## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК украЇнИ

Державна установа «Інститут нефрології АМН України»

ХЕДХІЛІ ВАЛІД

УДК: 616.611-002-525.2-037:572.7

**Клініко-морфологічні зіставлення і прогноз у хворих**

**з різними морфологічними варіантами вовчакового гломерулонефриту**

14.01.37 – нефрологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Дядик Олександр Іванович,

Донецький національний медичний університет

ім. М.Горького МОЗ України, завідувач кафедри

внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної

медицини факультету інтернатури та післядипломної

освіти.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Лапчинська Інна Ігорівна,

медичний радник ГСК, м. Київ;

доктор медичних наук, професор

Оспанова Тетяна Сунгашевна,

Харківський національний медичний університет,

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2.

Захист дисертації відбудеться «\_20\_\_» червня 2008 р. о 12-00 год. на засіданні спеціализованої вченої ради Д.26.565.01 при Державній установі «Інститут нефрології АМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул.

Ю. Коцюбинського, 9а

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Інститут нефрології АМН України» за адресою : 04053, м. Київ, вул.

Ю. Коцюбинського, 9а.

Автореферат розісланий « 17 » травня 2008 р.

|  |  |
| --- | --- |
| Вчений секретар  спеціалізованої вченої ради,  кандидат медичних наук,  старший науковий співробітник | М.Б.Величко |

**загальна ХАРАКТЕРИСТИКА РоБОТи**

**Актуальність теми.** При системному червоному вовчаку (СЧВ) вовчаковий гломерулонефит (ВГН) є одним з найчастіших і серйозних вісцеритів, який здебільшого визначає перебіг, вибір лікувальної програми і прогноз захворювання (Тареева И.Е. и соавт., 2001; Колесник М.О. і співавт. 2001; Дядык А.И., 2003; Mittal B. et al., 2005). За даними H.A. Austin, J.E. Balow (1999), G.B. Appel et al. (2006), G.R. Bihl et al. (2006), клінічні прояви ВГН, що встановлюються за вивченням сечового синдрому і функції нирок, доволі широко варіюють і виявляються в 35-90 % випадків СЧВ. В той же час, при поглибленому вивченні ниркової тканини (світлова, імунофлюоресцентна і електронна мікроскопія) практично в 100 % випадків СЧВ виявляються різні патологічні зміни в ниркових структурах.

ВГН характеризується гетерогенним характером клініко-лабораторних і морфологічних параметрів, що призвело до виділення його різних клінічних варіантів і морфологічних класів (Тареева И.Е., 2001; Markowitz G.S., D’Agati V.D., 2007). Така різноманітність клінічних варіантів і морфологічних форм ВГН обумовлює серйозні труднощі як в виборі оптимальної лікувальної тактики, так і в прогнозуванні його перебігу і виходу.

Значущисть різних клінічних, лабораторних і морфологічних параметрів в прогнозуванні перебігу ВГН і його виходу оцінюється різними авторами неоднозначно, що можна пояснити гетерогенністю груп хворих, недостатньою уніфікацією лабораторних і гістологічних методик, недооцінкою клінічних, лабораторних і морфологічних даних при динамічному спостереженні за хворими. Вважають, що тільки комплексна оцінка клініко-лабораторних і морфологічних проявів дозволить підвищити ефективність терапії і поліпшити прогнозування перебігу ВГН (Колесник М.О. та співавт., 2001; Захарова Е.В. і співавт., 2006; Korbet S.M., et al.,2000; Merkadal L. et al., 2002; Mok C.C., 2005).

Вказане вище аргументує необхідність пошуку критеріїв прогнозування перебігу та виходу ВГН, які базувалися б на поглибленій оцінці клінічних, лабораторних і морфологічних характеристик, що розкриває нові перспективи в поліпшенні прогнозу для таких хворих за рахунок обгрунтування критеріїв вибору адекватної лікувальної тактики.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Вивчити стан нирок і серцево-судинної системи у хворих на первинний гломерулонефрит і діабетичні і недіабетичні нефропатії і обгрунтувати лікувальні підходи залежно від виявлених порушень» (№ держреєстрації 0104 U 010567). Пошукувач був співвиконавцем даної НДР.

**Мета дослідження:** поліпшення якості прогнозування перебігу та виходу у хворих II, III, IV, V морфологічними класами вовчакового гломерулонефриту.

**Завдання дослідження:**

У хворих II, III, IV, V морфологічними класами вовчакового гломерулонефриту:

1. Вивчити патоморфологічні особливості гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних змін за даними світлової мікроскопії ниркової тканини, використовуючи напівкількісну оцінку «активних» і «хронічних» («неактивних») змін.

2. Провести зіставлення морфологічної картини з різними клініко-лабораторними показниками.

3. Вивчити характер перебігу різних морфологічних класів вовчакового гломерулонефриту, в тому числі з урахуванням результатів індукційної імунодепресивної терапії (терапії першого кроку), а також дотриманості хворими призначеного лікування.

4. Розробити і обгрунтувати критерії прогнозування характеру перебігу та виходу вовчакового гломерулонефриту за даними ретроспективного аналізу і проспективного спостереження.

*Об’єкт дослідження:* хворі на II, III, IV, V морфологічні класи вовчакового гломерулонефриту.

*Предмет дослідження:* параметри сечового синдрому, показники функціонального стану нирок, морфологічні особливості інтрагломерулярних і тубуло-інтерстиціальних змін в нирках, морфологічні індекси активності і хронізації, безпосередні результати різних варіантів індукційної імунодепресивної терапії, активність системного червоного вовчака на момент проведення прижиттєвого морфологічного дослідження нирок та в динаміці наступного спостереження, частота загострень, дотриманість пацієнтами призначеної терапії, терміни летальних виходів та їх причини у хворих з вовчаковим гломерулонефритом.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні (черезшкірна пункційна біопсія нирки), морфологічні (світлова мікроскопія), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше у хворих з вовчаковим гломерулонефритом вивчено взаємозв’язки між клініко-лабораторними показниками і напівкількісними морфологічними індексами активності і хронізації, що характеризують особливості гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних уражень.

За допомогою мультиваріантного логістичного регресійного аналізу на основі клініко-лабораторих і морфологічних показників вперше встановлені критерії прогнозування перебігу та виходу вовчакового гломерулонефриту, якими стали персистируюча висока активність СЧВ, запізній початок індукційної терапії, відсутність ефекту чи погіршення при її проведенні, застосування в фазі індукції монотерапії глюкокортикоїдами або азатіоприну в поєднанні з помірними дозами глюкокортикоїдів, часті загострення вовчакового гломерулонефриту, рівні індексу хронізації більше 8 балів, а також низька дотриманість хворими програми лікування.

**Практична значущість отриманих результатів.**

Проведені дослідження показали необхідність прижиттєвого морфологічного дослідження нирок і проведення напівкількісної оцінки «активних» і «хронічних» гломерулярних та тубуло-інтерстиціальних змін при вовчаковому гломерулонефриті з визначенням індексів активності і хронізації, які дозволяють прогнозувати перебіг і вихід ниркового ураження.

Серед пацієнтів з вовчаковим гломерулонефритом виділена група високого ризику несприятливого перебігу та виходу ниркового ураження.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи нефрологічного та терапевтичного відділень центральної міської клінічної лікарні № 1 (м. Донецьк), нефрологічного відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об’єднання (м.Донецьк), нефрологічного відділення Макіївської міської лікарні № 1 (м. Макіївка, Донецька область), терапевтичних відділень міських лікарень № 1 і № 5 м. Маріуполя (Донецька область), відділу нефрології ДУ «Інститут терапії АМН України ім. акад. Л.Т.Малої» (м.Харків), ДУ «Інститут нефрології АМН України» (м.Київ), а також використовуються в педагогічному процесі на кафедрі внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені у даній роботі наукові матеріали є особистим доробком автора у досліджувану проблему. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував літературні джерела за темою дослідження, підготував огляд літератури. Разом із науковим керівником визначено мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно провів ретроспективний аналіз перебігу захворювання, здійснював проспективне спостереження і обстеження хворих з вовчаковим гломерулонефритом, формалізацію результатів гістологічного дослідження біоптатів нирок і напівкількісної оцінки «активних» і «хронічних» змін в паренхіматозних структурах, готував матеріали до оформлення патентів; оцінював результати індукційної терапії і характер перебігу захворювання. Автором самостійно виконані статистична обробка і науковий аналіз отриманих даних, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на IV з’їзді ревматологів України (м. Полтава, 2005), Республіканській науково-практичній конференції з ревматології (м. Донецьк, 2006) та на міжкафедральному засіданні кафедр внутрішніх хвороб і загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти, а також патологічної анатомії Донецького національного медичного університету ім М.Горького 11.03.2008 (протокол № 11).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей в фахових виданнях, затверджених ВАК України (в тому числі 3 самостійні), 2 патенти на корисну модель, 2 тезів в збірниках конференцій і з’їздів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 141 сторінці машинопису, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», 3 підрозділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури. Робота ілюстрована 17 таблицями і 13 малюнками (ілюстративний матеріал складає 4 сторінки). Список використаних джерел включає 159 найменувань, із них 35 – кирилицею і 124 – латиницею.

**ОСНОВНий зміст РоБОТи**

**Матеріали і методи.** Клініко-лабораторні і морфологічні параметри, перебіг та вихід ниркового ураження вивчено у 126 хворих з різними морфологічними класами ВГН, серед яких було 104 жінки і 22 чоловіки у віці від 15 до 54 років (середній вік хворих 32,4 ± 12,9 роки). 45 пацієнтів вивчено в проспективному спостереженні (термін спостереження склав від 6 місяців до 12 років), 81 випадок проаналізовано ретроспективно.

Діагноз СЧВ встановлювали за наявності не меншу чотирьох критеріїв згідно Американської Ревматологічної Асоціації (1982 р.) і доповнених Американською Колегією Ревматологів в 1997 році.

Клінічні ознаки ВГН включали наявність не менш ніж в двох аналізах сечі протеїнурії більше 0,5 г/л, і/або гематурії (не менше 5 змінених еритроцитів в полі зору).

Всім хворим проводилися загальноклінічні досліження крові і сечі, визначалися: добова втрата білка з сечею, ступінь гематурії в пробі Нечипоренка, рівень і характер циліндрурії, рівні сироваткового креатиніну і швидкість клубочкової фільтрації.

Всім пацієнтам при первинному обстеженні в клініці проводилася пункцій на біопсія нирки. Морфологічний діагноз базувався на критеріях експертів ВООЗ (1995 р.), переглянутих в 2003 р. експертами Інтернаціональної Асоціації Нефрологів і Інтернаціональної Асоціації Морфологів.

Черезшкірна біопсія нирки проводилася за стандартною методикою із застосуванням голок «Unicut» (17-gauqe) фірми «Angiomed» (Німеччина) під контролем ультрасонографічного сканера AJ-5200 фірми «Dornier» (Німеччина). Біоптати нирок вивчалися за допомогою світлової мікроскопії.

За даними проведеного дослідження в 13,5 % випадках встановлено мезангіальний проліферативний ВГН (II морфологічний клас), в 23,0 % – фокальний проліферативний ВГН (III клас); в 48,4 % – дифузний проліферативний (IV клас) і в 15,1 % – мембранозний ВГН (V клас). Окрім стандартного протоколу морфологічного дослідження при оцінці гістологічної картини біоптатів нирок розрізняли «активні» і хронічні («неактивні») гломерулярні і тубуло-інтерстиціальні зміни (Fogo A.B.,2003).

До «активних» гломерулярних змін відносили: ендокапілярну гіперклітинність з наявністю лейкоцитарної інфільтрації чи без такої, із суттєвим зменшенням просвіту капілярів; каріорексис; фібриноїдний некроз; розриви гломерулярної базальної мембрани; клітинні і фіброклітинні напівмісяці; субендотеліальні депозити («дротяні петлі»); інтралюмінальні імунні агрегати (гіалінові тромби). До «хронічних» гломерулярних уражень відносили: гломерулосклероз; фіброзні адгезії (зрощення периферичних капілярних петель з капсулою Боумена); фіброзні напівмісяці.

«Активні» тубуло-інтерстиціальні зміни включали: дистрофію і некроз епітелію канальців, наявність циліндрів в просвіті канальців; інфільтрацію та набряк в інтерстиції. До «неактивних» змін в канальцях відносили субатрофію і атрофію канальців, потовщення тубулярної базальної мембрани і фіброз інтерстицію (Roberts I.S.D., 2004).

У всіх хворих проведено напівкількісне визначення індексів активності і хронізації згідно запропонованій нами модіфікації (пат. № 8947), при цьому індекси активності оцінювали як мінімальні, помірні і високі при значеннях менше 10 балів, 10-30 балів і більше 30 балів відповідно, а індекси хронізації – менше ніж 4 бали, від 4 до 8 балів і більше 8 балів відповідно.

Наявність і ступінь артеріальної гіпертензії встановлювали згідно Рекомендаціям Української Асоціації кардіологів (2005), стадію хронічної хвороби нирок – згідно класифікації прийнятої ІІ Національним з’їздом нефрологів України (2005).

Активність СЧВ оцінювали згідно класифікації В.О.Насонової (1997), а також за допомогою модифікованої нами шкали, згідно якій активність встановлювали як низьку, помірну і високу при кількості балів до 20, 20-40 і більше 40 відповідно (патент № 20576).

Після оцінки клініко-лабораторних показників і морфологічної картини нирок хворим за показаннями призначалася індукційна імунодепресивна терапія (терапія першого кроку), яка передбачала монотерапію глюкокортикоїдами чи препарати цитотоксичної дії азатіоприн або циклофосфан в сполученні з середніми дозами глюкокортикоїдів. Проведення терапії індукції тривало не менше 8 тижнів, дозували глюкокортикоїди, азатіоприн і циклофосфан відповідно 1 мг/кг маси тіла/добу в преднізолоновому еквіваленті; 1,0-1,5 мг/кг/добу і 1,5-2,5 мг/кг/добу. Потім протягом не менше 6 місяців призначалася підтримуюча терапія, яка включала низькі дози глюкокортикоїдів, або азатіоприн в дозі 0,5-1,0 мг/кг/добу або циклофосфан в дозі 1,0-1,5 мг/кг/добу в поєднанні з низькими дозами глюкокортикоїдів.

Клінічна ефективність проведеної індукційної терапії оцінювалася за 4-7 місяців, як: 1) повна ремісія – при протеїнурії, яка не перевищує 0,1 г/добу; відсутності гематурії; артеріальному тиску не вище 130/80 мм рт.ст.; рівнях сироваткового креатиніну менше 0,123 ммоль/л і швидкості клубочкової фільтрації більше 60 мл/хв.; 2) часткова ремісія – при рівнях протеїнурії, що не перевищували 1,0 г/добу, чи при її зниженні в 2 і більше раз у порівнянні з вихідними величинами; рівнях гематурії не більше 10.000 в 1 мл або їх зниженні в 2 і більше раз у порівнянні з вихідними; значеннях артеріального тиску не вище 130/80 мм рт.ст., рівнях креатиніну сироватки менше 0,123 ммоль/л і швидкості клубочкової фільтрації більше 60 мл/хв.; 3) відсутність ефекту – при відсутності динаміки клініко-лабораторних показників; 4) погіршення клінічної картини – при погіршенні вищевказаних клініко-лабораторних показників на 50 % і більше.

При оцінці факторів, що впливають на прогноз, враховували характер перебігу захворювання, динаміку індексів активності СЧВ, випадки досягнення статусу «ниркової смерті», характер і терміни початку імунодепресивної індукційної терапії ВГН, її ефективність, частоту загострень ВГН протягом всього періоду спостереження, а також дотримання хворим програми індукційної та підтримуючої імунодепресивної терапії.

Перебіг ВГН оцінювали як сприятливий при досягненні повної або часткової ремісії при проведенні індукційної патогенетичної терапії, низькій частоті загострень (не більше 1 загострення протягом 2 років), відсутності персистуючої артеріальної гіпертензії та порушення функції нирок (тобто рівнях креатиніну крові нижче за 0,123 ммоль/л і/ або швидкості клубочкової фільтрації більше 60 мл/хв).

Початок патогенетичної терапії ВГН вважали запізнім при проведенні її в терміни пізніше, ніж 6 місяців від перших клінічних проявів ниркового ураження.

Низька дотриманість хворими програми лікування встановлювалася при наявності хоча б одного епізоду самостійної відміни чи порушення режиму призначеної імунодепресивної терапії.

5- і 10-річну виживаємість розраховували за методикою S.G. Cutler, F. Ederer (1958). Розвиток «ниркової смерті» констатували при початку застосування хворому ниркової замісної терапії чи досягненні V стадії хронічної хвороби нирок.

Для виявлення факторів, які впливають на перебіг та вихід ВГН, використовували мультиваріантний логістичний регресійний аналіз із застосуванням покрокового регресійного підходу, підрахунком ступенів ризику (OR – odds ratio) і довірчих інтервалів (CI – confidence intervals). Рівні р < 0,05 вважали значущими.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На момент проведення прижиттєвого морфологічного дослідженння нирок клінічні прояви ВГН характеризувалися протеїнурією і/або гематурією різного ступеня, а також циліндрурією, з різними вираженістю і характером. Гематурія носила здебільшого гломерулярний, рідше змішаний характер. Підвищення артеріального тиску (систолічного і/або діастолічного) спостерігалося у 55 (43,6 %) хворих, причому у 41,8 % з них була артеріальна гіпертензія I ступеня, у 30,9 % – II ступеня, у 27,2 % підвищення артеріального тиску носило інтермітуючий характер. Швидкість клубочкової фільтрації була більше 60 мл/хв у 69,1% хворих, складала від 30 до 60 мл/хв у 19,8 % осіб і була менше ніж 30 мл/хв. – у 11,1 % пацієнтів.

Гломерулярні ураження при вивчених морфологічних класах ВГН характеризувалися широким спектром «активних» запальних змін, ступінь яких широко варіювала. При всіх морфологічних класах ВГН мали місце тубуло-інтерстиціальні зміни, тяжкість і розповсюдженість яких відрізнялися: від мінімальної при II класі до вираженої при III, IV і V класах ВГН.

Морфологічні індекси активності і хронізації у обстежених хворих відрізнялись навіть в межах одного морфологічного класу, при цьому вони складали від 7 до 37 балів та від 2 до 13 балів відповідно.

Індивідуальні рівні рівні індексів активності були мінімальні (менші ніж 10 балів) у 27,8 % хворих, помірні (від 10 до 30 балів) – у 39,7 %, високі (більші за 30 балів) – у 32,5%. Мінімальні індекси хронізації (менше 4 балів) встановлені у 24,6 % пацієнтів, помірні (від 4 до 8 балів) – у 53,2 % і високі (більше 8 балів) – у 22,2 % хворих.

Середні значення індексів активності і хронізації у хворих з різними морфологічними класами ВГН показані в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Індекси активності і хронізації у у хворих з різними морфологічними класами ВГН**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Морфологічний клас  (кількість хворих- n) | Середні значення (в балах) | |
| Індекс  активності | Індекс  хронізації |
| II (17) | 6,11 ± 2,70 | 1,27 ± 1,35 |
| III (29) | 24,38 ± 8,05 \* | 4,54 ± 2,75 \* |
| IV (61) | 26,24 ± 6,44 \* | 5,30 ± 2,05 \* |
| V (19) | 16,29 ± 4,46 \* | 9,05 ± 2,31 \* |

Примітка. \* - відмінності порівняно з II морфологічним класом вірогідні (р< 0,05).

Як видно з таблиці 1, у осіб з II морфологічним класом середні рівні індексів активності були значно нижчими у порівнянні з іншими класами; індивідуальні рівні були мінімальними у 88,2% та помірними – у 11,8 % хворих; «хронічні» зміни у 29,4 % хворих були взагалі відсутні, у 70,5 % - були мінімальними. У хворих з V морфологічним класом середні рівні індексів активності були суттєво нижчими, а індекси хронізації – вищими у порівнянні з аналогічними при III і IV морфологічному класах, незважаючи на широку варіабельність індивідуальних значень.

Клініко-лабораторна характеристика хворих з різними морфологічними класами ВГН показана в таблиці 2.

Виходячи з таблиці 2, рівні протеїнурії і циліндрурії у хворих II морфологічного класу були нижчими (р < 0,05) за такі у хворих III, IV і V класами. Середні рівні гематурії у пацієнтів II і V класами, які мало відрізнялися між собою, виявилися нижче, ніж у пацієнтів III і IV класів

(р < 0,05).

В групі пацієнтів з II морфологічним класом ВГН середні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також креатиніну сироватки крові були значно нижчими, а значення швидкості клубочкової фільтрації – вищим за такі у хворих III, IV і V морфологічними класами (для всіх випадків відмінності статистично значущі, р < 0,05), тоді як останні не розрізнялися між собою (для всіх випадків р > 0,05).

Нами був проведений кореляційний аналіз для виявлення зв’язку між обговорюваними клінічними параметрами і морфологічними ознаками із застосуванням метода розрахунку рангової кореляції Спірмена - ρ.

Встановлено прямий кореляційний зв’язок ступеня протеїнурії зі ступенем та розповсюдженістю гломерулярної клітинної проліферації, наявністю фібриноїдного некрозу в гломерулярних капілярах, потовщенням периферичних капілярних петель, а також з розповсюдженістю і ступенем дистрофічних змін епітелію канальців, некрозом клітин епітелію канальців, «пінистих» клітин в клітинних інфільтратах в стромі і в стінці судин (коливання значень ρ від 0,214 до 0,452; р < 0,05).

Виявлено прямий кореляційний зв’язок ступеня гематурії зі ступенем гломерулярної клітинної проліферації, наявністю фібриноїдного некрозу капілярних петель, каріорексисом, збільшенням мезангіального матриксу, потовщенням периферичних капілярних петель (значення ρ від 0,223 до 0,322; р < 0,05).

Відмічено прямий кореляційний зв’язок між підвищенням артеріального тиску, рівнів креатиніну сироватки крові та зниженням швидкості клубочкової фільтрації з наявністю «хронічних змін» – гломерулосклерозу, фіброзних напівмісяців, збільшенням мезангіального матриксу, наявністю «дротяних петель», а також з розповсюдженістю і ступенем атрофії епітелію канальців, клітинної інфільтрації строми, її фіброзом і склерозом судин (коливання ρ від 0,194 до 0,338; р < 0,05).

Як і в нашому дослідженні, G.S. Hill et al. (2002) показали наявність позитивного кореляційного зв’язку рівнів протеїнурії зі ступенем дистрофічних і некротичних змін в тубулярному епітелії, наявністю макрофагів в просвіті канальців, інтерстиціальним запаленням і фіброзом у хворих з ВГН.

*Таблиця 2*

**Клініко-лабораторна характеристика хворих з різними**

**морфологічними класами ВГН (M ± стандартне відхилення – SD)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Морфологічні класи ВГН | | | |
| II | III | IV | V |
| Всього хворих (n) | 17 | 29 | 61 | 19 |
| Протеїнурія, г/добу | 0,2 ± 0,2 | 2,8 ± 1,1 \* | 3,1 ± 1,9 \* | 4,1±1,7 \* |
| Гематурія, х106/л | 5,2 ± 3,4 | 68,2±16,9 \* | 31,9±20,1 \* | 6,1±2,8 |
| Циліндрурія, в полі зору | 1,9 ± 1,7 | 5,1±3,8 \* | 5,9 ± 3,3 \* | 6,3 ± 1,9 \* |
| Систолічний АТ, мм рт.ст. | 100,2 ± 21,4 | 139,7± 34,2 \* | 151,7±44,6 \* | 148,2±39,5 \* |
| Діастолічний АТ, мм рт.ст. | 71,3± 6,2 | 98,7 ± 14,9 \* | 102 ±27,1 \* | 143,8 ± 53,2 \* |
| Креатинін крові, ммоль/л | 0,072 ± 0,02 | 0,17 ± 0,09 \* | 0,21 ± 0,10 \* | 0,22 ± 0,14 \* |
| ШКФ, мл/хв. | 99,5 ± 12,2 | 61,9 ± 20,6 \* | 59,4 ± 15,4 \* | 56,3 ± 29,5 \* |

Примітки:

1. \* - відмінності порівняно з II морфологічним класом вірогідні (р< 0,05);
2. АТ – артеріальний тиск;
3. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Загальна виживаємість хворих з ВГН протягом 5 років спостереження склала 82,5 %, 10-річна – 65,8 %. Отримані показники виявилися нижчими, ніж у дослідженнях G. Contreras et al. (2004), T.M.Chan et al. (2005).

Хворим з II морфологічним класом ВГН (17 випадків) індукційна терапія не призначалася, пацієнтам пропонувалася імунодепресивна терапія згідно клініко-лабораторної характеристики СЧВ. Протягом терміну спостереження (строки спостереження складали від 2 до 17 років і в середньому становили 21,4 ± 14,2 місяців) в цій групі пацієнтів в жодному випадку не було зареєстровано загострень ВГН, а також не було констатовано «ниркової смерті», що дозволило вважати прогноз у хворих вказаного морфологічного класу сприятливим.

Характеристика перебігу ВГН III, IV і V морфологічних класів представлена в таблиці 3.

*Таблиця 3*

**Перебіг ВГН у хворих III, IV і V морфологічними класами**

**на тлі індукційної терапії**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Кількість хворих (n=82) | |
| абс. | % |
| Варіант індукційної терапії:   * Глюкокортикоїди * Азатіоприн * Циклофосфан | 21  28  33 | 25,6  34,1  40,2 |
| Результати терапії:   * Повна /часткова ремісія * Немає ефекту/погіршення | 38  44 | 46,3  53,7 |
| Частота загострень ВГН \*:   * низька * висока | 21  11 | 65,6  34,4 |

Примітка: \* - % від кількості пацієнтів с наявністю загострень (32 спостереження)

Як демонструє наведена таблиця, монотерапія глюкокортикоїдами призначалася 21 хворому, азатіоприн – 28 і циклофосфан – 36 хворим. При цьому терміни початку індукційної терапії від перших клінічних проявів ВГН до 3 місяців були у 43 хворих, від 3 до 6 місяців – у 28 і більш 6 місяців – у 14.

Під впливом індукційної терапії у хворих III, IV і V класами повна і часткова ремісія були досягнуті в 24 і 14 випадках. У 10 осіб відмічено погіршення клініко-лабораторних показників (стабільне збільшення на 30 % і більше протеїнурії, і/або гематурії, і/або циліндрурії, і/або рівнів креатиніну сироватки крові, і/або зниження швидкості клубочкової фільтрації).

В результаті монотерапії глюкокортикоїдами повна ремісія була досягнута лише в 2 випадках, а часткова – в 4 (всього 6 випадків – 28,6 %). В той же час при застосуванні індукційної терапії циклофосфаном з помірними дозами глюкокортикоїдів повна клінічна ремісія була досягнута у 15 із 33 (45,4 %) хворих і часткова – у 9 (27,3 %) пацієнтів. Результати індукційної терапії азатіоприном суттєво поступалися таким при використанні циклофосфану: повна клінічна ремісія при цьому була досягнута тільки в 3 з 28 випадків (10,7 %), а часткова – в 5 (17,8 % спостережень), у 16 пацієнтів (57,1 %) позитивної динаміки клініко-морфологічної картини не відмічено, а у 4 (14,3 % ) осіб спостерігалося її погіршення.

У 32 хворих з 38, де була досягнута повна чи часткова ремісія, в наступному розвивалися загострення ВГН з різною частотою, які потребували активної імунодепресивної терапії.

В ході спостереження у 40,2 % осіб з різних причин мали місце самостійна відміна індукційної чи підтримуючої терапії або недотримання дозувань лікарських засобів і терміну їх призначення.

Протягом наступного спостереження, термін якого склав від 6 до 49 місяців, у 29,7 % хворих з досягнутою ремісією ВГН і у 75,0 % пацієнтів з відсутністю ефекту зберігалася висока (більше 40 балів) активність СЧВ і /або мав місце прогредієнтний перебіг ВГН з досягненням статуса «ниркової смерті» в термін від 9 до 36 міс.

За даними З.С. Аликберовой та співавт. (2002), K.E. Moss et al. (2002); M. El Nachmi et al. (2003), M.H.Houman et al. (2004), дитячий та молодий вік розглядаються як фактори ризику прогресування ВГН, а ВГН, що розвивається після 40 років, характеризується відносно сприятливим перебігом, однак в інших дослідженнях ця точка зору не отримали підтвердження (Lau K.K., Wyatt R.J., 2005; Contreras G. et al., 2006). Більшість авторів сьогодні також змушені констатувати, що жоден з серологічних параметрів, спектр яких надзвичайно широкий у хворих на СЧВ, не здатний реально свідчити про морфологічну форму ВГН і тяжкість ниркового ураження у конкретного хворого (Cortes-Hernandes J. et al., 2004; Moroni G. еt al., 2004). Так і в нашому дослідженні, за даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, характер перебігу та вихід III, IV і V морфологічних класів ВГН не залежали від віку, статі, вихідної клініко-лабораторної характеристики СЧВ в цілому і ВГН зокрема.

За даними проведеного мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, критериями несприятливого прогнозу при ВГН виявилися: персистируюча висока активність СЧВ (OR=1,68; CI 1,19-1,84), запізній початок індукційної терапії (OR=1,93; CI 1,32-2,17), відсутність ефекту чи погіршення при проведенні індукційної імунодепресивної терапії (OR=2,11; CI 1,51-2,86), застосування в фазу індукції монотерапії глюкокортикоїдами або азатіоприном в поєднанні з помірними дозами глюкокортикоїдів (OR=2,07; CI 1,83-2,39), часті загострення ВГН (OR=1,88; CI 1,40-2,51), рівні індексу хронізації більше 8 балів (OR=1,83; CI 1,49-2,28), а також низька дотриманість хворими умов лікування (OR=1,63; CI 1,25-1,97).

Персистенція помірної чи великої протеїнурії протягом ВГН уявляється більш значущим фактором ризику його прогресування, ніж фонові рівні протеїнурії (Mok C.C. et al., 2004; Oates J.S. et al., 2005).

C. Barber et al. (2006) продемонстрували наявність кореляційного зв’язку швидкості прогресування ниркового ураження з артеріальною гіпертензією та її ступенем, але в наших дослідженнях досить часто проведення індукційної терапії дозволяло досягти нормалізації артеріального тиску та показників креатиніну сироватки крові, які були підвищені на початку спостереження.

Підвищені вихідні значення креатиніну крові і знижені рівні швидкості клубочкової фільтрації, їх персистенція чи негативна динаміка протягом лікування багатьма авторами (Mercadal L. Et al., 2002; Balow J.E., 2005; Bihl G.R., 2006) вважаються незалежними факторами несприятливого прогнозу ВГН, що узгоджується з результатами, отриманими в нашому дослідженні.

Багато дослідників та експертів (G.L. Treharne et al., 2006; G.Contreras et al., 2006; S.A.Chambers et al, 2007; G. Moroni Et al., 2007), на нашу думку, абсолютно доречно звертають увагу на важливу роль в ефективності лікування та впливу на прогноз дотриманості хворими призначеного лікування та виконання лікарських рекомендацій.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації проведено теоретичне узагальнення і досягнуто нове рішення актуальної задачі нефрології – розроблені клініко-лабораторні і морфологічні критерії прогнозування перебігу і виходу II, III, IV і V морфологічних класів вовчакового гломерулонефриту.

1. Для різних морфологічних класів вовчакового гломерулонефриту встановлено характерні патоморфологічні особливості (гломерулярні і тубуло-інтерстиціальні). Гломерулярні зміни характеризуються широким спектром – від мінімальних при II класі до тяжких при III, IV і V морфологічннх класах. Гломерулярні зміни при III і IV класах принципово відрізняються лише кількістю клубочків, залучених в патологічнй процес (менше чи більш ніж 50 % відповідно). Для всіх морфологічних класів вовчакового гломерулонефриту характерні тубуло-інтерстиціальні зміни, тяжкість і розповсюдженість яких характеризуються широкою варіабельністю, але вони суттєво менше виражені при II класі.

2. На тлі клініко-морфологічних зіставлень встановлено: при II морфологічному класі вовчакового гломерулонефриту рівні протеїнурії, циліндрурії, креатиніну сироватки крові, систолічного і діастолічного артеріального тиску значно нижчі за відповідні показники при III, IV і V класах, а швидкість клубочкової фільтрації – вища. Не виявлено суттєвих відмінностей вищевказаних параметрів між III, IV і V класами. Середні значення гематурії у хворих з II і V класами були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів III і IV класів.

3. За даними напівкількісної оцінки «активних» і «хронічних» змін при світломікроскопічному дослідженні нефробіоптатів, для II класу характерні низькі рівні індексів активності і хронізації порівняно з такими при III, IV і V класах. Для III, IV і V класів вовчакового гломерулонефриту характерна варіабельність індивідуальних показників «активних» і «хронічних» змін, про що свідчать широкі коливання значень індекса активності (від 8 до 37 балів, від 9 до 36 балів і від 7 до 27 балів відповідно), а також індекса хронізації (від 2 до 11 балів, від 3 до 11 і від 4 до 13 балів відповідно).

4. За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, критеріями несприятливого перебігу і виходу вовчакового гломерулонефриту виявилися: персистируюча висока активність системного червоного вовчака, запізній початок індукційної терапії, відсутність ефекту при її проведенні, застосування в фазу індукції монотерапії глюкокортикоїдами або азатіоприну в сполученні з помірними дозами глюкокортикоїдів, часті загострення вовчакового гломерулонефриту, вихідні рівні індексу хронізації більше 8 балів, а також низька дотриманість хворими програми лікування.

5. Фонові (тобто до проведения патогенетичної терапії) клініко-лабораторні показники системного червоного вовчака в цілому та вовчакового гломерулонефриту зокрема (в тому числі рівні індексу активності за даними нефробіопсії) не можуть служити критеріями віддаленого прогнозу вовчакового гломерулонефриту.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

На основі даних проведеного дослідження для практичного застосування в роботі ревматологічних та нефрологічних відділень доцільно:

1. Всім хворим на системний червоний вовчак з клінічними проявами вовчакового гломерулонефриту (при відсутності протипоказань) проводити біопсію нирки для визначення морфологічного класу вовчакового гломерулонефриту, а також характеру і ступеня тубуло-інтерстиціальних уражень.
2. Морфологічне дослідження нирок у хворих на вовчаковий гломерулонефрит проводити, застосовуючи напівкількісну оцінку «активних» і «хронічних» («неактивних») змін в різних ниркових структурах з визначенням індексів активності і хронізації за запропонованою модифікацією.
3. При високих значеннях вихідного індексу хронізації (8 і більше балів) низька вірогідність позитивного ефекту індукційної патогенетичної терапії вовчакового гломерулонефриту і висока – його несприятливого перебігу незалежно від рівнів індексу активності, які встановлюються за даними початкового прижиттєвого морфологічного дослідження нирок.
4. Хворі II морфологічним класом вовчакового гломерулонефриту не потребують проведення імунодепресивної терапії, враховуючи латентний перебіг і сприятливий прогноз. У зв’язку з несприятливим прогнозом, хворі III, IV і V класами потребують проведення індукційної імунодепресивної терапії із застосуванням циклофосфану із середніми дозами глюкокортикоїдів. Враховуючи низьку ефективність монотерапії глюкокортикоїдами і азатіоприну з середніми дозами глюкокортикоїдів, такі лікувальні режими не слід використовувати як індукційну терапію у хворих IIІ, IV і V морфологічних класів.
5. Всі хворі з вовчаковим гломерулонефритом потребують постійного спостереження ревматологів, нефрологів і терапевтів з проведенням регулярних досліджень сечі, артеріального тиску, креатиніну сироватки крові та швидкості клубочкової фільтрації (незалежно від досягнутої клінічної ремісії чи персистенції системного червоного вовчака) для своєчасного виявлення загострень і проведения при цьому адекватної патогенетичної терапії.

**Список наукових ПРАЦЬ, опублІкованИх ЗА темОЮ дисертацІЇ**

1. Хедхили Валид. Место морфологических показателей, характеризующих активные и хронические поражения почечных структур, в выработке лечебных режимов при волчаночном гломерулонефрите и в прогнозировании его течения / А.И.Дядык, И.В. Василенко, Е.А. Дядык, М.В. Хоменко, Н.Ф. Яровая, И.В. Ракитская, П.Л. Паниотов, Мохаммед Хельми Зуауи, Валид Хедхили // Запорожский мед.журнал – 2005. – № 1 (28). – С. 8-12. *(автором виконано відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних параметрів, статистична обробка матеріалу)*
2. Хедхили Валид. Пути оптимизации прогнозирования эффективности патогенетической терапии волчаночного гломерулонефрита и характера его течения / Дядык А.И., Василенко И.В., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко М.В., Паниотов П.Л., Ракитская И.В., Зуауи Мохаммед Хельми, Хедхили Валид // Вісн. невідкл. відновн. мед. – 2005. – Т.6, № 1. – С. 12-16 *(автором здійснена підготовка бази даних ретроспективного аналізу, статистична обробка матеріалу)*
3. Хедхили Валид. Пути оптимизации прогноза волчаночноо гломерулонефрита / Хедхили Валид // Університетська клініка.-2007.-Том 3, №2.-С.91-94.
4. Хедхили Валид. Особенности мочевого синдрома при различных морфологических формах волчаночного гломерулонефрита / Валид Хедхили, Мохамед Зуауи // Укр.морфол.альманах. – 2007. - №3. – С.12-15. *(автором виконано відбір хворих для дослідження та оцінка клінічних параметрів)*
5. Хедхили Валид. Характер течения и исход различных морфологических классов волчаночного гломерулонефрита // Вісн. невідкл. відновн. мед.– 2007.– Т. 8, № 4. – С. 553-556.
6. Хедхили Валид Морфологические изменения в почках и клинические проявления у больных волчаночным гломерулонефритом / А.И. Дядык, Е.А. Дядык, Валид Хедхили, Зуауи Мохамед Хельми, И.В. Ракитская, Н.Ф. Яровая, М.В. Хоменко // Патологія.-2007.-Т.4,№3.-С.33-38. *(автором проведена формалізація клінічних параметрів, напівкількісна оцінка нефробіоптатів, підготовка бази даних до статистичної обробки)*
7. Хедхили Валид. Особенности интрагломерулярных, экстракапиллярных и тубуло-интерстициальных изменений при различных морфологических классах волчаночного гломерулонефрита // Питання експериментальної клінічної медицини: Зб.стат. – Донецьк, 2006. – Вип. 10, Т. 2. – С. 41-44.
8. **Пат. № 8947 UA, МКИ 7 А 61 В 8/12.** Спосіб прогнозування характеру перебігу гломерулонефриту у хворих на системний червоний вовчак. Дядик О.О., Ракитська І.В., Лях Ю.Є., Гур’янов В.Г., Хедхілі В.; Дон. ДМУ; № u200504619; заявл. 17.05.05; опубл. 15.08.05, Бюл. №8.- 3 с. *(автором проведено відбір клініко-морфологічних даних для статистичної обробки матеріалу)*.
9. **Пат. № 20576 UA, МКИ G 01 N 33/53, А 61 В 8/12**. Спосіб оцінки ступеня активності системного червоного вовчака. Дядик О. І., Ракитська І. В., Хоменко М. В., Зуауі Мухамед Хельмі, Хедхілі Валід; Дон. ДМУ; № 20576; заявл. 09.11.06; опубл. 15.01.07, Бюл. №1. *(автором виконано відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних параметрів).*
10. Хедхили Валид. Оптимизация прогнозирования течения заболевания и эффективности патогенетической терапии волчаночного гломерулонефрита / Дядык А.И., Хедхили Валид, Зуауи Мохамед Хельми // Матер. IV Нац. конгресу ревматологів України. – 18-21 жовтня – Полтава, 2005.– С. 25-27. *(автором проведено оцінку клінічних параметрів протягом проспективного спостереження та формалізацію отриманого матеріалу).*
11. Хедхили Валид. Критерии неблагоприятного прогноза у больных волчаночным гломерулонефритом // Матер. наук.-практ. конф. «Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини». – Донецьк, 29-30 листопада, 2006.– С. 63-65.

**АНОТАЦІЯ**

**Хедхілі Валід. Клініко-морфологічні зіставлення і прогноз у хворих з різними морфологічними варіантами вовчакового гломерулонефриту.– Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія. – Державна установа «Інститут нефрології АМН України», Київ, 2008.

При вовчаковому гломерулонефриті (126 хворих) при II морфологічному класі відмічені найнижчі рівні протеїнурії, креатиніну сироватки крові, систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також індексів активності і хронізації порівняно з III, IV і V класами, а у хворих з V класом – найбільші індекси хронізації. Визначені критерії несприятливого прогнозу вовчакового гломерулонефриту: висока персистуюча активність системного червоного вовчака, запізній початок індукційної терапії, відсутність ефекту чи погіршення при її проведенні, використання в якості індукційної терапії монотерапії глюкокортикоїдами або азатіоприну з середніми дозами глюкокортикоїдів, часті загострення, вихідні рівні індексу хронізації більше 8 балів, низька прихильність хворих до лікування.

***Ключові слова:*** вовчаковий гломерулонефрит, клініко-морфологічні зіставлення, прогноз.

**АННОТАЦИЯ**

**Хедхили Валид. Клинико-морфологические сопоставления и прогноз у больных различными морфологическими вариантами волчаночного гломерулонефрита.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.37 – нефрология. – Государственное учреждение «Институт нефрологии АМН Украины», Киев, 2008.

Клинико-лабораторные и морфологические показатели изучены у 126 больных волчаночным гломерулонефритом, среди которых было 104 женщины и 22 мужчины в возрасте от 15 до 54 лет. 45 пациентов изучены в проспективном наблюдении, 81 случай проанализирован ретроспективно. Сроки наблюдения составили от 6 месяцев до 12 лет.

Всем больным наряду с общеклиническим обследованием проведено прижизненное морфологическое исследование почек, по данным которого в 13,5 % случаях установлен мезангиальный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит (II морфологический класс), в 23,0 % – фокальный пролиферативный (III класс); в 48,4 % – диффузный пролиферативный (IV класс) и в 15,1 % – мембранозный волчаночный гломерулонефрит (V класс).

Гломерулярные изменения при волчаночном гломерулонефрите характеризуются широким спектром – от минимальных при II классе до тяжелых при III, IV и V морфологических классах. Гломерулярные изменения при III и IV классах отличаются только по удельному весу вовлеченных в патологический процесс клубочков (менее или более 50 % соответственно). При всех морфологических классах волчаночного гломерулонефрита имеют место тубуло-интерстициальные изменения, тяжесть и распространенность которых характеризуются широкой вариабельностью, но существенно менее выражены при II классе.

При II морфологическом классе волчаночного гломерулонефрита средние уровни протеинурии, креатинина сыворотки крови, систолического и диастолического артериального давления были ниже соответствующих показателей при III, IV и V классах, а значения скорости клубочковой фильтрации – больше. Не выявлено существенных различий в вышеперечисленных параметрах между III, IV и V классами. Средние значения гематурии у больных со II и V классами оказались достоверно ниже, чем у пациентов с III и IV классами.

При II морфологическом классе средние уровни морфологических индексов активности и хронизации, которые характеризуют степень изменений в почечных структурах, были значительно ниже по сравнению с остальными классами; индивидуальные уровни индекса активности были минимальными у 88,2% и умеренными – у 11,8 % больных; «хронические» изменения у 29,4 % больных отсутствовали, у 70,5 % были минимальными. У больных с V морфологическим классом средние уровни индексов активности были отчетливо меньше, а индексы хронизации – более высокие по сравнению с аналогичными при III и IV морфологических классах, несмотря на широкую вариабельность индивидуальных значений.

По данным мультивариантного логистического регрессионного анализа, критериями прогнозирования неблагоприятного течения и исхода волчаночного гломерулонефрита явились: персистирующая высокая активность системной красной волчанки, позднее начало патогенетической индукционной терапии, отсутствие ее эффекта, использование в качестве индукционной терапии монотерапии глюкокортикоидами или азатиоприна в комбинации с умеренными дозами глюкокортикоидов, частые обострения заболевания, исходные уровни индексов хронизации, превышающие 8 баллов, а также низкая приверженность больных к лечению.

***Ключевые слова:*** волчаночный гломерулонефрит, клинико-морфологические сопоставления, прогноз.

**SUMMARY**

**Hedhili Walid. Clinical and morphological correlations and prognosis in patients with different morphological classes of lupus nephritis. – The manuscript.**

Thesis for a degree of a candidate of Medical Sciences for speciality 14.01.37 – nephrology. – State Institution “Institute of Nephrology Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kiev, 2008.

Course of disease in 126 lupus nephritis patients with different morphological classes was studied. Morphological activity and chronicity indexes in II class were less and chronicity indexes in V class higher then in other classes. High levels systemic lupus erythematosus persistent activity, late start of induction therapy, no effect of induction therapy, use of glucocorticoid monotherapy or azathioprine with glucocorticoid moderate doses as induction therapy, renal flares high frequency, initial index chronicity level more then 8 balls and low compliance to therapy were established as criteria of unfavorable lupus nephritis prognosis.

***Key words:*** lupus nephritis, clinical and morphological correlations, prognosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВГН – вовчаковий гломерулонефрит

СЧВ – системний червоний вовчак

OR [95% CI] – відношення шансів (odds ratio) і його 95% довірчий інтервал (confidence interval)

М – середні величини

SD – стандартне відхилення

Підписано до друку 15.04.2008 р. Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк КШІЩ. Ум.др.л. 1,0.

Тираж 100 прим. Замовл. № 172.

Надруковано у «Документ центр»

83050, м. Донецьк, вул. Університетська, 34

тел/факс: 8 (062) 334-01-00; тел: 8 (062) 334-11-00

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>