

## Особенности Поражения Почек У Больных Ревматоидным Артритом В Бухарской Области

*Тилавов Толибжон Бахтиёрович<sup>1</sup>, Газиев Карим Умарович<sup>2</sup>*

**Аннотация:** Целью данной работы является проведение общего анализа соответствующей литературы по проблеме повреждения почек у пациентов с ревматоидным артритом. Поражение почек у пациентов с ревматическими заболеваниями потенциально опасно, поскольку может привести к развитию терминальной почечной недостаточности, которая может потребовать заместительной почечной терапии. Амилоидоз часто приводит к почечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом. Амилоидоз почек чаще развивается у пациентов с острым течением ревматоидного артрита и при максимальных иммунологических нарушениях. У пациентов с амилоидозом почек на фоне ревматоидного артрита уменьшаются проявления поражения суставов, при этом преобладающую роль приобретает почечно-уремический синдром. Признаки нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности развиваются постепенно. Повреждение почек может быть вызвано приемом лекарств от ревматоидного артрита. Выбор оптимальной схемы индивидуально-ориентированной терапии жизненно важен для пациентов, поскольку каждое обострение как ревматического заболевания, так и вторичного поражения почек приводит к прогрессированию хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, почки, почечная недостаточность, амилоидоз, гломерулонефрит.

Ревматоидный артрит (РА) - одно из наиболее распространенных и серьезных заболеваний соединительной ткани (примерно у 1% населения в мире и 0,4% населения в Украине) [4, 13]. Системные проявления РА определяют тяжесть его течения, прогноз и могут привести к инвалидизации и смерти пациентов [2, 13]. Патология почек у пациентов с РА занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости (20-60% пациентов). Это зависит от длительности заболевания, интенсивности патологического процесса, наличия гемодинамических и метаболических нарушений. [1, 2, 6, 15]. Известно, что артериальная гипертензия, анемия, дислипидемия являются сопутствующими заболеваниями, которые могут негативно сказаться на работе почек. [2, 3, 13]. Уже установлена взаимосвязь между поражением почек, частотой и продолжительностью приема НПВС, то есть препаратов базисной терапии, и возрастом пациентов. Структура ревматоидной нефропатии сложна, много факторна и может быть представлена различными клиническими и морфологическими вариантами. Следует отметить, что на сегодняшний день точных данных о распространенности и частоте поражения почек при РА практически нет. Большая часть данных основана на результатах биопсий и патологоанатомических исследований, которые указывают на актуальность этой проблемы.

**Цель работы** - провести обобщенный анализ литературы по проблеме повреждения почек у пациентов с ревматоидным артритом. Примерно у 2/3 пациентов с РА повреждение почек выявляется в течение жизни.

У больных РА существуют так называемые "специфические" клинические формы поражения почек (вторичный амилоидоз, ревматоидный гломерулонефрит, ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек). реже проявляются, а также ятрогенные, которые могут

<sup>1, 2</sup> Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али Ибн Сины



развиться вследствие симптоматической или базисной терапии некоторыми лекарственными препаратами (медикаментозный тубулоинтерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия). В то же время следует отметить, что активная терапия при РА может спровоцировать инфекционные заболевания (пиелонефрит, апостематозный нефрит и др.) и сосудистые осложнения (системный васкулитоз). В результате развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), но также возможно острое поражение почек (как при нефропатии медицинского генеза).

Необходимо подчеркнуть, что в литературе проанализированы представленные противоречивые данные о распространенности различных патологий почек у Пациенты с РА [5, 15]. Нозологический диагноз, большинство из десяти, ставится на основании наличия клинических и

лабораторных критериев, наиболее распространенным и важным из которых является протеинурия. Специалисты не всегда уделяют достаточное внимание ранним проявлениям функциональных нарушений функции почек, особенно умеренной протеинурии. Верификация диагноза производится на основании прижизненной биопсии тканей ребенка и гистологического исследования аутопсийного материала. Наиболее неблагоприятным и угрожающим состоянием для пораженной почки является вторичный реактивный амилоидоз почек типа АА [12, 18]. Анализ статистики заболеваемости за последние годы показал, что среди причин вторичного АА-амилоидоза ведущее место занимает РА. Поданным разных авторов, количество таких больных возросло с 35 до 60% [26]. Прижизненный диагноз амилоидоза почек был установлен только в 37% случаев. [21], у 7-8% больных РА наблюдается бессимптомный амилоидоз [18]. Также было отмечено, что у носителей HLA-DRB1\*04 (аллели\*0401, \*0405, \*0410) и пациентов с мутациями аллелей R408Q и P369S чаще диагностировалось заболевание, на 1,7% [25].

Амилоидоз обычно развивается спустя несколько лет с момента начала заболевания и, естественно, зависит от продолжительности и течения основной патологии играют важную роль как факторы риска развития этого осложнения. Как правило, оно развивается у людей разных возрастных групп, но чаще у мужчин пожилого возраста.

Типичной особенностью амилоидоза у больных РА является его системный характер, проявляющийся увеличением печени, селезенки, лимфатических узлов и поражением других органов. У таких пациентов уменьшаются суставные и фебрильные проявления РА и на первый план выходит уремический синдром с последовательной сменой стадий амилоидной нефропатии, клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома (НС) и развития хронической почечной недостаточности [2]. Показано, что сочетание амилоидоза почек с тубуло-интерстициальным компонентом и васкулитом является неблагоприятным прогностическим признаком его развития прогрессирование [27]. Данные о выживаемости пациентов с РА после подтверждения АА-амилоидоза различны и составляют от 2 до 5 лет. Пациенты в основном умирают от инфекционных осложнений и терминальной почечной недостаточности. Наряду с клиническими признаками поражения почек у пациентов с РА, нефробиопсия подтвердила диагноз амилоидоза почек в 10-15% случаев в США, в 22% наблюдений в Японии и в 30% случаев в Финляндии [17, 19]. По национальным данным, амилоидоз подтверждается в 28,6% случаев [13]. Иммунофлуоресцентное исследование биопсии почечной ткани наряду с амилоидными

отложениями выявило скопления IgA в слизистой оболочке и IgG вдоль стенок капилляров клубочков [19]. Амилоидоз почек у больных РА часто сопровождается образованием экстракапиллярных полумесяцев, которые напоминают таковые у пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом [24].

Ревматоидный гломерулонефрит (РГН) клинически диагностируется гораздо реже, примерно у 37,5% случаев РА и характеризуется высокой интенсивностью процесса, а в некоторых случаях указывает на наличие ревматоидного васкулита. Прогноз при РГН, в отличие от амилоидоза



почек, более благоприятный, но у 30% пациентов может развиваться стойкая артериальная гипертензия с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью [2, 13]. Клинически типичными считаются мочевого синдром и преходящая протеинурия, иногда с микрогематурией. В то же время характер морфологических изменений при клубочковых поражениях вариабелен, чаще представлен мезангиопролиферативным гломерулонефритом (МППН), который встречается в 70-80% случаев, мезангиокапиллярным гломерулонефритом (МКГН), который встречается у 20-30% , и мембранозный гломерулонефрит. При этом последние два заболевания характеризуются быстро прогрессирующим, тяжелым клиническим течением [13]. Среди других форм РГН выявляются фокально-сегментарный склероз, гиалиноз и подострый быстро прогрессирующий экстракапиллярный гломерулонефрит. Различают три морфологических типа РГН: классический, с массивным субэпителиальными отложениями; мембранозные и пролиферативные – заболевание с плотными отложениями и смешанными проявлениями. Но существование последних обычно не признается. Мембранозные формы МГН особенно часто выявляются при ятрогенном развитии гломерулонефрита. Считается, что его основными морфологическими признаками являются: "спайки" базальных мембран капилляров при световой микроскопии (окраска по Джонсону) и характерное "расщепление" и "удвоение" базальных мембран на поздних стадиях. Следует отметить, что в основе иммунопатогенеза повреждения почек у больных РА основан на двух механизмах: воздействии нефротоксичных антител на структурные элементы базальной мембраны клубочков (антитела к GBM) и отложении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в субэндотелиальной и мезангиальной зонах почечных клубочков [13]. Доказана связь тканевых изменений в почках с механизмами микроциркуляции, которые развиваются по общей схеме: иммунные механизмы запускают процесс иммунного ответа, который сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией лизосомальных ферментов, калликреин кинина, ретикулоэндотелиальных систем, и система дополнения. Это стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и выработку мезангиального матрикса (внеклеточного вещества) и привлекает нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и тромбоциты в эту область от воспаления в кровотоке. В результате повышается проницаемость мембран эндотелия, что приводит к интерстициальной лимфоидной мононуклеарной инфильтрации, активации фибробластов с индуцированием миофибропластического фенотипа и стимуляции синтетических процессов во внеклеточном матриксе с пролиферацией эндотелиальных клеток, развитию капиллярной базальной мембраны, взаиморасположению клубочковых капилляров (ВМК) с фибробластами развитие клубочковой гиперцеллюлярности, гипертрофических изменений в канальцах и строме с последующей атрофией эпителий канальцев, развитие капилляров, васкулит, а также сосудосуживающие и гемокоагуляционные эффекты, которые приводят к поражению почечной ткани [13]. Следует отметить, что все механизмы взаимосвязаны по типу "замкнутого круга". В то же время начальное повреждение почек у больных РА инициирует тубулоинтерстициальные изменения, которые усиливают прогрессирование заболевания за счет сохранения патологических изменений в базальной мембране клубочков, замыкая опасный круг патологических изменений. Морфологическая форма гломерулонефрита не влияет на тяжесть поражения определенных структур почек. Хотя регрессионный анализ показывает взаимосвязь между выраженностью морфологических изменений клубочков, канальцев, стромы и кровеносных сосудов и уровнем отложения иммуноглобулина в почечных структурах. Среднее соотношение клубочковых лейкоцитов связано с содержанием IgA и IgG в капиллярах, IgG в строме, IgM в мезангии, выраженность изменений в канальцах характеризуется содержанием IgG в строме и IgM в мезангии, IgG и IgM в интерстиции, а также IgM в мезангии, и IgA в капиллярах.

Полученные данные позволяют сделать следующий вывод: отложение иммуноглобулинов в структуры почек являются прогностически неблагоприятным признаком повреждения клубочков и стромы и отражают тяжесть процесса. Корреляционный анализ показывает, что существует прямая зависимость между уровнем отложения IgA в строме и IgM в мезангии и тяжестью всех отдельных морфологических признаков гломерулонефрита. Утолщение



базальной мембраны капилляров клубочков коррелирует с уровнем IgA в мезангиуме, IgM и IgG в капиллярах.

Степень пролиферации эндотелиоцитов капилляров положительно коррелирует с IgM в капиллярах и мезангиуме, IgG в капиллярах и IgM в строме, в то время как лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция с Отложение в нем IgM и IgG. Постоянный прием базисных лекарственных препаратов пациентами с РА приводит к необходимости мониторинга побочных эффектов, одним из которых является развитие тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [4,9,11], частота возникновения которого составляет 47-49% [7, 28]. Основные методы лечения РА включают цитостатики, соединения золота, сульфосалазин, гидроксихлорохин, D-пеницилламин, инфликсимаб и другие препараты. К симптоматическим средствам относятся НПВП. Терапия ГКС обладает симптоматическими и патогенетическими свойствами. [16]. Каждый из этих препаратов может вызвать изменения в работе почек. Нефротоксичность "золотого стандарта" базисной терапии метотрексатом зависит от дозы препарата и скорости выведения. При применении в больших дозах (1-12 г/м<sup>2</sup>), в кислой среде мочи происходит осаждение кристаллов метаболитов в боковых канальцах, и через 1-2 дня развивается вызванная кристаллом неолигурическая и небелковая почечная недостаточность. При высокой концентрации препарата в крови в 47% случаев скорость клубочковой фильтрации снижается вдвое. Факторами риска, вызывающими повышенную нефротоксичность, обусловленную приемом метотрексата, являются пожилой возраст, мужской пол, высокие дозы основных лекарственных препаратов, низкий клиренс креатинина и одновременное применение антибиотиков и ингибиторов протонной помпы. Пациентам с поражением почек не рекомендуется принимать D-пенициллин и противомаларийные препараты (гидроксихлорохин) [9,14,22]. Значительное место среди базовых препаратов при РА занимает сульфозолаз, который не назначают при тяжелых нарушениях функции почек. Развитие экстрамембранозного гломерулонефрита при НС возможно при длительном применении НПВП, поскольку они вызывают длительную ишемию почечной ткани путем ингибирования синтеза почечных простагландинов и в конечном итоге приводят к развитию диффузного склероза и хронической почечной недостаточности [23]. Описаны случаи папиллярного некроза и пиелонефрита [3,8]. Сочетание ТИН с другими типами поражения почек у пациентов с РА может ускорить прогрессирование хронической почечной недостаточности. Клиническими признаками интерстициального нефрита являются полиурия и никотинурия, повышение уровня азотистых веществ (креатинина и мочевины) в крови, нарушения электролитного обмена и снижение секреторно-выделительной функции почек во время радионуклидного исследования при отсутствии протеинурии, но при наличии из-за v2-микроглобулинурии.

Диагностическое значение имеет выраженность тубулоинтерстициальных нарушений в зависимости от степени альбуминурии. Было доказано, что даже у пациентов с нормоальбуминурией статистически значимое повышение уровня альфа-1-микроглобулина по сравнению со здоровыми людьми указывает на наличие поражения канальцев, даже на ранней стадии [22].

Следует отметить, что длительная терапия левофлуномидом, одним из базовых препаратов, помогает снизить содержание амилоидного белка в крови, что позволяет предположить обоснованность назначения левофлуномида при реактивном амилоидозе почек

[25].

Некоторая надежда в лечении вторичного амилоидоза возлагается на антицитокиновые препараты биологической терапии (адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт), которые обладают антиамилоидным действием [12].

Для ранней диагностики повреждения почек у всех Пациентам с РА необходимо оценить состояние тубулоинтерстициальной ткани в дополнение к исследованию стандартных "почечных" маркеров, указывающих на сердечно-сосудистый риск, таких как скорость



клубочковой фильтрации и экскреция альбумина с мочой. Самым ранним маркером повреждения почек у пациентов с РА является альфа-1-микроглобулин, повышение уровня которого указывает на продолжительность заболевания в среднем до 5 лет. Цель оптимальной нефропротекции заключается в раннем выявлении и лечении анемии, дислипидемии и артериальной гипертензии.

Субклиническое поражение почек у пациентов с РА может также они развиваются на более ранних стадиях заболевания, но в большинстве случаев остаются недиагностированными в клинической практике. Раннее выявление почечной дисфункции может в значительной степени способствовать коррекции выбранной терапии и, таким образом, может

улучшить прогноз для пациентов с РА. Чтобы снизить риски, связанные с некоторой нефротической токсичностью базисной терапии метотрексатом, рекомендуется проводить гипергидратацию сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе 40-60 мл/кг/сут и подщелачивание мочи путем назначения бикарбоната натрия (реакция должна быть щелочным в день приема и в последующие 2-3 дня). При этом сохраняется высокая концентрация препарата в крови, независимо от уровня при азотемии показан интенсивный гемодиализ или гемофильтрация/диафильтрация, основанные на расчете индивидуального клиренса в зависимости от уровня метотрексата в сыворотке крови. При проведении экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата снижается примерно на 75%. При активной гидратации и ощелачивании мочи токсичность метотрексата может быть снижена на 15%. Бикарбонат натрия не только подщелачивает мочу, но и препятствует образованию кристаллов. Прием "петлевых" диуретиков и раствора натрия хлорида позволит поддерживать высокий уровень фильтрации и нетоксичность метотрексата (менее 0,1 ммоль/л).

Для снижения частоты и выраженности побочных эффектов средства пациентам следует рекомендовать принимать метотрексат по схеме "вечер-утро-вечерний прием" с возможным переходом на парентеральное введение. Метотрексат нельзя назначать одновременно с аспирином, диклофенаком, триметопримом, исключены алкоголь и кофеин. В случаях формирования терминальной почечной недостаточности на фоне нефропатии, обусловленной системной патологией, жизненно важно перейти на гемо- или перитонеальный диализ, трансплантацию почки, которая может значительно продлить продолжительность жизни пациентов[30].

### Перспективы дальнейших исследований

Лечение ревматических заболеваний и сопутствующего поражения почек по-прежнему остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины.

1. Zub LO, Roborchuk SV, Dotsyuk LH. Vplyv atsyklofenaku ta protyzapal'nykh tsytokiniv u khvorykh na revmatoyidnyy artryt z nayavnistyuu khronichnoyi khvoroby nyrok [Influence of acyclofenac and anti-inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis with chronic kidney disease]. *Ukrayins'kyu zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2015; 3(47): 17-20.
2. Ivanov DD, Korzh OM. Nefrolohiya v praktytsi simeynoho likarya [Nephrology in the practice of a family doctor]. *Navchal'nometodychnyy posibnyk*. 3-ye vyd., pereroblene i dopovnene. Donets'k: Vydavets' Zaslavs'kyu O.YU., 2014. P. 319-24, 358-65, 236-69, 379-91, 406-26,
3. Katerenchuk IP, Tkachenko LA, Yarmola TI. Urazhennya nyrok pry revmatychnykh zakhvoryuvannyakh [Renal Impairment in Rheumatic Diseases]. *Navchal'nyy posibnyk*. Poltava, 2017. 144p.
4. Kovalenko VM, Shuba NM. Nomenklatura, klasyfikatsiya, kryteriyi diahnostryky ta prohramy likuvannya revmatychnykh khvorob [Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment program for rheumatic diseases]. *Kyyiv*, 2004. 156p.



5. Korochina IE, Doroshenko YuA, Pryadkina SV. Revmatoidnyy artrit: porazheniye poчек i osteoporoz. Chto obshchego? [Rheumatoid arthritis: kidney damage and osteoporosis. What do they have in common?]. Akt. problemy nefrologii: Mater. Í Plenuma pravl. nauch. ob-va nefrologov. Orenburg, 1996. P.48.
6. Kulachek VT, Zub LO, Kokoshchuk OV, Kushnir IH. Kryteriyi prohnozuvannya manifestatsiyi piyelonefrytu na tli revmatoyidnoho artrytu [Criteria for prediction of pyelonephritis manifestation against rheumatoid arthritis]. Ukrayins'kyy zhurnal nefrolohiyi ta dializu. 2015; 3(47): 41-2.
7. Nasonov YeL. Perspektivy farmakoterapii revmaticheskikh zabolevaniy [Perspectives of pharmacotherapy for rheumatic diseases]. Novyye tekhnologii. 2001; 5: 27-32.
8. Paunova SS. Patogeneticheskiye osnovy nefroskleroza (Obzor literatury) [Pathogenetic bases of nephrosclerosis (Literature review)] Nefrologiya i dializ. 2005; 2: 130-5.
9. Pishak OV, Suk TI. Vplyv kompleksnoho likuvannya na funtsional'nyy stan nyrok u khvorykh na revmatoyidnyy artrit [Influence of complex treatment on the functional state of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis]. Ukrayins'kyy revmatolohichnyy zhurnal. 2005; 3(21): 23-6.
10. Rebrov AP, Tyapkina MA, Voloshinova YeV. Subklinicheskoye porazheniye poчек u patsiyentov s revmatoidnym artritom. Available from: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435397/> Serebrennikova SN, Seminskiy IZh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshcheniye №1) [The role of cytokines in the inflammatory process (communication No. 1)]. Sibirskiy med. zh. 2008; 6: 5-8.
11. Synyachenko OV, Bevzenko TB, Honchar HA. Amyloydoz poчек pry revmatoyidnom artryte [Renal amyloidosis in rheumatoid arthritis]. Ukrayins'kyy revmatolohichnyy zhurnal. 2011; 2(44): 59-63.
12. Zerbyno DD, Bahriy MM, Dyadyk OO. Sudynna patolohiya nyrok : monohrafiya. [Vascular kidney pathology: monograph]. Vinnytsya: Nova knyha; FOP Kashtelyanov O.I., 2015. P.219-26.
13. Soroka NF, Tushina AK, Yudina OA. Porazheniye poчек pri revmatoidnom artrite (po materialam patologoanatomicheskogo issledovaniya) [Kidney damage in rheumatoid arthritis (based on materials from anatomopathological examination)] Zdravookhraneniye. 2015; 8: 13-7.
14. Folomeyeva OM. K probleme opredeleniya vnesustavnykh proyavleniy revmatoidnogo artrita [On the problem of determining the extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 2: 74-82.
15. Tsybul'ko SV. Kliniko-immunologicheskkiye aspekty porazheniya poчек pri revmatoidnom artrite [Clinical and immunological aspects of kidney damage in rheumatoid arthritis]. Klin. Meditsina. 2001; 7: 52-7.
16. Yaremenko OB. Glyukokortikoidy v revmatologii: sovremennaya nomenklatura dozovykh rezhimov i ratsional'noye primeneniye [Glucocorticoids in Rheumatology: Modern Nomenclature of Dosage Regimes and Rational Use]. Ukr. revmatol. zhurn. 2002; 3: 20-6.
17. Bauerovsky L, Honsovsky E, Rysavsky R, et al. Systemic amyloidoses in renal biopsy samples. Cesk. Patol. 2009; 45(3): 64-8.
18. Benucci M, Maniscalchi F, Manfredi M. Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population. Recenti Prog. 2007; 98(1): 16-9.
19. Honma M, Toyoda M, Miyauchi M, et al. Case of rheumatoid arthritis with various histological lesions of the kidney. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 2006; 48 (2): 67-73.
20. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2003; 55 (2): 76-85.
21. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. Amyloid. 2008; 15 (4): 262-8.



22. Korsten P, Müller GA. Interstitial nephritis in rheumatic diseases. *Z. Rheumatol.* 2015; 74(4): 290-9.
23. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 722- 32.
24. Masutani K, Nagata M, Ikeda H, et al. Glomerular crescent formation in renal amyloidosis: A clinicopathological study and demonstration of upregulated cell-mediated immunity. *Clin. Nephrol.* 2008; 70 (6): 464–74.
25. Migita K. MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (6):1091–4.
26. Nishi S. New advances in renal amyloidosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2008; 12 (2): 93-101.
27. Sasatomi Y. Prognostic factors for renal amyloidosis: A clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med.* 2007;46(5):213-9.
28. Wali RK. Recent developments in toxic nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11(2): 155–163.
29. Tkachenko, L. A., Kostrikova, U. A., Yarmola, T. I., Pustovoi, G. L., & Talash, V. V. (2019). Kidney damage in patients with rheumatoid arthritis. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 19(2 (66)), 246-250.

