%, при КГВ — в 32% и 48%. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в перечисленных группах больных СВ с поражением почек оказалась следующей:  $96,9 \pm 6,62$  мл/мин,  $95,8 \pm 6,09$  мл/мин,  $91,9 \pm 3,21$  мл/мин,  $100,0 \pm 5,27$  мл/мин,  $99,5 \pm 7,23$  мл/мин,  $102,9 \pm 2,59$  мл/мин,  $96,4 \pm 3,59$  мл/мин, а ИПН — соответственно  $1,23 \pm 0,928$  о.е.,  $0,82 \pm 0,242$  о.е.,  $1,29 \pm 0,202$  о.е.,  $1,32 \pm 0,347$  о.е.,  $0,50 \pm 0,153$  о.е.,  $0,51 \pm 0,091$  о.е. и  $1,24 \pm 0,278$  о.е. Статистически достоверные различия СКФ отмечаются в отношении ВШГ и МПА, а ИПА — при сравнении ВШГ и МПА, ВШГ и ГПА. Распределение больных СВ по стадиям ХПН нашло свое отражение на рис. 1.

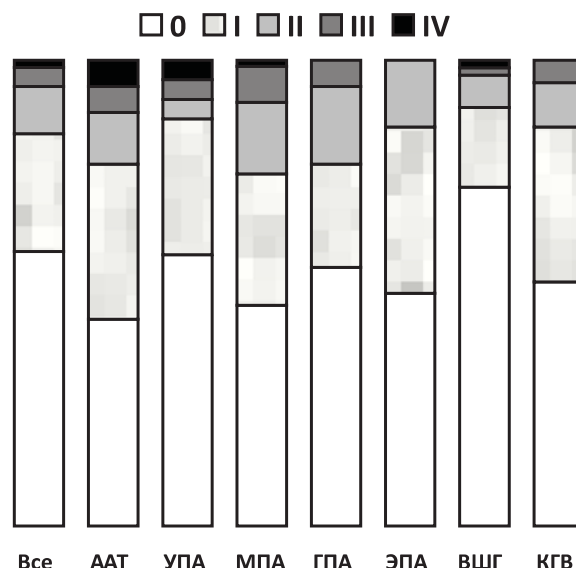


Рис. 1. Распределение частоты разных стадий ХПН при СВ.

По результатам проведенной оценки критерия Макнемара-Фишера, стадии ХПН при ВШГ достоверно отличаются от больных ААТ, УПА, МПА, ГПА, ЭПА и КГВ, УПА — от ААТ, МПА и ГПА — от ААТ и УПА.

Как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао, на интегральное состояние почек при ВШГ оказывает влияние длительность заболевания, степень активности патологического процесса — при ВШГ, МПА и КГВ, наличие кардиопатии (нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменения его камер и клапанного аппарата, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка) — при ВШГ, УПА, МПА, ЭПА и КГВ, характер пневмопатии (интерстициальный пульмональный процесс, фиброзирующий альвеолит, обструктивный бронхит, бронхиолит, плеврит, легочная гипертензия, нарушения вентиляционной функции и диффузионной способности легких) — при ААТ, ВШГ и КГВ, интегральная тяжесть экстраренальных признаков СВ — при ААТ, ВШГ и ЭПА.

По результатам выполненного ANOVA, продолжительность болезни способствует формированию ХПН (рис. 2) у больных ААТ, УПА, ЭПА и ВШГ, а с длительностью заболевания существуют одновременные достоверные дисперсионные и обратные корреляционные связи СКФ при МПА, ЭПА и ВШГ.

Пол больных определяет развитие нефропатии у больных УПА, а носительство HBV — ИПА, который при ВШГ связан с возрастом пациентов в дебюте заболевания. При УПА, ГПА и КГВ развитие нефропатии тесно связано с наличием у больных кардиопатии, при ЭПА и КГВ — с печеночной патологией, при МПА и ВШГ — с общей степенью активности патологического процесса. ИПН у больных УПА, МПА и ГПА (рис. 3 и рис. 4) зависит от интегральной тяжести экстраренальных признаков

заболеваний, которая при ГПА, ВШГ и КГВ влияет на формирование нефротического синдрома.

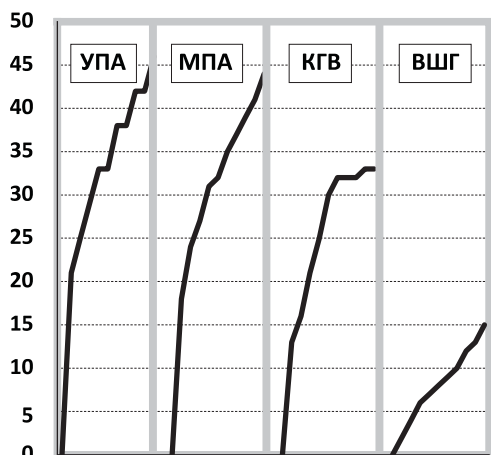


Рис. 2. Темпы ежегодного прироста больных с ХПН при СВ за 10 лет от дебюта заболевания (%).

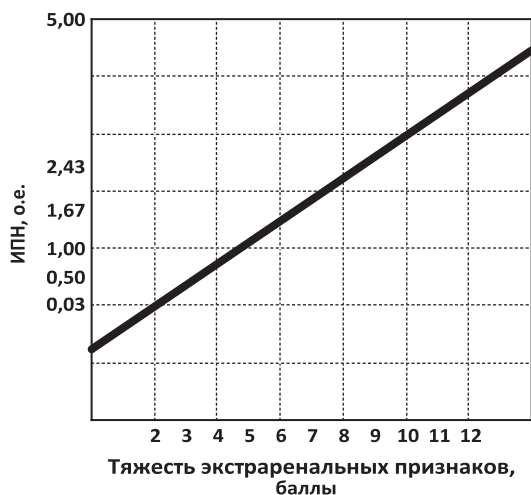


Рис. 3. Зависимость ИПН у больных МПА от интегральной тяжести экстраренальных признаков заболевания.

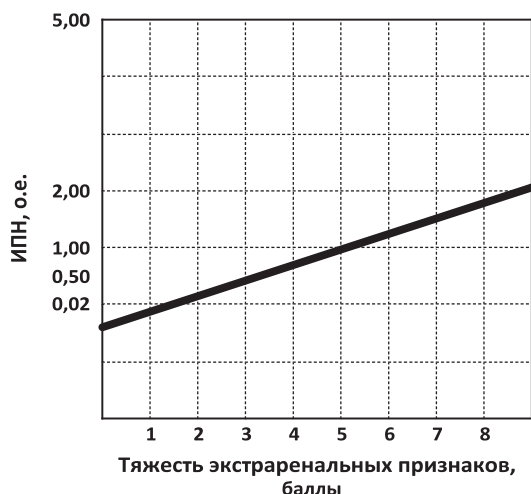


Рис. 4. Зависимость ИПН у больных ВШГ от интегральной тяжести экстраренальных признаков заболевания.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Оценивая степень влияния отдельных параметров кардио- и пневмопатии на состояние почек у больных СВ, мы выделили только те из них, с которыми одновременно существуют достоверные дисперсионные и корреляционные связи. Итак, при ААТ на стадию ХПН воздействуют показатели дегочного сосудистого сопротивления и показатель соотношения объема форсированного выдоха за первую секунду к жизненной емкости легких, при УПА на СКФ – степень фракции выброса крови левым желудочком сердца, при МПА на интегральное функциональное состояние почек – уровень систолического давления в легочной артерии, при ГПА на СКФ – показатели конечнодиастолического объема левого желудочка, а на ИПН – конечнодиастолического размера правого желудочка, при ЭПА на СКФ – параметры толщины задней стенки левого желудочка сердца и размеров правого желудочка, при ВШГ на СКФ и ИПН – соответственно диффузионная способность легких и соотношение легочного к периферическому сосудистому сопротивлению, при КГВ на СКФ – фракция выброса крови левым желудочком.

С учетом представленных данных выполнен дополнительный статистический анализ. Критерий Макнемара-Фишера показывает более частое вовлечение почек в патологический процесс при УПА, а ИПН у больных с НВВ в 3,8 раза больший по сравнению с остальными обследованными в этой группе. Кроме того, показатель ИПА у пациентов с ВШГ больший в 3,3 раза в случаях дебюта болезни во взрослом возрасте по сравнению с трансформированным вариантом заболевания из ювенильного.

Патология почек при ААТ мало зависит от нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов. В свою очередь, уровень ревматоидного фактора в крови больных УПА влияет на ИПН, при МПА и ВШГ – на СКФ. При МПА СКФ также связана с концентрацией С-реактивного протеина и антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (нДНК), а ИПН – с содержанием туморонекротического фактора а, при ГПА, ВШГ и КГВ на параметры ИПН соответственно оказывают достоверное воздействие показатели в крови циркулирующих иммунных комплексов, IgA и антител к кардиолипину, что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ.

По данным корреляционного анализа ИПН при УПА прямо соотносится с уровнем ревматоидного фактора, при МПА – с содержанием фактора некроза опухоли а, при КГВ – со значениями антител к кардиолипину. СКФ у больных ЭПА имеет обратные корреляционные связи с показателем фибронектинемии, а при КГВ – фибриногенемии. Содержание С-реактивного протеина у больных МПА с поражением почек достоверно (на 44%) выше, чем в остальных наблюдениях, IgM при УПА на 19%, а у больных ВШГ на 11% концентра-

ция эндотелина-1, на 7% нитритов, на 15% индекса агрегации эритроцитов, на 43% индекса агрегации тромбоцитов при уменьшении на 14% концентрации простаглицлинемии, что отражено на рис. 5 и 6.

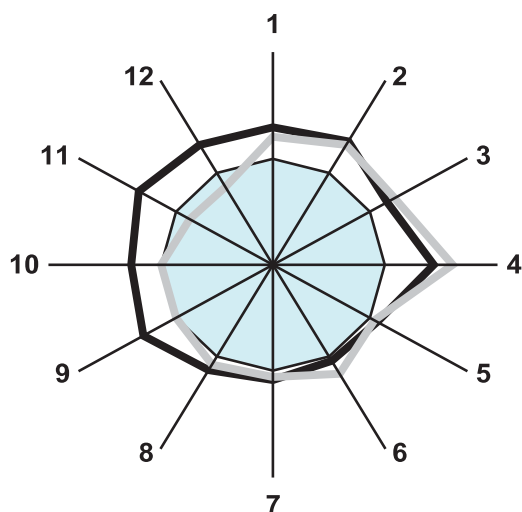


Рис. 5. Отличия показателей в крови иммунновоспалительных белков и антител при МПА (темная кривая) и УПА (светлая кривая) с нефропатией и без поражения почек (приняты за 100%).

Примечание: 1 – С-реактивный протеин, 2 – фибриноген, 3 – фибронектин, 4 –  $\beta^2$ -микроглобулин, 5 – IgG, 6 – IgM, 7 – циркулирующие иммунные комплексы, 8 – туморонекротический фактор  $\alpha$ , 9 – интерлейкин-1b, 10 – ревматоидный фактор, 11 – антитела к нДНК, 12 – антитела к кардиолипину.

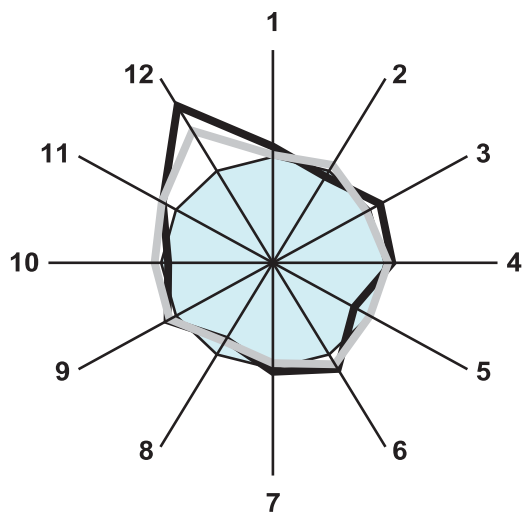


Рис. 6. Отличия показателей реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов при КГВ (темная кривая) и ВШГ (светлая кривая) с нефропатией и без поражения почек (приняты за 100%).

Примечание: 1 – поверхностное натяжение, 2 – объемная вязкость, 3 – поверхностная вязкость, 4 – поверхностная упругость, 5 – релаксация, 6 – эндотелин-1, 7 – тромбоксан-A2, 8 – простаглицлин, 9 – нитриты, 10 – циклический гуанозинмонофосфат, 11 – индекс агрегации эритроцитов, 12 – индекс агрегации тромбоцитов.

У больных КГВ с патологией почек на 14% оказались большими параметры индекса агрегации эритроцитов и в 2,1 раза агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без нефропатии.

С учетом выполненной статистической обработки полученных результатов исследований сделаны заключения, имеющие определенную практическую значимость:

- 1) факторами риска тяжелого течения нефропатии при УПА являются мужской пол и носительство HBV, а при ВШГ – дебют болезни во взрослом возрасте;
- 2) прогнознегативными факторами в отношении течения почечной патологии у больных УПА считаются показатели IgM > 3 ммоль/л (>M+SD таких больных), при МПА – С-реактивного протеина > 18 мг/л, эндотелина-1 > 9 пг/мл и простаглицлина < 18 нг/мл;
- 3) при иммунокомплексных СВ (ВШГ, КГВ) неблагоприятными факторами являются высокие показатели эритроцитарно-тромбоцитарного звена реологических свойств крови – индекса агрегации эритроцитов > 1,8 о.е. и индекса агрегации тромбоцитов > 55%.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, поражение почек наблюдается у 52% от числа больных ЭРП, у 62% ААТ и УПА, у 64% ГПА, у 67% МПА и ВШГ, у 68% КГВ, что зависит от пола и возраста пациентов, длительности заболевания, степени активности патологического процесса, поражения сердца и легких, интегральной тяжести экстраренальных признаков болезни, носительства HBV при УПА, причем, наиболее благоприятным по течению является гломерулонефрит при ВШГ, а темпы прогрессирования нефропатии связаны с характером нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Бекетова Т. В. Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова // Тер. арх. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 94-98.
2. Дядык А. И. Системные васкулиты в современной клинической практике / А. И. Дядык, Л. С. Холопов, С. Р. Зборовский [и др.]. – Донецк: Издатель Заславский, 2013. – 248 с.
3. Шилкина Н. П. Системные васкулиты: этапы диагностики / Н. П. Шилкина, И. В. Дряженкова // Тер. арх. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 39-42.
4. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Cattran, D. C. Kluth // Kidney Int. – 2014. – Vol. 85, N. 5. – P. 1039-1048.
5. Fumeaux D. Renal disease in ANCA-associated vasculitis / D. Fumeaux, S. de Seigneux, C. Chizzolini, P. Y. Martin // Rev. Med. Suisse. – 2014. – Vol. 10. – N. – 419. – P. 493-497.



6. *Galesic K.* Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* – 2013. – Vol. – 2. – N. – 1. – P. 6-19.
7. *Maixnerova D.* Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011 / D. Maixnerova, E. Jancova, J. Skibova [et al.] // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 23. – N. 4. – P. 133-138.
8. *Mohammad A. J.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A. J. Mohammad, L. T. Jacobsson, K. W. Westman, G. Sturfelt G // *Rheumatology.* – 2012. – Vol. 48. – N. 12. – P. 1560-1565.
9. *Moran S.* Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Moran, M. A. Little // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26. – N 1. – P. 37-41.
10. *Pillebout E.* Henoch-Sch nlein purpura in the adult / E. Pillebout, J. Verine // *Rev. Med. Interne.* – 2014. – Vol. 19. – N. 3. – P. 235-239.
11. *Pohl M.* Henoch-Sch nlein purpura nephritis / M. Pohl // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 15. – N 4. – P. 132-136.
12. *Poterucha T. J.* Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Sch nlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic / T. J. Poterucha, D. A. Wetter, L. E. Gibson [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P. 420-424.
13. *Seck S. M.* Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis / S. M. Seck, B. Dussol, P. Brunet, S. Burtey // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* – 2012. – Vol. 23. – N. 2. – P. 301-305.
14. *Sinico R. A.* Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis / R. A. Sinico, L. Di Toma, A. Radice // *Autoimmun. Rev.* – 2013. – Vol. 12. – N. 4. – P. 477-482.
15. *Sugiyama K.* Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan / K. Sugiyama, K. E. Sada, M. Kurosawa [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 17. – N. 1. – P. 51-58.
16. *Wang Q.* Predicting mortality in microscopic polyangiitis with renal involvement: a survival analysis based on 64 patients / Q. Wang, S. Mou, W. Xu, C. Qi // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35. – N. 1. – P. 82-87.

Надійшла до редакції 15.01.2015  
Прийнята до друку 03.02.2015