

DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 53

УДК 616.61-002: 616.61-072.72] -616.72-002.772

Приткова Г.В.

МЕТАБОЛІЗМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ 6 ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Запорізький державний медичний університет

Величезна увага до проблеми ранніх ревматоїдних артритів (рРА) обумовлена їх соціально-економічною значущістю. Ураження нирок при РА зустрічається з частотою від 36 до 73%, а також є клінічно вагомим, так як при цьому стає важчим перебіг основного захворювання і збільшується смертність. Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок змін метаболізму інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та порушення функціонального стану нирок в дебюті ревматоїдного артриту. Матеріал і методи дослідження. У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років із рРА. Вік пацієнтів в середньому склав $50,71 \pm 2,25$ років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження склала $9,21 \pm 0,43$ місяців. Результати. Відзначено збільшення показника мікроальбумінурії на 154,57% при елевації значень ІЛ-6 вище 50 перцентилля. Також зростали і значення мікроглобулінурії на 207,14% у пацієнтів підгрупи зі значеннями ІЛ-6 вище 50 перцентилля щодо пацієнтів нижче 50 перцентилля. Індекс клубочкової проникності, що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковом ультрафільтраті, збільшився на 87,93% паралельно зростанню прозапального маркера ІЛ-6 у пацієнтів підгрупи вище 50 перцентилля щодо пацієнтів із низькими значеннями ІЛ-6. Прогресивно зі збільшенням значень ІЛ-6 відбувалося падіння функціонального ниркового резерву на 69,42% між підгрупами нижче і вище 50 перцентилля. Висновки. Елевація проіфламаторного цитокіна ІЛ-6 асоційована зі зміною ключових маркерів ниркової функції, відображаючи наявність прямого зв'язку між ступенем активності запального процесу при РА і ступенем ренальної дисфункції при прогресуванні захворювання.

Ключові слова: інтерлейкін-6, мікроальбумінурія, ранній ревматоїдний артрит.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб №3 ЗДМУ «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 01154003876.

Актуальність

Серед хронічних аутоімунних захворювань кістково-м'язової системи одним із найбільш поширених і, безсумнівно, значимих є ревматоїдний артрит (РА). На початок ХХІ століття поширеність РА в різних країнах світу становить від 0,22% до 0,9%, в середньому 0,5% і зустрічається в 20-50 випадках на 100000 чоловік в рік, переважно у жінок старше 40 років [1]. Величезна увага до проблеми ранніх ревматоїдних артритів (рРА) обумовлена їх соціально-економічною значимістю. Відомо, що в цілому ревматичні захворювання займають одне з провідних місць за ступенем негативного впливу на сучасне суспільство, в той же час зростання поширеності ревматичних захворювань спостерігається у всіх країнах світу. Згідно з результатами міжнародних епідеміологічних досліджень когорт пацієнтів із раннім запальним артритом, поширеність даної патології серед усього дорослого населення становить 115-271 випадок на 100000 осіб [2].

Ревматоїдний артрит – аутоімунне ревматичне захворювання невідомої етіології, яке характеризується хронічним ерозивним артритом (синовітом) і системним ураженням внутрішніх органів. В основі патогенезу РА лежать два тісно взаємопов'язані процеси: антиген-специфічна активація CD4+ Т-лімфоцитів по Th1-типу, що характеризується синтезом інтерлейкіну 2 (ІЛ 2), інтерферону γ (ІФН γ), ІЛ 6 та ІЛ 17, а також виникненням дисбалансу між гіперпродукцією прозапальних і протизапальних цитокінів із перева-

жанням синтезу перших над другими [3]. При РА в синовіальній мембрані значно збільшується кількість активованих В- і Т-лімфоцитів, опасистих клітин, макрофагів, залучених в процеси неоваскуляризації і лімфоангіогенезу. Хронізація запалення досягається за рахунок наростання кількості активованих в процесі хрящової і кісткової деструкції тканинних фібробластів, хондроцитів і остеокластів. Здійснення активації ефektorних клітин, що беруть участь у розвитку аутоімунного запального процесу при РА, неможливе без впливу широкого спектру цитокінів [4].

При РА головним місцем синтезу як основних прозапальних, так і деяких протизапальних цитокінів є синовіальна тканина, водночас їх концентрація зростає і в синовіальній рідині. Головними їх продуцентами є макрофаги, фібробласти і Т-клітини [5]. Зв'язування цитокінів із рецептором через ряд проміжних стадій призводить до активації транскрипції виділених генів. Основними сімействами факторів транскрипції є AP-1 (c-fos, c-jun), ядерний фактор «капа-бі»(NFkB), мітоген-активована протеїнкіназа p38, а також переносники сигналу і активатори транскрипції (signal transducers and activators of transcription – STAT). Субодиниці p50 і p65 сімейства NFkB визначалися при РА як в макрофагах синовіальної оболонки, так і в ендотеліальних клітинах [6].

Функціонування цитокінової мережі при РА визначається складними взаємодіями між двома її ланками: прозапальною і протизапальною. В якості основних прозапальних цитокінів, що приймають участь в патогенезі захворювання, слід

виділити ФНП-а, ІЛ 6 і 1, що відповідають за прогресування тканинного ушкодження, а також відіграють ключову роль в розвитку системних проявів при РА. TGF β , ІЛ 10, 4, 1РА мають виражені протизапальні властивості і здатні сповільнювати суглобову деструкцію. Вивчення молекулярних основ патогенезу РА у взаємозв'язку з його різноманітною клінічною картиною, дослідження можливих шляхів взаємодії факторів внутрішнього і зовнішнього середовища – всі ці напрями вивчення РА надзвичайно важливі як для фундаментальної науки, так і для практичної охорони здоров'я.

Ураження нирок при РА зустрічається з високою частотою від 36 до 73% [7], а також є клінічно значущим, так як при цьому стає важчим перебіг основного захворювання і збільшується смертність. Найбільш виражений взаємозв'язок між пошкодженням нирок був виявлений за рентгенологічною стадією РА, частотою і тривалістю прийому НПЗЗ, рівнем артеріального тиску у пацієнтів. Виразність тубулоінтерстиціальної дисфункції та в цілому пошкодження нирок має певний взаємозв'язок із прогресуванням кісткових змін, наростанням функціонального класу РА, тривалістю прийому нестероїдних протизапальних засобів і базисної терапії, наявністю системних проявів, тобто з особливостями перебігу захворювання, а не з його тривалістю як такою і з віком хворих [8].

Незважаючи на велику кількість потенційних причин ураження нирок у пацієнтів із РА, дані щодо поширеності ниркових порушень при РА мізерні. Karstila K. зі співавт. [9] оцінили частоту порушень в клінічних показниках функції нирок у вибірці зі 103 пацієнтів із РА: у 9% спостерігалася ізольована гематурія, у 5% ізольована протеїнурія (ПУ), у 1% гематурія в поєднанні з ПУ та у 3% ізольована ниркова недостатність (креатинін сироватки > 100 ммоль / л у жінок і > 115 ммоль / л у чоловіків). Проте один тільки креатинін сироватки є недостатнім маркером ниркової дисфункції, особливо у пацієнтів із втратою м'язової маси, яка часто асоціюється із РА.

Отже, важливим підходом до терапії РА, що дозволяє змінити результат хвороби і запобігти розвитку ускладнень, в тому числі ниркової дисфункції, є придушення клініко-гуморальної активності захворювання і як наслідок – зниження продукції сироваткових білків-попередників. У зв'язку із цим актуальним є питання своєчасної діагностики розвитку нефропатії при рРА, зокрема представляє особливий інтерес в цьому плані інтерлейкін 6, що, на думку багатьох дослідників, прямо корелює із ступенем активності запального процесу і прогресуванням суглобового ушкодження, і, як результат, із розвитком ниркової дисфункції.

Мета дослідження

Вивчити взаємозв'язок змін метаболізму інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та порушення функціонального стану нирок в дебюті ревматоїдного артриту.

Матеріали і методи дослідження

У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років, з раннім РА (тривалістю симптомів захворювання не більше 12 місяців). Вік пацієнтів в середньому склав 50,71 \pm 2,25 років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження склала 9,21 \pm 0,43 місяців. Супутньої патології, потенційно здатної вплинути на досліджувані параметри (включаючи артеріальну гіпертензію), не було.

Більшість хворих мали серопозитивний варіант захворювання (за ревматоїдним фактором, або за АСРА), клінічна активність процесу відповідно до категоризації індексу DAS28 відносилася до «високої» активності, з помірним порушенням функціонального статусу за даними опитувальника HAQ.

На момент включення 24 пацієнта в якості терапії регулярно отримували нестероїдні протизапальні препарати, інші пацієнти – глюкокортикоїди.

Всім пацієнтам проводилися традиційні загальноклінічні (включаючи лейкоцитарну формулу і ШОЕ) і біохімічні аналізи крові, визначався гострофазовий реактант (С-реактивний протеїн (СРП)).

Також визначали рівень ІЛ-6 (ІЛ-6 Systems, Minneapolis, MN, USA). Рівень екскреції альбуміну і β 2-мікроглобуліну з сечею досліджували імуноферментним методом, використовуючи набори фірми ORGenTec GmbH, (Німеччина) згідно з інструкцією. Виразність альбумінурії (АУ) реєстрували з урахуванням статі за шкалою: норма: <17 мг / г креатиніну для чоловіків; <25 мг / г креатиніну для жінок; мікроальбумінурія (МАУ): 17-250 мг / г креатиніну для чоловіків; 25-355 мг / г креатиніну для жінок; протеїнурія: > 250 мг / г креатиніну для чоловіків; > 355 мг / г креатиніну для жінок.

Також розраховували співвідношення альбумін-креатинін (А/К, Microalb/Creat) ранкової порції сечі та індекс клубочкової проникності (ІКП), що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковому ультрафільтраті, за формулою: ІКП= $P \times V / \text{ШКФ}$, де P – концентрація альбуміну, що екскретується з сечею (мг / л); V – хвилинний діурез (мл / хв). Концентрацію креатиніну в сироватці крові і сечі визначали уніфікованим методом з використанням кольорової реакції Jaffe (метод Porper).

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Coocroft-Gault.

В якості контрольної групи обстежили 20 практично здорових осіб із близькими гендерними характеристиками та віком з основною групою (48,33 \pm 2,74, 15 жінок).

Дані представляли у вигляді: середнє значення \pm стандартна помилка середньої величини. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу варіант, виражених у кількісній шкалі,

застосовували критерій Shapiro-Wilk. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи (U-критерій Манн-Уїтні для 2-х незв'язаних вибірок). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості з поправкою Йейтса. Оцінку достовірності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та

ступенів свободи).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ми проаналізували динаміку мікроальбумінурії (МАУ) у пацієнтів з рРА по медіані показника ІЛ-6 (50 перцентиль склав 287,67, округлено 290 пг / мл) (табл. 1).

Таблиця 1
Динаміка показників, що характеризують функціональний стан нирок, у хворих з рРА в залежності від рівня активності інтерлейкіну-6

Показники	Інтерлейкін-6		Величина різниці, %
	Менше 50 перцентилля	Більше 50 перцентилля	
Мікроальбумінурія (МАУ), мкг/мл	49,28±11,15 (27,41-71,14)	125,45±32,32 (62,11-188,8)	154,57%
Мікроглобулінурія (МГУ), пг/мл	0,28±0,06 (0,16-0,4)	0,86±0,07 (0,72-1)	207,14%
ІКП (індекс клубочкової проникності), мг/л	0,58±0,1 (0,37-0,78)	1,09±0,26 (0,58-1,61)	87,93%
ФНР (функціональний нирковий резерв), %	8,96±1,02 (6,95-10,97)	2,74±1,42 (-0,03-5,52)	-69,42%

Примітка: * - статистична значимість відмінностей між групами $p < 0,05$.

Відзначено збільшення показника МАУ на 154,57% при елевації значень ІЛ-6 вище 50 перцентилля. Також зростали і значення мікроглобулінурії на 207,14% у пацієнтів підгрупи зі значеннями ІЛ-6 вище 50 перцентилля щодо пацієнтів нижче 50 перцентилля, демонструючи більш виражений ступінь ренальної дисфункції у пацієнтів з переважно високими значеннями проінфламаторного маркера ІЛ-6.

Індекс клубочкової проникності, що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковому ультрафільтраті, збільшився на 87,93% паралельно зростанню прозапального маркера ІЛ-6 у пацієнтів підгрупи вище 50 перцентилля

щодо пацієнтів з низькими значеннями ІЛ-6.

Прогресивно зі збільшенням значень ІЛ-6 відбувалося падіння функціонального ниркового резерву на 69,42% між підгрупами нижче і вище 50 перцентилля (з 8,96±1,02 до 2,74±1,42%). ФНР відображає збільшення швидкості клубочкової фільтрації у відповідь на різні стимулятори і визначає прогноз для пацієнта щодо розвитку ренальної дисфункції.

Далі, ми провели кореляційний аналіз за Спірменом для оцінки взаємозв'язку між маркерами ниркової дисфункції та інфламаторним медіатором ІЛ-6. Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2
Кореляційна матриця досліджуваних показників

		Інтерлейкін-6, пг/мл	МАУ	МГУ	Microalb/Creat	ІКП
Інтерлейкін-6, пг/мл	Коефіцієнт кореляції	1	0,480**	0,884**	0,502**	0,484**
	Знач. (двостороння)		0,004	<0,001	0,002	0,003
МАУ	Коефіцієнт кореляції	0,480**	1	0,377*	0,837**	0,778**
	Знач. (двостороння)	0,004		0,026	<0,001	<0,001
МГУ	Коефіцієнт кореляції	0,884**	0,377*	1	0,426*	0,396*
	Знач. (двостороння)	<0,001	0,026		0,011	0,019
Microalb/Creat	Коефіцієнт кореляції	0,502**	0,837**	0,426*	1	0,944**
	Знач. (двостороння)	0,002	<0,001	0,011		<0,001
ІКП	Коефіцієнт кореляції	0,484**	0,778**	0,396*	0,944**	1
	Знач. (двостороння)	0,003	<0,001	0,019	<0,001	

Виявлений статистично достовірний позитивний кореляційний слабкий зв'язок між ІЛ-6 і МАУ

(0,480), ІЛ-6 і Microalb / Creat (0,502), а також ІЛ-6 і ІКП (0,484). Високого ступеня сильний коре-

ляційний зв'язок зі знаком плюс був характерний для ІЛ-6 і МГУ (0,884), будучи найбільш статистично значущим. Це свідчить про те, що елевація проіфламаторного цитокіну ІЛ-6 асоційована зі зміною ключових маркерів ниркової функції, відображаючи наявність прямого зв'язку між ступенем активності запального процесу при РА і ступенем ренальної дисфункції при прогресуванні захворювання.

Статистично достовірний позитивний кореляційний слабкий зв'язок визначений між МАУ і ІЛ-6 (0,480), МГУ (0,377). Позитивний кореляційний високого ступеня зв'язок характерний для МАУ і Microalb / Creat (0,837), ІКП (0,778), перебуваючи в межах статистичної значущості.

МГУ мала слабкий позитивний статистично достовірний кореляційний зв'язок з трьома показниками: МАУ, Microalb / Creat та ІКП, а з ІЛ-6 сила зв'язку була набагато вище – 0,884 (висока).

Значення відношення Microalb / Creat були пов'язані позитивним слабким статистично достовірним кореляційним зв'язком з ІЛ-6 (0,502) і МГУ (0,426). Також відзначений високий ступінь зв'язку між Microalb / Creat і МАУ (0,837), і дуже високий ступінь зв'язку між Microalb / Creat та ІКП (0,944), будучи статистично достовірним.

ІКП за результатами проведеного нами кореляційного аналізу мав слабкий позитивний статистично значимий зв'язок з ІЛ-6 (0,484) і МГУ (0,396). Високого ступеня кореляційний зв'язок виявлено між ІКП і МАУ (0,778), дуже високого ступеня – ІКП і Microalb / Creat (0,944), також перебуваючи в межах статистично значущих показників.

Таким чином, найбільш статистично значущий сильний позитивний кореляційний зв'язок був характерний для ІЛ-6 і МГУ; МАУ і Microalb / Creat; МАУ та ІКП; Microalb / Creat та ІКП; що відображає ступінь тяжкості порушення основних показників ренальної функції в умовах активного запального процесу при РА.

Результати та їх обговорення

Однією з основних ознак ревматоїдного артриту є експансія фібробластоподібних синовіоцитів. Аномальна проліферація цих клітин і їх резистентність до апоптозу обумовлені присутністю в ревматоїдних суглобах прозапальних цитокінів і ростових факторів. Цитокіновий каскад грає центральну роль в подіях, що регулюють диференціювання і клітинну смерть. Синовіальна гіперплазія, як ознака захворювання, асоційована з підвищеним рівнем цитокінів, який також характерний для РА. Сучасні дані про механізми апоптозу при РА свідчать про те, що молекули TNF-сімейства та інші цитокіни та їх рецептори, про- і антиапоптозний шлях, клітинні типи і процеси, що залежать від апоптозу (пов'язані з індукцією толерантності, придушенням запалення і пошкодженням ДНК), грають фундаментальну роль в патогенезі РА. Молекулярні дефекти апоптозу на різних рівнях в клітинах синовіальних

тканин призводять до гіперпроліферації або гіперапоптозу. Знання механізмів порушення апоптозу при РА допомагає ідентифікувати молекули-мішені і клітини-мішені для доставки в них хімічних або біологічних реагентів і модифікації цих порушень при цілеспрямованій терапії [10].

ІЛ-6 – один з білків міжклітинної взаємодії (цитокінів), що секретується при запаленні. Він має різноманітний і дуже істотний вплив на багато органів і систем організму: кров, печінку, імунну та ендокринну системи, а також на обмін речовин. Зокрема, ІЛ-6 діє як потужний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за принципом негативного зворотного зв'язку. ІЛ-6 значною мірою стимулює секрецію соматотропного гормону, пригнічує секрецію тиреотропного гормону і знижує концентрацію ліпідів в крові. Крім того, секреція ІЛ-6 посилюється під впливом стресу і регулюється катехоламінами за принципом позитивного зворотного зв'язку. Введення ІЛ-6 викликає лихоманку, анорексію і слабкість. Підвищення рівня ІЛ-6 в крові спостерігається при синдромі відміни кортикостероїдів, а також при важких запальних процесах, інфекціях, травмах. Крім того, вміст ІЛ-6 в крові підвищується при захворюваннях з вираженим запальним компонентом, таких, як РА. Естрогени і андрогени пригнічують дію ІЛ-6; він грає центральну роль в патогенезі остеопорозу з підвищеною резорбцією кісткової тканини. Гіперпродукція ІЛ-6 може сприяти розвитку захворювань в період старіння і при хронічному стресі. При запаленні послідовно секретуються такі цитокіни, як фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-а), інтерлейкін-1 і ІЛ-6 [11]. Потім ІЛ-6 починає пригнічувати секрецію ФНП-а та ІЛ-1, активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залонону систему, що сприяє регуляції запального процесу. У цьому сенсі ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін. Він виробляється не тільки клітинами імунної системи і допоміжними клітинами, що володіють імунною функцією (моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, ендотеліоцитами, астроцитами і клітинами мікроглії), але також багатьма клітинами, які не мають прямого відношення до імунної системи (остеобластами, клітинами строми кісткового мозку, кератиноцитами, синовіальними клітинами, хондроцитами) [12].

Прогресування симптоматики і тяжкість запалення при ревматоїдному артриті пов'язані одночасно з продукуванням протизапальних цитокінів і порушенням регуляції протизапальних цитокінів. Незважаючи на доступність ряду біологічних агентів з різними механізмами дії для лікування пацієнтів із РА, залишається значною частка пацієнтів, що недостатньо або не повністю реагують на лікування. В останні роки значно розширено перелік про- і протизапальних цито-

кінів, які, як виявилось, в різній мірі залучені в патогенез РА. У деяких випадках докази, отримані при дослідженні на тваринних моделях і за участю пацієнтів із РА, узгоджуються з поточними досягненнями в розробці специфічної терапії. В інших випадках відзначені суперечливі результати і брак даних. Виходячи з цього, вкрай необхідним є подальше вивчення нових медіаторів, що беруть участь в патогенезі РА, з метою виявлення нових цільових методів лікування пацієнтів з цим захворюванням [13].

При вивченні вмісту мікропротеїну і ферментів сечі у пацієнтів із РА без супутніх захворювань нирок в дослідженні групи авторів виявлено, що рівні альбуміну, альфа-1-мікроглобуліну і гама-глутаматтранспептидази сечі статистично значимо відрізняються від їх рівнів у осіб контрольної групи без РА, порівнянної за віком та статтю [14]. Підвищення сечової екскреції альбуміну виявлено у 38 (76%) пацієнтів із РА, маркерів канальцевої дисфункції – у 43 (86%) пацієнтів. Це свідчить про наявність і клубочкового, і канальцевого пошкодження у пацієнтів із РА.

В цьому ж дослідженні при аналізі вираженості тубулоінтерстиціальних розладів в залежності від ступеню альбумінурії виявлено, що навіть у пацієнтів із нормоальбумінурією статистично значимо підвищений рівень альфа-1-мікроглобуліну порівняно зі здоровими особами, що свідчить про наявність ураження канальців навіть на такій ранній стадії. У міру збільшення ступеня альбумінурії відбувається подальше підвищення рівня альфа-1-мікроглобуліну, відзначається статистично значуще підвищення ферменту щіткової облямівки епітелію канальців нирок – гама-глутаматтранспептидази, що свідчить про прогресування тубулоінтерстиціальних розладів. При появі макроальбумінурії (протеїнурії), що говорить про виражені зміни в клубочковому апараті, відзначається статистично достовірне підвищення і цитоплазматичних ферментів епітелію канальців – лактатдегідрогенази. Це свідчить про важке ураження канальцевого епітелію, аж до некрозу клітин.

При вивченні особливостей ушкодження нирок в залежності від тривалості основного захворювання виявлено, що у пацієнтів, які страждають РА тривалістю до одного року, вміст мікропротеїну і ферментів сечі не відрізняється від їх вмісту у осіб контрольної групи. При тривалості захворювання від 1 року до 5 років відзначається підвищення тільки рівня альфа-1-мікроглобуліну. При тривалості захворювання РА від 5 до 10 років відзначене подальше наростання рівня альфа-1-мікроглобуліну, з'являється мікроальбумінурія і значимо наростає сечова екскреція гама-глутаматтранспептидази. При аналізі особливостей канальцевого і клубочкового пошкодження в залежності від рентгенологічної стадії, функціонального класу РА, виявлені аналогічні тенденції [15].

В дослідженні Постнікової Г.А. (2005) для ви-

вчення частоти і характеру уражень нирок при РА було обстежено 757 хворих РА, частота виявленого патологічного сечового синдрому складала 59,7% (452 хворих), що відповідає літературним даним [16]. В дослідження включалися хворі тільки зі збереженою функцією нирок. Слід зазначити, що у хворих з легкими формами РА зміни в аналізах сечі були відсутні. Частота гломерулонефриту серед інших нефропатій в існуючих дослідженнях складала 31%. Сечовий синдром був представлений в основному незначною протеїнурією і/або мікрогематурією, тільки у однієї хворої розвинувся нефротичний синдром, який мав ятрогенну етіологію: він виник на тлі прийому купренілу. У решти хворих такого чіткого зв'язку з лікарською терапією виявити вдалося. Хворі, у яких патологія нирок визначалася як гломерулонефрит, мали самий молодий вік ($42,4 \pm 9,8$ років) і найменшу тривалість РА ($3,9 \pm 4,0$ років). У декількох хворих нефропатія з'явилася на першому році РА. Більшість мали швидкопрогресуючий перебіг і важкі форми РА з II-III ступенем активності. Всі хворі крім гломерулонефриту мали інші системні прояви імунного запалення, такі, як ревматоїдні вузлики, епісклерит, лімфоаденопатія, шкірний васкуліт, гарячка. У 67% хворих із гломерулонефритом виявлена артеріальна гіпертензія, причому у більшості з них підвищення артеріального тиску зафіксовано в дебюті РА до початку терапії. З лабораторних даних слід відзначити, в першу чергу, високий рівень ревматоїдного фактору в сироватці крові – майже в 3 рази вище, ніж у хворих з іншими нефропатіями, а також підвищення рівня Ig G і Ig A в сироватці крові. Це свідчить про високу активність і тяжкість імунопатологічних реакцій в даній групі хворих, наслідком яких є розвиток гломерулонефриту. Частота амілоїдозу в цьому дослідженні серед інших нефропатій складала 18%, всі хворі мали нефротичний синдром. Група з хронічним інтерстиціальним нефритом виявилася найбільш численною і складала майже третину (31%) серед обстежених хворих РА і половину (51%) всіх варіантів нефропатій, що узгоджується з даними інших авторів. Звертало на себе увагу зниження концентраційної функції нирок: низька питома вага сечі, схильність до поліурії, ніктурії; сечовий осад бідний. Тривалість РА у всіх хворих із хронічним інтерстиціальним нефритом була значною: від 8 до 26 років (в середньому $12,8 \pm 5,0$), у всіх випадках була середня тяжкість і повільно прогресуючий перебіг РА. Тривалість регулярного прийому протизапальних засобів дорівнювала стажу РА, у 1/3 хворих це було єдиним засобом лікування, що є підтвердженням ятрогенної етіології хронічного інтерстиціального нефриту.

Висновки

1. Ключові маркери ренальної дисфункції: мікроальбумінурія, мікроглобулінурія та індекс клубочкової проникності збільшувалися прогресу-

сивно при елевації значень ІЛ-6 вище 50 перцентилія відносно пацієнтів із низькими значеннями ІЛ-6, а функціональний нирковий резерв, навпаки, зменшувався.

2. Шляхом проведення кореляційного аналізу отриманих даних було виявлено, що найбільший статистично значущий сильний позитивний кореляційний зв'язок характерний для наступних показників: ІЛ-6 і МГУ; МАУ і Microalb / Creat; МАУ та ІКП; Microalb / Creat та ІКП; що відображає ступінь тяжкості порушення основних показників ренальної функції в умовах активного запального процесу при РА.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним уявляється оцінка динаміки маркерів ренальної функції в залежності від виразності нормалізації імунологічного дисбалансу та модуляції метаболізму саме ІЛ-6.

Література

1. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec; 24(6): 733-45.
2. Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun 14; 7(7): 381-90.
3. Huang TL, Mu N, Gu JT, Shu Z, Zhang K, Zhao JK, et al. DDR2-CYR61-MMP1 Signaling Pathway Promotes Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Through Regulating Migration and Invasion of Fibroblast-Like Synoviocytes. *J Bone Miner Res.* 2019 Apr; 34(4): 779-80. doi: 10.1002/jbmr.3688
4. Fabre S, Guisset C, Tatem L, Dossat N, Dupuy AM, Cohen JD, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2009; 155(3): 395-402.
5. Liu L, Zuo Y, Xu Y, Zhang Z, Li Y, Pang J. MiR-613 inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by direct down-regulation of DKK1.

6. Wang L, Wang N, Zhao Q, Zhang B, Ding Y. Pectolinarin inhibits proliferation, induces apoptosis, and suppresses inflammation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by inactivating the phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B pathway. *J Cell Biochem.* 2019 Apr 24. doi: 10.1002/jcb.28784
7. Mo N, Lai R, Luo S, Xie J, Wang X, Liu L, et al. A Transmembrane Polymorphism of Fcγ Receptor IIb Is Associated with Kidney Deficiency Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 3214657.
8. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2016 Oct; 45(5): 432-3. doi: 10.3109/03009742.2016.1143966
9. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(12): 2089-95.
10. Ding Y, Zhao Q, Wang L. Pro-apoptotic and anti-inflammatory effects of araloside A on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Chem Biol Interact.* 2019 Apr 18; 306: 131-7. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.025
11. Ding Y, Zhao Q, Wang L. Pro-apoptotic and anti-inflammatory effects of araloside A on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Chem Biol Interact.* 2019 Apr 18; 306: 131-7. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.025
12. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 2019 Apr 16; 50(4): 1007-23. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
13. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatology.* 2017; 1: 3.
14. Rebrov AP, Tyapkyna MA, Voloshynova EV. Subklynycheskoe porazhenye pochek u patsyentov s revmatoydnyy artrytom [Subclinical kidney damage in patients with rheumatoid arthritis]. *Lechashchyy vrach.* 2012; 4: 40-2. (Russian)
15. Sarkysova, YA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Revmatoydnyy artryt kak osnovnaya prychna razvytyya AA-amyloidoza [Rheumatoid arthritis as the main cause of the development of AA-amyloidosis]. *Klynycheskaya gerontologiya.* 2009; 2: 14-20. (Russian)
16. Postnykova GA. Klynycheskiye osobennosti nefropaty u sostoyaniye vnutrypochechnoy gemodynamiky u bolnykh revmatoydnyy artrytom [Clinical features of nephropathy and the state of intrarenal hemodynamics in patients with rheumatoid arthritis]: Abstr. PhD. (Med.). M; 2005. 183 p. (Russian)

Реферат

МЕТАБОЛИЗМ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
Прыткова А.В.

Ключевые слова: интерлейкин-6, микроальбинурия, ранний ревматоидный артрит.

Огромное внимание к проблеме ранних ревматоидных артритов (рРА) обусловлено их социально-экономической значимостью. Поражение почек при РА встречается с высокой частотой от 36 до 73%, а также является клинически весомым, так как при этом становится тяжелее течение основного заболевания и увеличивается смертность. Цель исследования: изучить взаимосвязь изменений метаболизма интерлейкина-6 (ИЛ-6) и нарушения функционального состояния почек в дебюте ревматоидного артрита. Материал и методы исследования. В данное исследование были включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с рРА. Возраст пациентов в среднем составил 50,71±2,25 года (от 18 до 76 лет), 80% женщин, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила 9,21±0,43 месяца. Результаты. Отмечено увеличение показателя микроальбинурии на 154,57% при элевации значений ИЛ-6 выше 50 перцентиля. Также возрастали и значения микроглобулинурии на 207,14% у пациентов подгруппы со значениями ИЛ-6 выше 50 перцентиля относительно пациентов ниже 50 перцентиля. Индекс клубочковой проницаемости, отражающий среднюю концентрацию альбуминов в клубочковом ультрафильтрате, увеличился на 87,93% параллельно росту провоспалительного маркера ИЛ-6 у пациентов подгруппы выше 50 перцентиля относительно пациентов с низкими значениями ИЛ-6. Прогрессивно с ростом значений ИЛ-6 происходило падение функционального почечного резерва на 69,42% между подгруппами ниже и выше 50 перцентиля. Выводы. Элевация проинфламаторного цитокина ИЛ-6 ассоциирована с изменением ключевых маркеров почечной функции, отображая наличие прямой связи между степенью активности воспалительного процесса при РА и степенью ренальной дисфункцией при прогрессировании заболевания.

Summary

INTERLEUKIN 6 METABOLISM AND FUNCTIONAL KIDNEY STATUS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Prytkova A.V.

Key words: interleukin-6, microalbuminuria, early rheumatoid arthritis.

Much attention paid to the problem of early rheumatoid arthritis (eRA) is due to its socio-economic significance. Kidney damage in RA occurs is reported as highly prevalent ranging from 36 to 73% and of great clinical significance, since it contributes much to the course of the underlying disease and increases mortality. The aim of the study was to evaluate the interrelation between interleukin-6 metabolism (IL-6) and impaired kidneys functional status at the debut of rheumatoid arthritis. Material and methods. This study included 35 patients aged over 18 with eRA. The average age of patients was 50.71 ± 2.25 years (from 18 to 76 years), there were 80% of women; the average duration of the disease at the time of the initial examination was 9.21 ± 0.43 months. Results. The index of microalbuminuria was found to increase by 154.57% with an elevation of IL-6 values above 50 percentile. Also, microglobulinuria values increased by 207.14% in patients of the subgroup with IL-6 values above 50 percentile compared to the patients below 50 percentile. The glomerular permeability index, reflecting the average concentration of albumin in the glomerular ultrafiltrate, increased by 87.93% along with the increase in pro-inflammatory marker IL-6 in patients of the subgroup above 50 percentile relative to patients with low IL-6 values. Progressively with an increase in IL-6 values, a renal functional reserve dropped by 69.42% between subgroups below and above 50 percentile. Conclusion. Elevation of pro-inflammatory cytokine IL-6 is associated with changes in key markers of renal function, reflecting the presence of a direct connection between the degree of inflammatory activity in RA and the degree of renal dysfunction as the disease progresses.

DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 59

УДК 616.61-002.3-036.11

Савченко Р.Б., Панасенко С.М., Шудря Д.В.

ОСОБЛИВОСТІ ПАРАНЕФРАЛЬНОГО АБСЦЕСУ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

До останнього часу не піддавалася сумніву виправданість хірургічної тактики при паранефральному абсцесі. Однак, з удосконаленням методів візуалізації та впровадженням в клінічну практику малоінвазивних технологій відкриваються нові перспективи лікування зазначених хворих. У роботі наведено особливості етіології, патогенезу, діагностики та лікування 73 пацієнтів з паранефральним абсцесом, який у більшості випадків розвинувся у хворих без обструктивної нефропатії. Гнійно-запальному процесу в навколониірковій жировій клітковині, без обструктивної нефропатії, передували інфекційно-запальні захворювання різної локалізації, переохолодження і травма. Частіше гнійно-запальний процес в навколониірковій жировій клітковині розвивався у хворих з цукровим діабетом. Септичні ускладнення спостерігали у 80,8% випадків. При цьому, у хворих на цукровий діабет рівень септичних ускладнень був достовірно вище. Виходячи з рекомендацій ЄАУ, для стартової терапії застосовувалися препарати, чутливість уропатогенів, до яких за результатами системного моніторингу мікробного пейзажу урологічного стаціонару наближалася до 90%. Після отримання результатів бактеріологічних досліджень проводили корекцію антибактеріальної терапії. Черезшкірне пункційне дренирування гнійного вогнища виконувалося під загальним знеболенням, УЗ наведенням, за принципом техніки Сельдінгера. Тяжкі септичні ускладнення мали місце у 80,8% спостережень у пацієнтів без обструктивної нефропатії та у 86,3% пацієнтів з обструктивною нефропатією, частіше у хворих з цукровим діабетом. УЗД і КТ з болюсним контрастуванням дозволяють з високою ймовірністю виявити гнійне вогнище в навколониірковій жировій клітковині. Черезшкірне дренирування зарекомендувало себе ефективним методом лікування паранефрального абсцесу.

Ключові слова: паранефральний абсцес без обструктивної нефропатії, паранефрит, особливості етіології, патогенез, діагностика, лікування.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри урології з судовою медициною Української медичної стоматологічної академії: «Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків із загальноклінічними проявами вікового андрогенного дефіциту» № держреєстрації: 0114U005500.

Вступ

Діагностика паранефрального абсцесу без обструктивної нефропатії може викликати значні труднощі [1, 2, 3].

До останнього часу не піддавалася сумніву виправданість хірургічної тактики при паранеф-

ральному абсцесі. Однак, з удосконаленням методів візуалізації та впровадженням у клінічну практику малоінвазивних технологій відкриваються нові перспективи у лікуванні зазначених хворих [4, 5].