

© С.П.Оранский, Л.Н.Елисеева, В.П.Куриная, А.Ф. Давыдова, 2014
УДК [616.72-002.77+616.61-008.6]-06:616.61

С.П. Оранский¹, Л.Н. Елисеева¹, В.П. Куриная², А.Ф. Давыдова²

НЕФРИНУРИЯ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

S.P. Oranskiy, L.N. Yeliseyeva, V.P. Kurinnaya, A.F. Davydova

NEPHRINURIA IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета, ²отделение нефрологии и ревматологии Краевой клинической больницы № 1, г. Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определение экскреции с мочой нефрина у пациентов с нефротическим синдромом (НС) на фоне ревматоидного артрита (РА). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 50 пациентов (38 женщин, 12 мужчин) с НС на фоне серопозитивного РА. Контрольную группу составили 25 относительно здоровых лиц (19 женщин, 6 мужчин). Нефробиопсия выполнена 36 пациентам (у 20 верифицирован АА-амилоидоз, у 16 – гломерулонефрит). Определение концентрации нефрина в моче выполнено с помощью иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация нефрина в моче в общей когорте пациентов с НС на фоне РА составила 6,9 (3,4; 8,1) нг/мл по сравнению с показателем в контрольной группе – 3,9 (2,8; 5,7) нг/мл ($p=0,01$). В этой же группе определена положительная корреляция между уровнями мочевой экскреции нефрина и суточной протеинурии ($r = 0,42$; $p=0,03$). У пациентов с морфологически верифицированным НС как при гломерулонефрите, так и при амилоидозе, отмечено превышение концентрации нефрина в моче по сравнению с показателями в контрольной группе 8,8 (6,1; 9,7) ($p=0,03$) и 5,9 (3,2; 7,3) ($p=0,04$) нг/мл соответственно. В то же время, уровень продукции нефрина с мочой при амилоидозе оказался более низким по сравнению с данным показателем при гломерулонефрите ($p=0,04$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, нами впервые определена повышенная нефринурия при различных вариантах нефротического синдрома на фоне РА. Полученные предварительные данные свидетельствуют о развитии нефринурии как при гломерулонефрите, так и при амилоидозе на фоне РА и могут использоваться в клинике для уточнения выраженности морфологического повреждения подоцитов при исследованных вариантах нефропатий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нефрин, нефротический синдром, протеинурия.

ABSTRACT

THE AIM: to determine nephrin urine excretion in patients with nephrotic syndrome (NS) associated with rheumatoid arthritis (RA). **PATIENTS AND METHODS.** We enrolled in the study 50 patients with seropositive RA and NS, the control group was formed from 25 healthy persons. Kidney biopsy was performed in 36 patients (glomerulonephritis was diagnosed in 16 patients, AA-amyloidosis – in 20 patients). **RESULTS.** Urine nephrin concentration in patients with RA and NS was higher than in the control group: 6.9 (3.4; 8.1) ng/ml 3.9 (2.8; 5.7) ng/ml, $p < 0,01$, respectively. Also, only in the group of patients with RA and NS we find positive correlation between the levels of urinary excretion of nephrin and daily proteinuria ($r = 0,42$; $p = 0,03$). Urine nephrin levels in patients of the glomerulonephritis – 8,8 (6,1; 9,7) and amyloidosis groups – 5,9 (3,2; 7,3) ng/ml were higher than in the control group ($p=0,03$ and $p=0,04$ respectively). Also urine nephrin level in patients with AA-amyloidosis was low than in glomerulonephritis patients ($p=0,04$). **CONCLUSION.** We first determined the increased nefrinuria in different variants of nephrotic syndrome in patients with RA. Obtained preliminary evidence of increased nefrinuria development as in glomerulonephritis and amyloidosis in patients with RA can be used in the clinic to clarify the severity of morphological damage in podocytes damage in patients with different nephropathies.

Key words: rheumatoid arthritis, nephrin, nephrotic syndrome, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время большое внимание привлекает поиск различных биомаркеров, динамика которых может отражать выраженность патологического процесса в нефроне при различной патологии. При этом повреждение подоцитов в современном понимании рассматривается как важнейшая причи-

на прогрессирования различных протеинурических нефропатий [1]. Подоциты – важнейший клеточный элемент клубочкового фильтра, непосредственно влияющий на формирование его избирательной проницаемости, что предупреждает попадание белков плазмы в мочу. При этом нефрин является одним из основных элементов клубочкового фильтра. Установлена связь нефрина с актиновым цитоскелетом подоцитов, а также его участие в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы

Оранский С.П. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. E-mail: s_oransky@inbox.ru

Таблица 1

**Демографическая и клиническая характеристика контингента лиц,
включенных в исследование**

Показатель	Контрольная группа, n=25	Пациенты с РА в сочетании с нефротическим синдромом, n=50
n (%) женщин	18 (72)	38 (76)
Возраст, годы	48,9 (36,1; 61,3)	49,9 (37,7; 64,2)
Курение, n (%)	3 (12)	7 (14)
Продолжительность РА, годы	-	7,1 (4,4; 11,2)
Позитивность по ревматоидному фактору, n (%)	-	42 (84)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	-	45 (90)
СРБ, мг/л	-	25,9 (19,9; 39,2)
СОЭ, мм/ч	7 (2; 9)	40,9 (35; 47,8)
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	72,2 (51,3; 80,1)	75,3 (60,3; 81,9)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	85 (80; 93)	91 (84; 101)
Продолжительность нефротического синдрома, мес	-	16,4 (12,2; 19,4)
Протеинурия, г/сут	-	4,0 (2,8; 5,1)
DAS28	-	7,4(6,2; 8,2)
Прием метотрексата, n (%)	-	35 (70)
Прием НПВС, n (%)	-	32 (64)
Применение генноинженерных биологических препаратов, n (%)	-	8 (16)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25; 75 процентиля).

[2]. Уменьшение экспрессии нефрина и некоторых других белков щелевой диафрагмы является важнейшим фактором возникновения проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы.

В последние годы было показано, что мочевиная концентрация нефрина может быть повышена при целом ряде нефропатий – при системной красной волчанке, сахарном диабете, различных морфологических вариантах гломерулонефрита, преэклампсии [3–8], в то время, как возможное значение этого протеина в возникновении нефропатий на фоне ревматоидного артрита (РА) определено недостаточно. РА – одно из наиболее частых аутоиммунных заболеваний, в популяции протекающее с поражением различных органов и систем [9]. Важно отметить, что неблагоприятное влияние ряда внесуставных коморбидных проявлений на прогноз при данном заболевании может быть более значимым, чем течение самого артрита [10]. В первую очередь, это относится к поражению почек. По данным ряда авторов, частота встречаемости хронической болезни почек при РА колеблется в пределах 20–50% [11–13]. Основными морфологическими вариантами поражения почек при РА являются АА-амилоидоз, различные варианты гломерулонефрита, а также тубулоинтерстициальный нефрит [14]. Клинически наиболее грозным проявлением заболевания является развитие нефротического синдрома, что достаточно быстро приводит к быстрому прогрессированию хронической болезни почек [15].

До последнего времени практически отсутству-

ют данные о роли нефрина в развитии различных вариантов нефропатий при РА. Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение нефринурии у пациентов с различными вариантами нефротического синдрома, ассоциированного с РА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено одномоментное исследование концентрации нефрина в моче у пациентов с нефротическим синдромом, ассоциированным с РА. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар) и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 года). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включено 50 пациентов (38 женщин, 12 мужчин) с серопозитивным РА в сочетании с нефротическим синдромом. При предварительном скрининге исключались пациенты с наличием любых инфекций, онкологических заболеваний, сахарного диабета, печеночной, сердечной недостаточности, а также с хронической болезнью почек II–IV стадий (классификация NKF, 2002). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (19 женщин, 6 мужчин), не отличавшихся по основным демографическим характеристикам от группы пациентов с РА (табл. 1). Пункционная нефробиопсия выполнена 36 пациентам (АА-амилоидоз выявлен у 20, мезангиопролиферативный гломерулонефрит определен у 7, мембранозная

нефропатия – у 3, фокально-сегментарный гломерулосклероз – у 4, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит – у 2 больных).

Суточная протеинурия нефротического уровня определялась у всех пациентов основной группы. Сывороточная концентрация креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации у большинства пациентов регистрировались в пределах нормальных значений. Пробы мочи у пациентов забирались в стерильные пластиковые пробирки после первичного обследования, включавшего клиническую, лабораторную и инструментальную оценку РА. Образцы мочи центрифугировали, замораживали и хранили при температуре -70°C . Определение концентрации нефрина в моче выполнено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (анализатор «Statfax 2100», «Awareness Technology Inc.», США), использовались тест-наборы производства «Wuhan EIAab Science Co., Ltd» (КНР), диапазон определяемых значений составил 0,15–10 нг/мл.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного пакета Statistica 6.0 (США). Учитывая неправильное распределение (критерий Холмогорова-Смирнова), данные представлены в виде медианы и квартилей, межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием непараметрического рангового критерия корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные об экскреции нефрина с мочой в общей когорте пациентов с нефротическим синдромом на фоне РА представлены в табл. 2. Средняя концентрация нефрина в моче у данной категории пациентов составила 6,9 (3,4; 8,1) нг/мл и статистически значимо превышала аналогичный уровень в контрольной группе – 3,9 (2,8; 5,7) нг/мл ($p=0,01$). При статистической обработке данных выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями мочевого экскреции нефрина и суточной протеинурии в общей когорте пациентов, включенных в исследование ($r=0,42$; $p=0,03$). Результаты оценки нефринурii у пациентов с морфологически подтвержденной нефропатией на фоне РА представлены в табл. 3. При этом статистически значимых различий по показателю концентрации нефрина при различных вариантах гломерулонефрита нами не определено, в то же время, максимальные уровни нефринурii (на верхней границе определяемого диапазона) отмечались у отдельных пациентов с мембраноз-

ной нефропатией и мембрано-пролиферативным гломерулонефритом.

У пациентов с нефротическим синдромом как при гломерулонефрите, так и при амилоидозе отмечено превышение концентрации нефрина в моче по сравнению с показателями в контрольной группе 8,8 (6,1; 9,7) ($p=0,03$) и 5,9 (3,2; 7,3) ($p=0,04$) нг/мл соответственно. В то же время, уровень экскреции нефрина с мочой при амилоидозе оказался более низким по сравнению с данным показателем при гломерулонефрите ($p=0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы интенсивно изучаются механизмы селективной проницаемости гломерулярного фильтра для плазменных белков. В недавних исследованиях показано, что структурно-функциональные нарушения подоцитов, ранее рассматривавшиеся исключительно как следствие врожденных дефектов, прежде всего, при болезни минимальных изменений, отмечаются при нефропатиях различного генеза (гломерулонефритах, гипертонической болезни, диабетической нефропатии). В то же время, возможная роль таких нарушений в генезе амилоидоза практически не определена. По-видимому, структурные изменения

Таблица 2

Концентрация нефрина в моче у пациентов с нефротическим синдромом на фоне ревматоидного артрита

Группа	Количество пациентов (n)	Мочевая концентрация нефрина (нг/мл)
Контроль	25	3,9 (2,8; 5,7)
Пациенты с нефротическим синдромом на фоне РА	50	6,9 (3,4; 8,1) * ($p=0,01$)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), * Статистическая значимость различий с контрольной группой (критерий Манна–Уитни).

Таблица 3

Нефринурия у пациентов с различными клинико-морфологическими вариантами нефротического синдрома на фоне ревматоидного артрита

Группа	Количество пациентов (n)	Мочевая концентрация нефрина (нг/мл)
Контроль	25	3,9 (2,8; 5,7)
Пациенты с гломерулонефритом	16	8,8 (6,1; 9,7) * ($p=0,03$)
Пациенты с АА-амилоидозом	20	5,9 (3,2; 7,3) * ($p=0,04$) § ($p=0,04$)

Примечание. Данные представлены в виде медиана (25; 75 процентиль), * Статистическая значимость различий с контрольной группой (критерий Манна–Уитни); § Статистическая значимость различий с группой с гломерулонефритом (критерий Манна–Уитни).

протеинов щелевой диафрагмы при различных нефропатиях являются стереотипной реакцией подоцита на повреждение [16], поэтому уровень экскреции нефрина с мочой может рассматриваться в качестве маркера активного повреждения межподоцитарной щелевой диафрагмы и выраженности подоцитургии [17, 18]. Также по результатам все большего количества исследований становится понятным, что критическое снижение количества подоцитов (подоцитопения) является важнейшим фактором прогрессирования гломерулосклероза и снижения клубочковой фильтрации при различных нефропатиях [19, 20].

По данным проведенного нами исследования, нефротический синдром у пациентов с ревматоидным артритом был ассоциирован с повышенной продукцией нефрина с мочой, причем увеличение нефринургии отмечалось как при гломерулонефрите, так и при амилоидозе в группах с морфологически подтвержденной нефропатией. Заслуживает внимания факт определения межгрупповых различий в продукции нефрина у пациентов с гломерулонефритом и амилоидозом, причем более высокие показатели регистрировались при гломерулонефрите. Повреждение подоцитов и повышение уровня нефринургии при гломерулонефрите описаны уже достаточно давно [21], в том числе в работе отечественных авторов [8], показавших увеличение концентрации нефрина в моче при нефротическом синдроме, стратифицировав риск более тяжелого его течения при уровне нефрина в моче более 17 нг/мл. Изменение же продукции нефрина с мочой при амилоидозе практически не изучалось, хотя имеются единичные данные о принципиальной возможности нарушений экспрессии нефрина, полученные на экспериментальной модели амилоидоза [22]. По нашему мнению, развитие нефринургии при амилоидозе может быть следствием быстроразвивающегося нефросклероза, который характерен для такой патологии. В связи с этим определение нефрина в моче у пациентов с нефротическим синдромом на фоне ревматоидного артрита, по нашему мнению, может иметь большое значение и найти применение в клинике, особенно в плане раннего выявления подоцитарного повреждения и нефросклероза. С учетом многообразия факторов, влияющих на выраженность протеинурии, определения уровня нефрина в моче, по-видимому, может быть недостаточно для оценки тяжести и прогноза нефротического синдрома, в то же время, не вызывает сомнения необходимость дальнейших исследований прогностической значимости нефринургии при нефропатиях различного генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами впервые проведено изучение нефринургии при различных вариантах нефротического синдрома на фоне РА, при этом повышенный уровень нефрина в моче регистрировался как при гломерулонефрите, так и при амилоидозе. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют о важности определения нефрина в моче при указанной патологии, в то же время, необходимо продолжение исследования этой проблемы как на клиническом, так и на экспериментальном уровнях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ronconi E, Mazzinghi B, Sagrinati C et al. The role of podocyte damage in the pathogenesis of glomerulosclerosis and possible repair mechanisms. *G Ital Nefrol* 2009; 26 (6): 660-669
2. Mundel P, Shankland J. Podocyte Biology and Response to Injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 3005-3015
3. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1583-1587
4. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1379-1383
5. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al. Urinary podocytes for the assessment of disease activity in lupus nephritis. *Am J Med Sci* 2000; 320: 112-116
6. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 342-348
7. Son GH, Kwon JY, Lee S et al. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166(2): 139-144
8. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Нефринургия как показатель структурно-функциональных нарушений гломерулярного фильтра у больных протеинурическими формами нефрита. *Клиническая нефрология* 2010; 4: 45-51
9. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 229-233
10. Dougados M, Soubrier M, Antunez A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62-68
11. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327-331
12. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE et al. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2): 206-213
13. Boers M, Dijkmans BAC, Breedenveld FC et al. Subclinical renal dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 95-101
14. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 488-494
15. 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): 2089-2095
16. Koop K, Eikmans M, Baelde HJ et al. Expression of podocyte associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2063-2071
17. Aaltonen P, Holth H. The nephrin-based slit diaphragm: new insight into the signalling platform identifies targets for therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (12): 3408-3410

18. Miner J.H. Focusing on the glomerular slit diaphragm: podocin enters the picture. *Am J Pathol* 2002; 160(1): 3-5

19. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 231-238

20. Lemley KV, Lafayette A, Safai G et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1475-1485

21. Huh W, Kim DJ, Kim MK, Kim YG, Oh HY, Ruotsalainen V, Tryggvason K. Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3): 478-484

22. Petrakis I, Mavroeidi V, Stylianou K et al. Hsf-1 affects podocyte markers NPHS1, NPHS2 and WT1 in a transgenic mouse model of TTRVal30Met-related amyloidosis. *Amyloid* 2013; 20 (3):164-172

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 08.04.2014 г.

Принята в печать: 26.06.2014 г.