

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ХРЮСТОВ АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Соколова Людмила Александровна

Екатеринбург
2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОЛОГИЮ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Поражение почек у больных РА: актуальность проблемы	14
1.2. Современные взгляды на патогенетические механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом.....	16
1.3. Клинические аспекты поражения почек и их функциональное состояние у больных ревматоидным артритом.....	23
1.4. Морфологические варианты поражения почек при ревматоидном артрите.....	33
1.5. Влияние терапии ревматоидного артрита на поражение почек и их функциональное состояние.....	38
1.6. Взгляд на проблему терапии ревматоидного артрита с поражением почек.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования групп обследуемых лиц	47
2.2. Клиническая характеристика обследованных больных.....	48
2.3. Методы обследования больных	52
2.3.1. Клиническое обследование.....	52
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	52
2.3.3. Морфологическое исследование почек.....	53
2.3.4. Инструментальные методы.....	54
2.4. Статистическая обработка данных.....	54

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....56

- 3.1. Клинико-лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом с поражением почек и без такового.....56
- 3.2. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей в зависимости от функционального состояния почек у больных ревматоидным артритом.....61
- 3.3. Выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек в соответствии с результатами монофакторного анализа (метод Kaplan-Meier).....69

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК84

- 4.1. Клинико - морфологическая характеристика больных ревматоидным артритом84
- 4.2. Результаты морфологического исследования нефробиоптатов больных ревматоидным артритом86
- 4.3. Клинико-лабораторные синдромы у больных ревматоидным артритом с вторичным амилоидозом почек и мезангиопролиферативным гломерулонефритом в зависимости от уровня клубочковой фильтрации на момент нефробиопсии.....90
- 4.4. Клиническая характеристика больных РА с вторичным амилоидозом почек и мезангиопролиферативным гломерулонефритом.....96
- 4.5. Артериальная гипертензия и функциональное состояние почек у больных РА.....114

ОБСУЖДЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АФ	амилоидные фибриллы
АУФ	амилоидоусиливающий (ускоряющий) фактор
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина II
БПГН	быстро прогрессирующий гломерулонефрит
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
БМК	базальная мембрана клубочка
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГН	гломерулонефрит
ГС	гломерулосклероз
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИГХИ	иммуногистохимическое исследование
ИМС	изолированный мочевого синдром
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
ИН	интерстициальный нефрит
и-АПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
КС	кортикостероиды
КФ	клубочковая фильтрация
МезПГН	мезангиопролиферативный гломерулонефрит
МКГН	мезангиокапиллярный гломерулонефрит
МТ	метотрексат
НБ	нефробиопсия
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НС	нефротический синдром
ОХС	общий холестерин
ПН	почечная недостаточность

ПУ	протеинурия
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
САД	систолическое артериальное давление
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРП	С-реактивный протеин
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТИК	тубулоинтерстициальный компонент
ФКМ	фазово-контрастная микроскопия мочи
ФНО- α	фактор некроза опухоли – альфа
ФСГС	фокально-сегментарный гломерулосклероз
ЧБС	число болезненных суставов
ЧПС	число припухших суставов
ХГН	хронический гломерулонефрит
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦФ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО – КГ	эхокардиография
A-SAA	острофазовый сывороточный амилоидный протеин А
DAS 28	индекс активности ревматоидного артрита
DR	правая почка
Ig	иммуноглобулин
P-компонент	гликопротеин
SAA	сывороточный амилоидный протеин А
SR	левая почка

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ревматоидный артрит (РА) рассматривается как аутоиммунное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов (Насонов Е.Л., 2010; Harris E.D., 1993). Поражение почек является одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА, а прогрессирующая почечная недостаточность (ПН) и уремия занимают одно из первых мест среди причин смерти больных РА (Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J. et al., 2004).

По литературным данным, основными причинами поражения почек у больных РА справедливо считается само заболевание и лекарственные препараты, используемые для его лечения (Саркисова И.А., 2006; Firenstein G.S., 2003). При РА возможны различные морфологические варианты гломерулонефрита (ГН), интерстициальный нефрит, пиелонефрит, очень редко – гранулематозные изменения и васкулит почек (Sokka T., Abelson B., Pincus T., 2008; Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al., 2001, Каневская М.З. с соавт, 2003). В 11 - 60 % случаев РА осложняется развитием амилоидоза (Vuxbaum J., 1998; Karstila K., Korpela M. et al., 2007). В литературе есть указания на сочетание АА-амилоидоза почек с гломерулонефритами (Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al., 2008; Koseki Y., Terai S., Moriguchi M. et al., 2001). Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) является самой распространенной формой поражения почек при РА (Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al., 2003; Nagy J., Wittmann I., 2005) и может быть весомой причиной развития ПН.

Так, по данным Е.М. Шилова (2002) с соавторами, десятилетняя почечная выживаемость при МезПГН составляет 64%. Еще более быстрому развитию ПН приводят редкие формы гломерулопатий: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), фокально-сегментарный

гломерулосклероз (ФСГС), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПН), которые многие авторы рассматривают как проявление ревматоидного васкулита (Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al., 2003; Weyand C.M., 2000). Наиболее серьезным поражением почек при РА является вторичный амилоидоз (Саркисова И.А., 2006).

R. Myllykangas-Luosujarvi et al. (1999) показали, что продолжительность жизни пациентов с РА и амилоидозом сокращена на 7,7 лет. Результаты диализа у больных с почечным амилоидозом на фоне РА хуже, чем у пациентов при других хронических заболеваниях почек (Bergesio F., Ciciani A. M., Santostefano M. et al., 2007; Gabriel S., 2001).

Еще A. Bohle et al. (1993) подчеркивал, что при вовлечении почек не наблюдается полного параллелизма между клиническими проявлениями и массивностью отложения амилоида в клубочках. Как указывают O.S. Mueller (2007), E.T. Stoopler et al. (2003), точная диагностика амилоидоза (100%) возможна только с помощью нефробиопсии (НБ).

О негативном влиянии умеренной протеинурии имеются отдельные сообщения (Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. и соавт, 2002). Влияние гематурии на течение гломерулонефрита противоречивы. По мнению Е.М. Шилова с соавторами (2002), В.Л. Думана с соавтором (2005), при IgA-нефропатии гематурия в ОАМ более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшает прогноз, а еще более - макрогематурия. К другим независимым негативным факторам, влияющим на прогноз у больных РА с поражением почек, многие авторы относят возраст, мужской пол, РФ, СОЭ, СРП и использование кортикостероидов (КС) (Gabriel S., 2001; Frederick W. et al., 1994).

По мнению T. Sokka, T. Pincus (2008), улучшение клинического состояния может быть обусловлено тем, что изменилась тактика в лечении РА, стала более агрессивной за счет применения метотрексата (МТ) и других DMARDs. Терапия РА, в том числе солями золота, МТ и биологическими агентами, уменьшает смертность у пациентов с РА (Sokka T., Abelson B.,

Pincus T., 2008). H.J. Lachmann et al. (2007) считают, что раннее и агрессивное лечение РА является основным в профилактике АА-амилоидоза, которое при низких значениях циркулирующих SAA может даже привести к регрессу депозитов амилоида, а также влиять на выживаемость.

Цель исследования

Выявить факторы прогрессирования поражения почек у больных ревматоидным артритом и их влияние на прогноз в зависимости от клинического течения заболевания и морфологической картины нефробиоптатов.

Задачи исследования

1. Уточнить частоту встречаемости поражения почек у больных РА и их клиничко-лабораторные варианты.
2. Выявить факторы, влияющие на выживаемость больных РА с поражением почек, используя монофакторный анализ по методу Kaplan-Meier.
3. Изучить морфологические варианты патологии почек у больных РА на основании анализа результатов нефробиоптатов.
4. Провести сопоставление клиничко-лабораторных данных с морфологической картиной нефробиоптатов у больных РА и определить показания к нефробиопсии.
5. Проанализировать влияние проводимого лечения больных РА на прогрессирование почечной недостаточности.

Научная новизна

С помощью монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier впервые выявлены независимые факторы, влияющие на выживаемость больных РА с поражением почек: женский пол, возраст в дебюте РА более 45 лет, длительность АГ $> 8,6$ лет, высокая активность РА (по шкале DAS 28 $> 5,1$), протеинурия $> 0,3$ г/л и эритроцитурия менее 2 в поле зрения в

ОАМ, суточная протеинурия $> 0,4$ г, гипопроteinемия и анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена и холестерина.

На основе результатов комплексного обследования больных РА установлено, что основными клиническими вариантами поражения почек являются: изолированный мочевого синдром (15,4%) и нефротический синдром (1,2%), снижение СКФ диагностировано у 61,2% пациентов.

Основным морфологическим субстратом поражения почек при РА, по данным нефробиопсий, является вторичный амилоидоз, который встретился в 52,6% и с гистологическими признаками гломерулосклероза в 100% случаев. Наличие гломерулосклероза в 15% при этом варианте приводило к снижению СКФ менее 60 мл/мин. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит обнаружен у 42,1% пациентов, гломерулосклероз выявлен только в 50% случаев. Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН встретилось у 5,3% больных.

Установлено, что у больных РА вторичный амилоидоз почек в 46% случаев протекал с нефротическим синдромом (НС) и у 54% пациентов с изолированным мочевым синдромом (ИМС). При МезПГН встретился только изолированный мочевого синдром.

Обоснована целесообразность своевременного проведения нефробиопсии (НБ), позволяющая вовремя верифицировать морфологические изменения у больных РА с поражением почек. Показанием для НБ являются: протеинурия $\geq 0,3$ г/л с минимальной микрогематурией в общем анализе мочи, суточная протеинурия $\geq 0,4$ г в сочетании со СКФ ≥ 60 мл/мин.

Научно-практическая значимость

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования больных РА с целью выявления поражения почек, а также определять тактику ведения и лечения для предупреждения развития ПН.

Для ранней диагностики АА-амилоидоза почек у больных РА следует учитывать следующие данные: возраст больных в дебюте поражения почек 60; 49÷65 лет, длительность РА до дебюта патологии почек: 16; 6÷23 лет, преобладание III степени активности РА (по шкале DAS 28) и ее длительность, протеинурия в ОАМ в дебюте поражения почек, анемия, снижение общего белка сыворотки крови: 63,5; 56÷65 г/л, уровень протеинурии в ОАМ в динамике: 1,55; 0,95÷2,2 г/л и микрогематурия: 2; 1÷2 в п/зр., СПУ: 3,1; 1,9÷3,8 г/л, снижение СКФ до 44,5; 34÷63 мл/мин.

С учетом клинико-лабораторных данных и морфологического исследования нефробиоптатов больных РА определены показания к нефробиопсии: ПУ $\geq 0,3$ г/л и МГУ (менее 2 Эр. в п/зр.) в ОАМ, СПУ $\geq 0,4$ г, СКФ ≥ 60 мл/мин., высокая степень активности РА (по шкале DAS 28), анемия, склонность к гипопроотеинемии, гиперхолестеринемия, высокий уровень серомукоида, фибриногена, ЦИК. Верифицированные гистологические изменения в почках у больных РА позволяют осуществлять коррекцию базисной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение почек при РА встречаются в 16,6% случаев и в дебюте проявляются минимальным мочевым синдромом при любом морфологическом субстрате. Основными клиническими вариантами поражения почек являются: нефротический синдром в 1,2% и изолированный мочевого синдром - 15,4%. ПН встречается у 61,2% пациентов (СКФ ≤ 60 мл/мин).

2. Морфологический субстрат поражения почек при РА в 57,9% представлен АА-амилоидозом с гистологическими признаками гломерулосклероза (ГС) в 100% случаев, тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) обнаружен в 68,2%, а гипертоническая нефроангиопатия (ГНАП) - 31,8%. В 42,1% обнаружен хронический гломерулонефрит

(ХГН), у всех пациентов установлен мезангиопролиферативный вариант (МезПГН). Морфологические признаки обострения МезПГН наблюдались в 87,5%. Гистологические признаки ГС выявлены у 50% больных, различной степени выраженности: 4,3; 0÷11,8%, ТИК обнаружен в 31,3%, а ГНАП - 31,3% случаев.

3. К факторам, негативно влияющим на развитие ПН у больных РА с поражением почек относятся: женский пол, возраст в дебюте РА 45 и более лет, а также дебют патологии почек в 59; 54÷60 лет, продолжительность почечной патологии – 9,65; 4÷17,7 лет, высокая активность РА, артериальная гипертензия, протеинурия (ПУ) > 0,3 г/л в ОАМ, нарастание СПУ более 0,4 г через 1,5 года, микрогематурия, гипопротеинемия, анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена, гиперхолестеринемия.

4. Своевременное проведение нефробиопсии у больных РА с поражением почек позволяет верифицировать морфологические изменения, что дает возможность вовремя провести коррекцию терапии и улучшить прогноз заболевания. Лечение метотрексатом у больных РА с АА-амилоидозом почек улучшает выживаемость.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической деятельности ревматологического отделения и в городском нефрологическом центре МБУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре внутренних болезней № 2 УГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации неоднократно доложены и обсуждены на научно - практических конференциях МБУ ЦГКБ №6 (г. Екатеринбург, 2008, 2009 гг.), на заседании областного научно-

практического общества терапевтов (г. Екатеринбург, 2011 г.). Материалы работы представлены на V съезд ревматологов России (Москва, 2009г.), на IV Национальный конгресс терапевтов (XX съезд российских терапевтов) (Москва, 2009г.), на I научно-практической конференции терапевтов, нефрологов и эндокринологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2012г.), на конференции «Вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Екатеринбург, 01.10.2013г.).

Публикации

По теме исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 – в Российских журналах, рецензируемых ВАК.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с клинической характеристикой больных, изложением используемых материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 39 отечественных и 155 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 51 таблицей, 19 рисунками, двумя клиническими примерами.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России на кафедре скорой медицинской помощи (научный руководитель – зав. кафедрой, д.м.н., профессор Л.А. Соколова).

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Поражение почек у больных ревматоидным артритом: актуальность проблемы

Ревматоидный артрит в настоящее время рассматривается как аутоиммунное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов (Насонов Е.Л., 2008; Чичасова Н.В., 2009; Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al., 2002). Высокая медико-социальная значимость РА обусловлена не только его большой распространенностью, но и ранней инвалидизацией: через 10–15 лет от начала болезни примерно 90% пациентов теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами (Roccatello D., Ferro M., Cesano G. et al., 2000; Shen P., He L., Huang D., 2008; Scott D.L., 2002).

Ревматоидный артрит - заболевание, встречающееся с частотой около 1% в общей популяции, причем женщины страдают в 2,5 раза чаще, чем мужчины (Серов В.В., Варшавский В.А., Иванов А.А., 2000; Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. и соавт, 2002; Gabriel S.E., 2001).

Наиболее часто РА начинается в период от 40 до 70 лет, заболеваемость увеличивается с возрастом (McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al., 1998; Weyand C.M., 2000). РА может сопровождаться внесуставными системными проявлениями (Harris E.D., 1993; Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al., 2003).

Распространенность хронической болезни почек (ХПБ) у пациентов РА значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции и колеблется от 15 до 50% (Волошинова Е.В., Тяпкина М.А., Ребров А.П.,

2011; Karstila K., Korpela M., Sihvonen S., Mustonen J., 2007). K. Karstila et al. (2007), I. Avalos et al. (2008) и A.M. Van Sijl et al. (2011) подчеркивают, что самой частой причиной смерти у больных РА, особенно на фоне ХБП, являются сердечно-сосудистые заболевания (учет смертности «идет» по ИБС и ОНМК, которые случились на фоне ХПБ и ХПН), как и в общей популяции, но в более раннем возрасте (в среднем на 10 лет раньше).

Поражение почек является одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА. Симптомы поражения почек у таких больных отмечаются примерно в 10-25% случаев (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003; Korpela M., 1993; Maiideli V.F., Hoffman G.S., 2001). Прогрессирующая почечная недостаточность (ПН) и уремия занимают одно из первых мест среди причин смерти больных РА (Doran M.F., Pond G.R., Crowson C.S. et al., 2002; Sihvonen S., Korpela M., Laippala P. et al., 2004).

По частоте поражения почек РА стоит на третьем месте, уступая лишь таким заболеваниям, как системная красная волчанка и системные васкулиты (Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A.C. et al. 1987). До сих пор нет единого мнения о характере патологии почек при РА, и литературные данные противоречат друг другу (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003; Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al., 2008).

Заболевания почек у данной категории больных могут быть связаны как с развитием вторичного амилоидоза, так и различных морфологических форм гломерулонефрита, а также острого и хронического медикаментозного интерстициального нефрита (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003). Существуют значительные различия распространенности вторичного амилоидоза при РА в литературе: встречаемость последнего колеблется от 15 до 60% (Edmonds J.P., Winyard S.E., Guo P.G. et al., 1997; Karstila K., Korpela M., Sihvonen S. et al., 2007). G. Chevrel et al. (2001) отмечали, что АА-амилоидоз при ревматических заболеваниях составляет около 34% случаев, а при РА может достигать до

83%. A. Icardi et al. (2003) показали, что гломерулонефрит при РА встретился в 60-65%, амилоидоз соответственно в 20-30% случаев, реже - хронический и острый интерстициальный нефрит.

1.2. Современные взгляды на патогенетические механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом

Как указывают Я.Л. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова (2004), РА - самое частое аутоиммунное заболевание человека и является классической моделью хронического воспалительного заболевания человека, в основе которого лежат тяжелые нарушения в системе иммунитета (Firenstein G.S., 2003). Е.Л. Насонов (2004) и Н.Д. El-Gabalawy, Р.Е. Lipsky (2002) расценивают РА как гетерогенное заболевание, основу патогенеза которого составляет сложное, плохо изученное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на патогенные, а нередко и физиологические стимулы. При поступлении антигена в организм, прежде всего, реагирует моноцит/макрофаг. Далее при РА преобладает тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли - альфа (ФНО- α) (Amore A., Callo F., Vocchieto E. et al. 1993; Feldman M., Brenan F.M., Maini R.N., 1996). Ведущее значение в развитии иммунного воспаления отводится провоспалительному цитокину - ФНО- α , который может способствовать воспалению как непосредственно, так и индуцировать экспрессию других провоспалительных цитокинов (Риад Э., 2005; Feldman M., Brenan F.M., Maini R.N., 1996). В условиях *in vitro* ФНО- α и ИЛ-1 являются потенциальными стимуляторами эффекторных функций синовиальной ткани - пролиферации, экспрессии матриксных металлопротеиназ и молекул адгезии, секреции других цитокинов, продукции простагландинов. При этом ФНО- α и ИЛ-1 действуют как

синергисты при стимуляции этих функций (Wood N.C., Dickens E., Symons J.A. et al., 1992). Одновременно у больных РА происходит поликлональная активация В-лимфоцитов с продукцией различных антител, включая аутоантитела. Наиболее известным из них является ревматоидный фактор (РФ) - антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина G (Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е. и соавт. 2004). Воспаление при РА распространяется активированными лимфоцитами, сенсibilизированными к собственным тканям, из пораженного сустава в общую циркуляцию (Goronzy J.J., Weyand C.M., 2005). Продукция аутоантител приводит к образованию иммунных комплексов, способствует развитию иммунокомплексного васкулита. Генерализация воспалительного процесса приводит к формированию внесуставных проявлений, которые могут локализоваться в различных органах и тканях (Goronzy J.J., Weyand C.M., 1994). Системные проявления характерны в большей степени для серопозитивного варианта, чем для серонегативного варианта РА (Joss N., McLaughlin K. et al., 2000).

Тяжесть состояния при РА обусловлена не только деструктивными изменениями в суставах, но и широким спектром системных проявлений (Gabriel S.E., 2001; Lee D.M., Weinblatt M. E., 2001, Насонов Е.Л., 2011). Поражение почек - наиболее тяжелое висцеральное проявление ревматоидного процесса, а терминальная почечная недостаточность является самой частой причиной смерти больных РА (Boers M., 1990; Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al., 2001). За развитие поражения почек при РА, как полагают, ответственны клеточный и гуморальный иммунитет, а также играет важную роль генетическая предрасположенность (Bigazzi P.E., 1999; Maury S.P.J., Liljeström M., Laiho K. et al., 2003). Наличие повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С₃, С₄ у пациентов РА не влияет на возникновение поражения почек. Поэтому было высказано предположение, что ЦИК, С₃, С₄ не имеют определенную роль в патогенезе нефропатии при РА (Korpela M., Mustonen J., Terppo A.M. et al., 1997).

Наиболее клинически значимым и относительно часто встречаемым поражением почек при РА является АА-амилоидоз (Vuxbaum J., 1998; Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003). Важными патогенетическими звеньями АА-амилоидоза являются: наличие белка-предшественника, его структурные свойства, нарушенная деградация, амилоидоусиливающий (ускоряющий) фактор (АУФ), а также гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент (Feldman M., Brenan F.M., Maini R.N., 1996). На моделях экспериментальных животных *in vivo* установлено, что острофазовый сывороточный амилоидный протеин А (А-SAA) является сывороточным предшественником АА-белка. Так как реактивный амилоидоз является осложнением хронического воспаления, повышенный уровень SAA становится ведущим фактором в развитии вторичного амилоидоза (De Beer F.C., Mallya R.K., Fagan E.A. et al., 1982; Scheinberg M.A., Benson M.D., 1980).

В эксперименте E. Malle et al. (1993) продемонстрировали связь между SAA и белком АА на свиньях, обезьянах и мышах, у которых высокий уровень SAA предшествовал появлению вторичного казеинового амилоидоза. При вторичном амилоидозе выявлен более активный протеолитический распад SAA, чем у пациентов с РА без амилоидоза (Migita K., Eguchi K., Tsukada T. et al., 1996; Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M., 1997). T. Yamada, B. Kluge-Beckerman, J.J. Liepnieks, M.D. Benson (1995) в исследовании *in vitro* показали, что распад SAA с N-концевой части не приводит к формированию амилоидоподобных фибрилл вследствие деградации SAA катепсином D и другими кислыми протеазами. Для образования амилоидоподобных фибрилл необходима N-концевая часть. Выявлено, что мононуклеарные лейкоциты здоровых людей способны к полной деградации SAA, а клетки пациентов с амилоидозом экспрессируют фрагмент белка, который имеет такой же размер, как АА-протеин и может иммунологически взаимодействовать с ним (Lee D.M., 2001).

В экспериментальных исследованиях показано, что нормальные купферовские клетки мышей полностью разрушали SAA, в то время как у мышей с амилоидозом продуцировали AA-протеин. Полученные данные позволяют думать о том, что образование амилоида может быть результатом дефектной деградации SAA в моноцитарных клетках (Fuks A., Zucker-Franklin D., 1985; Malle E., Steinmetz A., Raynes J.G., 1993). Важное звено амилоидогенеза - взаимодействие гликозаминогликанов с депозитами амилоида (Zhang Z., Bridges S.L., 2001; Snow A.D., Kisilevsky R., 1987). Образование АФ вызывает повышенный синтез гликозаминогликанов, в частности, перликана, который является структурным белком базальных мембран и компонентом AA-амилоидных фибрилл. Взаимодействия между SAA и новосинтезированным перликаном или другими белками базальной мембраны могут вести к отложению амилоида и нарушению сборки базальной мембраны (Kisilevsky R., Young W., 1994). Амилоидный протеин P присутствует во всех депозитах амилоида, связываясь с ними кальций зависимым способом (Weyand C.M., 2000). Предшественником амилоидного протеина P является сывороточный амилоидный протеин (SAP) - белок плазмы крови, идентичный амилоидному протеину P (Hawkins P.N., Vigushin D.M., Pepys M.B., 1994). A.S. Cohen (1983) показал, что очищенный человеческий амилоидный протеин P ингибирует протеолитическую активность эластазы *in vitro*, поэтому он может участвовать в амилоидогенезе, подавляя деградацию SAA в месте отложения АФ.

R. Kisilevsky и I.D. Young (1994), систематизировав все данные, выдвинули свою теорию патогенеза AA-амилоидоза. Первичный физиологический ответ на воспалительный момент ведет к образованию большого количества SAA, который связывается с липопротеидами высокой плотности, далее распределяется преимущественно в тканях и органах, богатых макрофагами. При наличии определенных условий AA-амилоид образуется в них. АУФ при хроническом воспалении может

служить ядром образования АФ. Далее происходит взаимодействие между SAA и некоторыми белками базальной мембраны, нарушенный метаболизм которых способствует формированию фибрилл амилоида.

При кажущейся логичности этой схемы многие ее звенья остаются не совсем ясными. Не уточнены условия, способствующие агрегации белков-предшественников в фибриллы амилоида, избирательность поражения отдельных органов (почек), факторы прогрессирования амилоидоза этих органов и, напротив, механизмы самозащиты организма, направленные на элиминацию амилоида и предотвращение его развития (Саркисова И.А., 2006).

МезПГН является наиболее частым гистологическим поражением почек у больных РА. Далее следуют мембранозная нефропатия и редкие формы: мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), которые многие авторы рассматривают как проявление ревматоидного васкулита (Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T. et al., 1995; Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al., 2003; Weyand C.M., 2000). К МезПГН относятся IgA, IgM, IgG - нефропатии. Расширение мезангиального матрикса связано с влиянием циркулирующих иммунных комплексов (Шулутко Б.И., Макаренко СВ., Шумилкин В.Р., 2001; Nakano M., Ueno M., Nishi S. et al., 1996). Korpela M. et al. (1997), изучив почечные биоптаты от больных РА при иммунофлюоресцентном исследовании, выявили повышенное содержание гранулированного IgA, а также IgM, IgG, C₃ в мезангиальном матриксе.

В большинстве случаев причина IgA-нефропатии остается неизвестной. Однако IgA-нефропатия может встречаться при вторичном поражении почек у пациентов с заболеваниями печени, воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эти данные не исключают генетические механизмы и влияние экологических факторов на развитие IgA-нефропатии, а также множество пищевых и микробных

антигенов, которые играют важную роль в патогенезе IgA-нефропатии (Julian B.A., 2000; Pouria S., Barratt J., 2008).

Основная функция системы IgA - предотвращать проникновение во внутреннюю среду организма различных микробных, пищевых и других антигенов окружающей среды. Известны два класса человеческого IgA: IgA1 и IgA2. Плазматические клетки пищеварительного и респираторного тракта продуцируют оба класса IgA, а плазматические клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1 (Iwanami N., Iwase H., Takahashi N. et al., 2008; Hruby Z., Smolska D., Filipowski H. et al., 1998). Для возникновения IgA-нефропатии недостаточно просто избыточного синтеза IgA (Беспалова В.М., Сапожникова Ю.А., Зафранская М.М., 2005). Некоторые наблюдения подтверждают, что IgA-нефропатия ассоциирована с нарушением регуляции обмена IgA, возможно имеет значение повышенный синтез интерлейкинов 2 и 4, γ -интерферона (Chintalacharuvu S.R., Yamashita M., Bagheri N. et al., 2008; Tsuboi N., Kawamura T., Ishii T. et al., 2009).

В настоящее время высказывается предположение о роли галактозодефектного IgA1 в патогенезе заболевания (Eijgenraam J.W., C van Kooten, 2008; Mestecky J., Suzuki H., Yanagihara T. et al., 2007; Narita I., Gejyo F., 2008).

Доказано, что при IgA-нефропатии происходит отложение как IgA1 (Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A., 2008), так и IgA2 (Allen A.C., 1995). S. Pollet et al. (1989), при описании больных РА с гломерулонефритом, выявили ассоциацию IgM и ревматоидного фактора (IgM-РФ) с МезПГН. Они предположили, что функциональная реакция почечного мезангия на удаление IgM-РФ комплексов может привести к мезангиальному поражению. Интенсивность мезангиальных депозитов IgM не коррелирует с длительностью и тяжестью РА, ни с уровнем сывороточных иммуноглобулинов. Значительная корреляция наблюдалась с интенсивностью мезангиальных депозитов IgM и уровнем сывороточных

IgM класса РФ (Scott D.L., 2002; Sellars L., Siamopoulos K., Wilkinson R., Leoharand T., Morley A.R., 1983). Но по данным А.Н. Cohen et al. (1983), доля депозитов мезангиальных IgM в нефробиоптатах была значительно ниже, чем у пациентов РА с МезПГН. Первичная IgM нефропатия нередко протекает с нефротическим синдромом, а у больных РА с IgM нефропатией не встретился ни в одном случае (Korpela M., Mustonen J., Terro A.M. et al., 1997).

Больные РА вынуждены длительно принимать различные лекарственные средства, большинство из которых обладают или прямой нефротоксичностью, или способны оказывать влияние на почки через более сложные, в том числе гормональные, медиаторные, иммунные механизмы. Именно поэтому проблема лекарственных нефропатий при РА с течением времени привлекает к себе всё большее внимание (Варшавский В.А., Проскурнева Е.Л., 1998; Voers M., 1990; Koseki Y., Terai C., Moriguchi M., Uesato M., Kamatani N., 2001). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто употребляемым лекарственным средствам и занимают особое место в терапии РА (Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al., 2002; Gleichmann E., Gleichmann H., 1981). Интерстициальный нефрит (ИН) обычно вызывают классические НПВП - напроксен, ибупрофен, диклофенак натрия, сулиндак, однако, подобные сведения уже есть о набуметоне и нимесулиде (Hezemans R.L., Krediet R.T., Arisz L., 1995; Voers M., 2001, Насонов Е.Л., 2011). В результате реакции гиперчувствительности к НПВП развивается ИН, не зависит от дозы и характеризуется воспалительной реакцией интерстиция. Макрофаги и Т-лимфоциты, выделяя цитокины и другие медиаторы воспаления, приводят к некрозу и апоптозу клеток интерстиция и канальцевого эпителия (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S., Misra R., 2004).

1.3. Клинические аспекты поражения почек и их функциональное состояние у больных ревматоидным артритом

К внесуставным проявлениям РА относятся поражения почек, кожи, легких, сердца, сосудов, глаз, кроветворных органов (Lee D.M., Weinblatt M. E., 2001). Сообщения различных авторов о клинических и лабораторных доказательствах поражения почек при РА являются многочисленными, однако, характеризуются крайне противоречивыми данными (Kremer J.M., Pettrillo G.F., Hamilton R.A., 1995; Wakblu A., Krisnani N., Hissaria P. et al., 2003).

Еще в 1966г. Lawson и Maclean при патологоанатомическом исследовании больных, погибших от РА, нашли поражения почек различного характера - амилоидоз, папиллярный некроз, пиелонефрит и др. в 72% случаев, из которых 34% пациентов погибли от ХПН (Wakblu A., Krisnani N., Hissaria P. et al., 2003). M. Voers et al. (1987) подчеркивают, что среди пациентов с РА поражение почек при жизни выявляется лишь в 52% случаев, т. е. почки поражаются при РА чаще, чем это диагностируется. При анализе аутопсий M. Voers et al. (1987) обнаружили, что среди почечной патологии у больных РА преобладает нефросклероз (90%), с несколько меньшей частотой наблюдаются тубулоинтерстициальные изменения (41%), гломерулонефрит (по типу мембранозного или МКГН) (43%), амилоидоз почек (11%) и почечный васкулит (6%).

A. Cantagrel et al. (1991), M. Nakano et al. (1992), С.А. Kelly et al. (1988) выявляли изолированную микроскопическую гематурию и протеинурию или оба этих лабораторных показателя у больных РА в пределах от 14% до 22% случаев. P. Kincaid-Smith еще в 1982г. полагала, что вполне возможны случайные ассоциации гематурии, которые могут присутствовать у 1% населения и больных РА. В исследовании M. Korpela et al. (1995) распространенность изолированной микроскопической гематурии у пациентов с РА встречалась не чаще, чем в контрольной группе. Для выявления микроскопической гематурии у пациентов РА

требует проведение повторных анализов мочи, особенно у пациентов, получающих базисную терапию (Korpela M., Mustonen J., Heikkinen A. et al., 1995), а внедрение фазово-контрастной микроскопии мочи (ФКМ) оказалось более надежным диагностическим методом в происхождение эритроцитурии (Birch D.F., Fairley K.F., 1979; Korpela M., Mustonen J., Heikkinen A. et al., 1995).

Микроальбуминурия (МАУ) при РА может служить ранним критерием поражения почек (Salli L., Scalici G., Corrao S., Curiale B., Salerno L., 1990). Определение суточной протеинурии - наиболее достоверный метод обнаружения заболевания почек (Варшавский В.А., Проскурнева Е.Л., 1998; Salli L., Scalici G., Corrao S. et al., 1990). В результате системного осаждения А-SAA, в том числе в почках, возникает протеинурия, часто нефротического уровня и ПН. На печеночный синтез влияет А-SAA и индуцирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, TNF- α , а уровень циркулирующих TNF- α и растворимых TNFR-1 возрастает (Maury S.P.J., Liljestrom M., Laiho K. et al., 2003).

Скудный мочевой осадок не исключает нефропатологии, но для диагностики заболевания почек необязательно сразу использовать инвазивный метод – нефробиопсию (НБ), необходимо определять функциональное состояние почек по клиренсу креатинина сыворотки крови (Варшавский В.А., Проскурнева Е.Л., 1998; Voers M., V.A.C., Dijkmans, F.C., Breedveld et al., 1987; Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976). Использование инвазивной НБ у больных РА без признаков нефропатии большинство авторов считают этически неприемлемым (Landewe R.B., Dijkmans V.A., van der Woude F.J. et al., 1996).

R. Myllykangas-Luosujarvi et al. в 1989г. констатировали, что вторичный амилоидоз почек у больных РА, которые погибли от последнего, прижизненно был обнаружен лишь в 5,8% случаев. Наиболее точная диагностика амилоидоза возможна только с помощью биопсии органов. С этой целью используют пункционную биопсию почек, печени,

ткани десны, прямой кишки, подкожной жировой клетчатки. Диагностическая ценность этих видов биопсий различна, но как указывает O.S. Mueller (2007), E.T. Stoopler et al. (2003), только нефробиопсия достоверна в подтверждении АА-амилоидоза почек - 100%.

Вместе с тем, в ряде случаев можно воспользоваться более доступным методом - биопсией прямой кишки или десны (Варшавский В.А., Проскурнева Е.Л., 1998). Н.А. Мухин и соавт. (1981), на основании собственных исследований, считают биопсию десны надежной лишь при далеко зашедшем процессе. В проспективном исследовании, проведенном Т. Kuroda et al. (2002), гастродуоденальная биопсия оказалась более чувствительным методом для диагностики амилоидоза, чем аспират брюшного жира – 60-70%. Прояснить реальную распространенность нефропатологии у больных РА, которые имели клинические и лабораторные признаки заболевания почек, в том числе с ухудшением их функции или с высоким риском повреждения на фоне лечения, в последнее время помогло проведение достаточно большого количества НБ (Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T. et al., 1995; Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998).

Клинически амилоидоз почек при РА протекает в несколько стадий. В латентной стадии клинических проявлений может не быть или фиксироваться преходящая минимальная протеинурия. Данная стадия длится 3-5 и более лет. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания (Chevrel G., Jenvrin C., McGregor B., Miossec P., 2001; Okuda Y., Takasugi K., Oyama T. et al., 1994). Следующая стадия протеинурическая: вначале протеинурия (ПУ) выражена умеренно, может в какой-то период быть даже преходящей, уменьшаться и увеличиваться, но затем становится стойкой. Продолжительность этой стадии от 10 до 13 лет.

Поражение почек при РА может произойти в результате длительного воспалительного процесса или токсического воздействия препаратов. У

пациентов с длительным течением РА и ПУ в нефротическом диапазоне всегда следует думать об амилоидозе почек, нефротическая стадия длится до 6 лет (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S. et al., 2004; Bathon J.M. A., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al., 2001; Jennette J.C., 2003).

Клинически нефротическая стадия появляется классическим нефротическим синдромом (НС) со всеми его признаками: массивная протеинурия ($>3,5$ г/сут), гипопроteinемия с гипоальбуминемией, отеки до степени анасарки, высокий уровень γ -глобулинов, холестерина, СОЭ (до 60-70 мм/ч). В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии - зернистые цилиндры. Возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиелонефрита (Тареева И.Е., 2000). НС при амилоидозе почек отличается от такового при гломерулонефрите тем, что возникает после периода длительной протеинурии, которая может быть не выявлена врачом, что снижает ценность этого признака. В отличие от гломерулонефрита для амилоидоза более характерен отечный синдром, протекающий при нормальном или пониженном (в случае инфильтрации амилоидом надпочечников) артериальном давлении (АД). Однако в настоящее время известно, что НС и при амилоидозе может протекать с артериальной гипертензией (Шилов Е.М., 2008). В дальнейшем ПН прогрессирует и наступает заключительная стадия заболевания с падением клубочковой фильтрации – уремическая (Laasko M., Mutru O., Isomaki H., Koota K., 1986). В отличие от гломерулонефрита, при котором наступление хронической почечной недостаточности (ХПН) протекает с полиурией, может приводить к хотя бы частичному схождению отеков. При амилоидозе азотемия развивается на фоне низкого артериального давления и НС (Тареева И.Е., 2000; Chevrel G., Jenvrin C., McGregor V., Miossec P., 2001).

При вовлечении почек не наблюдается полного параллелизма между клиническими проявлениями и массивностью отложения амилоида в клубочках. Уровень потери белка с мочой зависит не столько от величины

отложений амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Если отложение амилоида в клубочках является причиной протеинурии, то вовлечение интерстиция приводит к ранней почечной недостаточности (Bohle A., Wehrmann M., Eissele R. et al., 1993).

Еще в 1981 г. Н.А. Мухин показал, что протеинурия при АА-амилоидозе почек выявляется в 100% случаев: менее 3,5 г/сут - у 24,4%, более 3,5 г/сут - 72% больных. Суточная потеря белка при вторичном амилоидозе более выражена, чем при других типах амилоидоза. По данным В.Р. Hazenberg и М.Н. Rijswijk (1994), наличие белка в моче наблюдается в 70% случаев АА-амилоидоза, в то время как снижение функции почек встречается с частотой 18%. Клинической особенностью амилоидной нефропатии, по данным Н.А. Мухина (1981), является сохраняющийся НС при развитии ПН, а также последовательный переход стадии умеренной протеинурии в НС и ПН (Bigazzi P.E., 1999; Hezemans R.L., Krediet R.T., Arisz L., 1995). Вторичный амилоидоз почек быстро приводит к терминальной стадии ПН, и гемодиализ часто не в состоянии предотвратить раннюю смерть (Jennette J.C., 2003).

В части случаев развитие НС возможно и без предшествующей стадии протеинурии (Шишкин А.Л., Янченко Д.Е., Козлов В.В., 2000). В исследовании Н.Ж. Helin et al. (1995) показали, что наиболее частой причиной НС у больных с РА является вторичный амилоидоз.

Исследование аутопсий почек показывает, что АА-амилоидоз часто остается не выявленным у больных с активным и длительным течением РА (Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al., 2008). По мнению ряда авторов, риск развития вторичного амилоидоза возрастает с увеличением длительности и тяжести РА. Средняя продолжительность между появлением симптомов артрита и клинических амилоидоза почек, по данным М. Korpela et al. (1997), составляет 19 лет. Аналогичные данные были получены М. Obana et al. (1990) - вторичный амилоидоз появляется у лиц с высокой активностью РА после длительного периода основного

заболевания, в среднем через 10-15 лет. G. Chevrel et al. (2001) отмечают, что интервал между началом РА и амилоидозом почек, подтвержденный НБ, равняется 19 годам, а в предыдущих исследованиях К. Berglundb et al. (1993) и В.Р.С. Hazenberg et al. (1994) интервал составлял 17 лет и у R. Myllykangas-Luosujärvi et al. (1999) - 19 лет.

М. Korpela et al. (1997), М. Nakano et al. (1996) и А. Icardi et al. (2003) считают, что МезПГН является самым частым гистологическим проявлением поражения почек при РА, до 60%. Клинически МезПГН при РА проявляется изолированным мочевым синдромом (ИМС), редко - НС (Ратнер М.Я., Стенина И.Н., Федорова Н.Д., 1999). В крупном исследовании из 110 пациентов Н.Ж. Helin et al. (1995) пришли к выводу, что МезПГН чаще ассоциируется с РА, длительностью 10 лет. У пациентов РА и МезПГН уровень ревматоидного фактора (РФ) выше, чем у больных без нефропатии (Korpela M., Mustonen J., Terpo A.M. et al., 1997; Myllykangas-Luosujärvi R., Aho K., Kautiainen H. et al., 1999).

Клиническое течение IgA-нефропатии весьма вариабельно (Kaartinen K., Syrjanen J., Porsti I. et al., 2008). Ранее предполагалось, что IgA-нефропатия протекает доброкачественно, но есть данные, что заболевание может приводить к ПН (Hogg R.J., Silva F.G., Wyatt R.J. et al., 1994; Radford M.G., Donadio J.V., Bergstralh E.J. et al., 1997). IgA-нефропатия встречается в любом возрасте, но чаще заболевание возникает во второй - третьей декаде жизни (Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б. и соавт., 1999; D'Amico G., Golasanti G., Barbiano di Belgioioso G. et al., 1987; Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al., 2001). Все исследования демонстрируют, что чаще болеют лица мужского пола, в соотношении 2:1 (Inaba S., Takahashi T., Ishihara S. et al., 1996; Alamartine A., Sabatier J.C., Guerin C. et al., 1991). Примерно в 80% случаев оно представлено гематурией, иногда в сочетании с протеинурией (Беспалова В.М., Сапожникова Ю.А., Зафранская М.М., 2005; Alamartine A., Sabatier J.C., Guerin C. et al., 1991; Santagrel A., Purrat J., Fournie B. et al., 1991), при обострении заболевания у

пациентов развивается макрогематурия (Barta J., Kovacs T., Fazekas A. et al., 1996; Inaba S., Takahashi T., Ishihara S. et al., 1996; Lettgen B., Rascher W., 1991). По мнению ряда авторов, гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшает прогноз, а еще более макрогематурия (Думан В.Л., Батанина Н.Ю., 2005; Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. и соавт. 2002), а по данным В. Lettgen et al. (1991), О. Hotta et al. (2001), макрогематурия не оказывала отрицательного влияния на прогноз.

Возможно развитие протеинурии нефротического уровня и присоединение артериальной гипертензии (АГ) (Cabot Dalmau A., Callis L., Lara E., Carreras M., 1993). L.P. Bartosik et al. (2001), К. Neelakantappa et al. (1988) констатируют у больных с IgA-нефропатией отрицательное влияние массивной протеинурии.

О негативном влиянии умеренной протеинурии имеются отдельные сообщения R.R. Bailey et al. (1994) и Е.М. Шилова с соавторами (2002). Наблюдение за больными с естественным течением МезПГН показало, что прогноз у них неблагоприятный. Во время постановки диагноза большинство пациентов с IgA-нефропатией имели нормальную функцию почек, протеинурию 0,4 г/л или меньше и нормальное АД (Shen P., He L., Huang D., 2008). При наблюдении за больными от 5,6 до 12,8 лет естественного течения IgA-нефропатии: прогрессирование ПУ имело место у 46% пациентов, АГ встречалась у 38% человек и 24% больных имели проявления ХПН (Shen P., He L., Huang D., 2008).

Хотя IgA-нефропатию считали благоприятной в течение многих лет, в настоящее время установлено, что во многих случаях она приводит к ХПН. Согласно недавним обзорам, «почечная» выживаемость в течение 10 лет - 80-85% в большинстве исследований (Nagy J., Wittmann I., 2005). Кроме того, у 30-40% пациентов развивается терминальная стадия ХПН в течение 20 лет от начала болезни (Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A., 2008; Julian V.A., 2000). По данным Е.М. Шилова с соавторами (2002), десятилетняя «почечная» выживаемость составляла 64%.

IgM-нефропатией страдают в основном молодые люди. Клинические проявления могут быть разнообразными: НС у 41%, по данным S.O. Disciullo et al. (1988), у 26% - асимптоматическая протеинурия, у 18% - макрогематурия, у 15% - микрогематурия, АГ встречалась у 21% пациентов. Прогноз при IgM-нефропатии очень серьезен (McIntyre C.W., Fluck R.J., Lambie S.H., 2001). По данным D.J. O'Donoghue et al. (1991), у больных с IgM-нефропатией «почечная» выживаемость была 80% в течение 5 лет и 64% в течение 10 лет. Для третьего варианта - МезПГН с IgG-депозитами или без них, клинически характерны гипертоническая и смешанная формы нефрита, а в сыворотке крови для него типично повышение IgG (Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al., 2004).

При мембранозной нефропатии, обусловленной РА, НС развивается более чем в 80% случаев, протеинурия обычно неселективная, может быть протеинурия без НС, микрогематурия. В начале заболевания АГ отмечается не более чем у 10-30% больных, однако, она нередко появляется позже, с развитием ПН, СКФ снижается редко - в 10% случаев. Без лечения НС проходит у 40% больных, у 30-40% он течет волнообразно с ремиссиями и рецидивами, у остальных он сохраняется постоянно, в этом случае СКФ постепенно снижается, и через 10-15 лет развивается терминальная ПН (Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T. et al., 1995; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998).

Неблагоприятные прогностические признаки развития мембранозной нефропатии: мужской пол, пожилой возраст, АГ, высокая протеинурия, выраженная гиперлиппротеидемия и снижение СКФ. У больных РА, принимающих НПВП, такие как диклофенак, индометацин и др., а также препараты солей золота, может развиваться мембранозная нефропатия (Hall C.L., 1989; Landewe R.B., Dijkmans B.A., van der Woude F.J. et al., 1996). Способность глюкокортикоидов уменьшать протеинурию или замедлять прогрессирование ХПН при мембранозной нефропатии, в контролируемых испытаниях не доказана. Сообщения об эффективности циклофосфида,

хлорамбуцила и циклоспорина основаны на данных небольших или неконтролируемых испытаний и нуждаются в проверке (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S. et al., 2004; Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T. et al., 1995).

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит - один из самых тяжелых и неблагоприятных клинических вариантов, достаточно редкий. Среди причин выделяют вирусные и бактериальные инфекции. Особое внимание привлекает связь с вирусными гепатитами В и С, а также криоглобулинемией. Заболевают чаще молодые мужчины. Характерны гематурия, остронефритический синдром (ОНС) в дебюте, НС. Часто встречается АГ, иногда тяжелая, а также анемия и гипокплементемия. Течение неуклонно прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S. et al., 2004).

У больных с ФСГС в большинстве случаев РА имеет серопозитивный вариант с эрозивными проявлениями в суставах, а у 50% пациентов выявляются признаки системного васкулита. Клиническая картина проявляется микроскопической гематурией, протеинурией среднего уровня и гиперкреатинемией (Harper L., Cockwell P., Howie A.J. et al., 1997; Qarni M.U., Kohan D.E., 2000). O. Kaipainen-Seppanen et al. (2000) и J. Hamilton et al. (1999) описывают у больных РА поражение почек в виде ФСГС с экстракапиллярным компонентом и расценивают его как ревматоидный васкулит, ограниченный почками.

В наиболее тяжелых случаях возможно развитие гломерулонефрита с полулуниями - БПГН, как проявление вторичного васкулита (Hotta O., Taguma Y., Kurosawa K. et al., 1993; Roccatello D., Ferro M., Cesano G. et al., 2000), проявляющийся гематурией, протеинурией и нарастающей гиперкреатинемией. БПГН без иммуносупрессивной терапии (ИСТ) уже меньше, чем через 6 месяцев в 80-90% случаев приводит к ПН (Breedveld F.C., Valentijn R.M., Westedt M.L. et al., 1985; Jennette J.C., 2003).

Сочетание МезПГН и АА-амилоидоза почек также встречается у больных РА, клинически проявляется гематурией, протеинурией, иногда с гиперкреатинемией. Содержание в сыворотке крови IgA и IgM было значительно выше у пациентов с сочетанной патологией (Korpela M., Mustonen J., Teppo A.M. et al., 1997).

Кроме того, АА-амилоидоз почек у больных РА сочетается с ФСГС (Banfi G., Imbasciati E., Guerra L. et al., 1983). При анализе литературных источников в единичных исследованиях описываются случаи сочетания АА-амилоидоза почек с БПГН. Клинически данные состояния проявляются гематурией, протеинурией разного уровня, нарастающей гиперкреатинемией без ИСТ, приводящие к ПН (Шостак Н.А., 2007; Kiyama S., Sakemi T., Shimokama T. et al., 1991).

Интерстициальный нефрит (ИН) - это типичное проявление нефротоксичности НПВП. В группе риска пациенты, систематически принимающие НПВП. Как правило, клинические манифестации поражения почек появляются через несколько недель после начала приема препарата. Относительно ранними клиническими признаками ИН считают жажду и полиурию (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S. et al., 2004). Проявляется ИН нарушением реабсорбции белка и натрия, развитием отеков и протеинурии и сопровождаются умеренным мочевым синдромом или НС. Типичным признаком является АГ, иногда трудноконтролируемая. Развиваются вторичные метаболические нарушения, наиболее типична - гиперурекемия, усугубляющая течение ИН (Aggarwal P., Aggarwal A., Dhingira S., Misra R., 2004). Отмена препарата приводит к нормализации функции почек, хотя в отдельных случаях необходимо назначение гормональной терапии или гемодиализа (Henrich W.L., 1993; Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al., 2003).

Таким образом, до сих пор остаётся актуальной проблема вовлечения в иммуновоспалительный процесс почек с различными клинико-лабораторными проявлениями и формированием нарушения их функции,

что влечет за собой коррекцию терапии для улучшения выживаемости больных РА.

1.4. Морфологические варианты патологии почек при ревматоидном артрите

Заболевания почек у больных РА могут быть связаны как с развитием вторичного амилоидоза (в среднем до 40% по данным разных авторов), так и различных морфологических форм ГН: МезПГН является наиболее частым гистологическим поражением (Areste J.F., Sole J.M.N., Vaquero C.G. et al., 1999; Biasi D., A. Carletto, P. Caramaschi, M.L. et al., 1999; Icardi A., Araghi P., Ciabattini M. et al., 2003; Karstila K., Korpela M., Sihvonen S., Mustonen J., 2007), далее следуют мембранозная нефропатия и редкие формы ГН: МКГН, ФСГС, БПГН, которые многие авторы рассматривают как проявление ревматоидного васкулита (Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T. et al., 1995; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998; Weyand C.M., 2000). Также встречается патология почек, вызванная нефротоксичным воздействием лекарственных средств (Vuxbaum J., 1998; Liu Z.H., 2004).

Почки при амилоидозе увеличены в размерах, белесые, имеют гладкую поверхность, граница между корковым и мозговым веществом неотчетлива. Примерно в 10% случаев обнаруживаются сморщенные почки с неровной поверхностью вследствие очаговой атрофии коркового вещества, предположительно связанной с ишемическими изменениями в результате артериосклероза и/или отложения амилоида в сосудах (Мухин Н.А., 1981; Пальцев М.А., 2001).

Амилоид при АА-амилоидозе почек локализуется, преимущественно в клубочках, хотя могут быть поражены все отделы почки (базальная мембрана, канальцы, интерстиций, стенки сосудов). В ранней стадии амилоидной нефропатии очаговое отложение амилоида обнаруживают в мезангии в области полюса клубочка, но по мере прогрессирования

болезни они распространяются по капиллярному пучку к периферии. При этом пролиферация мезангиальных клеток не происходит, базальная мембрана клубочков остается интактной. Прогрессирующее накопление амилоида приводит к неравномерной инфильтрации капиллярной стенки, сначала вдоль эндотелиальной поверхности базальной мембраны клубочков, а в более поздних стадиях - в субэпителиальном пространстве, постепенно охватывая весь капиллярный пучок. По мере накопления амилоида в клубочках отмечают изменения базальной мембраны, которая выглядит разреженной или совсем отсутствует в участках крупных амилоидных депозитов. В далеко зашедших случаях нормальная структура клубочка нарушается из-за исчезновения границы между амилоидными массами и базальной мембраной клубочков. В финальной стадии возможно полное замещение клубочков амилоидом (Bohle A., Wehrmann M., Eissele R. et al., 1993; Мухин Н.А., 1981; Пальцев М.А., 2001, Шилов Е.М. с соав., 2008).

Обнаружено, что при контакте подоцитов с субэпителиальными отложениями амилоида происходит распластывание ножковых отростков подоцитов, а в некоторых участках - отслойка от базальной мембраны с ее обнажением. Эти изменения коррелируют с выраженностью протеинурии. Подоцитам отводят ключевую роль и в процессах репарации клубочков при амилоидозе почек. Во время репаративной фазы, длящейся несколько лет, подоциты постепенно восстанавливаются и начинают синтезировать вещество базальной мембраны, которое образует новый мембранозный слой (F. Bergesio, A.M. Ciciani, M. Santostefano et al., 2007; Пальцев М.А., 2001).

Вариант гломерулонефрита - IgA-нефропатия - описан в конце 60-х годов J. Bergeri, N. Hinglais, и определен как гломерулонефрит с преобладанием IgA среди иммуноглобулиновых депозитов в клубочках. Морфологически выявляется очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса с отложением депозитов IgA, часто вместе с

компонентами комплемента и преобладания в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток. При этом фибропластическая трансформация клубочков обычно отсутствует, а тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) незначителен (Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калив Р., 1981; Oortwijn B.D., Eijgenraam J.W., Rastaldi M.P. et al., 2008).

Некоторые авторы выделяют МезПГН с преобладанием отложения IgM в мезангиуме клубочков (IgM-нефропатию) как особую морфологическую форму (Cohen A.H., 1983). По данным M.A. Little et al. (2000), МезПГН с отложением IgM - редкая форма гломерулонефрита. Обнаруживаются диффузная слабая пролиферация мезангиальных клеток и умеренное накопление мезангиального матрикса, наличие в равном количестве фагоцитирующих и синтезирующих мезангиальных клеток, фибропластическая трансформация клубочков и ТИК иммуногистохимически выявляются гломерулярные отложения IgM (изолированно или в сочетании с C₃ и Ig G) (Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б. и соавт., 1999).

При IgG-нефропатии иммуногистохимически находят отложения в гломерулах иммунных комплексов, содержащих IgG и C₃, либо иммунные комплексы не обнаруживаются. С помощью других морфологических методов выявляется расширение мезангия за счет накопления мезангиального матрикса и умеренная пролиферация преимущественно синтезирующих мезангиоцитов. При стимулирующем влиянии на клетки мезангия IgG и гипоксии, которая возникает в результате нарушения гломерулярного кровотока, продуцируется грубый коллаген, что определяет возникновение фибропластической трансформации. Для этого варианта характерно развитие ТИК (Шулутко Б.И., Макаренко СВ., Шумилкин В.Р., 2001; Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б. и соавт., 1999; Bartosik L.P., Lajoie G., Sugar L., Cattran D.C., 2001; Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A., 2008).

Мембранозная нефропатия характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков, связанных с диффузным субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением базальной мембраны клубочков (БМК). Клеточной пролиферации нет или она минимальна (Karstila K., Korpela M., Sihvonon S., Mustonen J., 2007; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998). При световой микроскопии отмечается диффузное утолщение базальной мембраны, воспалительный инфильтрат и клеточная пролиферация отсутствуют. При серебрении на базальной мембране выявляются характерные шипики - утолщения базальной мембраны между субэпителиальными отложениями иммунных комплексов. При иммунофлюоресцентной микроскопии вдоль стенок клубочковых капилляров обнаруживаются гранулярные отложения, содержащие IgG, C₃ и концевые компоненты комплемента. Электронно-микроскопическая картина зависит от стадии болезни. Вначале видны субэпителиальные отложения иммунных комплексов, они постепенно увеличиваются, базальная мембрана между ними выпячивается, постепенно охватывая их, в конце концов, они полностью погружаются в ее толщу (Пальцев М.А., 2001; Kiyama S., Sakemi T., Shimokama T. et al., 1991).

Одним из самых тяжелых морфологических вариантов ХГН является МКГН, достаточно редкий. Морфологически характерны пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия, создающие дольчатость клубочков, а также утолщение и расщепление стенки капилляров за счет проникновения в них (интерпозиции) мезангия (Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калив Р., 1981; Пальцев М.А., 2001).

Гистопатологически ФСГС начинается в юкстамедуллярных нефронах, в процесс вовлекаются отдельные клубочки (фокальные изменения), в них склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка (сегментарные изменения), остальные клубочки интактны. Изменения внутри клубочка могут располагаться в различных его частях, однако чаще - в области, близко расположенной к хилусу, а также в месте выхода

проксимального канальца из Боумановской капсулы. По мере прогрессирования болезни в процесс склерозирования вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. В канальцах выявляется жировая и белковая дистрофия эпителия, гиалиновые цилиндры в просвете. Патогномонично образование очагов коллапса и атрофии канальцев, часто - интерстициальный фиброз. При иммунофлюоресцентном окрашивании в 40% случаев выявляется свечение IgM сегментарного характера. При электронной микроскопии выявляется диффузная потеря "ножковых" отростков подоцитов (Qarni M.U., Kohan D.E., 2000; Harper L., Cockwell P., Howie A.J. et al., 1997).

Для БПГН при РА характерны как интра-, так и экстракапиллярные изменения. Обязательным компонентом внутрикапиллярных изменений являются фибриновые тромбы, фибрин обнаруживается в составе массивных субэпителиальных отложений и иногда полностью облитерирует просветы капилляров. Другой особенностью изменений сосудистого пучка клубочка являются некроз стенок капилляров и их разрывы, через которые фибрин попадает в полость капсулы клубочка. Уже на ранних этапах формирования полулуний происходит очаговый коллапс капилляров, который усиливается по мере увеличения размеров полулуний. По мере того, как полулуния созревают, между эпителиальными клетками появляются мембраноподобное вещество и пучки коллагеновых волокон. Эпителиальные полулуния становятся фиброэпителиальными, а затем полностью склерозируются и гиалинизируются. Процесс формирования полулуний сопровождается разрывом капсулы клубочка. Разрывы встречаются тогда, когда вокруг клубочков обнаруживаются массивные инфильтраты, состоящие из полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеаров, причем эти клетки иногда проникают в полулуния и сосудистый пучок (Banfi G., Imbasciati E., Guerra L. et al., 1983; Jennette J.C., 2003).

Для интерстициального нефрита морфологически ведущими признаками являются диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, склероз стромы, выраженная дистрофия или атрофия эпителия канальцев (Пальцев М.А., 2001; Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калив Р., 1981; Шилов Е.М., 2008).

Изучение морфологической структуры почек при РА имеет важное научное и практическое значение.

1.5. Влияние терапии ревматоидного артрита на поражение почек и их функциональное состояние

Целью лечения больных РА, по мнению P.E. Lipsky et al. (2000), является купирование воспалительного и болевого синдромов суставов и предупреждение осложнений этого заболевания. Терапия РА остается сложной задачей, обусловлено это разнообразием его клинических вариантов, неясностью этиологии, многофакторностью патогенеза (Чичасова Н.В., 2009; Насонов Е.Л., 2005; Lipsky P.E., van der Heijde D., Clair E.W. et al., 2000). В 1991г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила разделить все антиревматические препараты на две группы: модифицирующие симптомы болезни - symptom-modifying anti-rheumatic drugs или SMARDs (НПВП), и контролирующие болезнь - disease-controlling anti-rheumatic drugs или DCARDs - кортикостероиды (КС), соли золота, антималярийные препараты, D-пеницилламин, аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил) и сульфпрепараты (сульфасалазин), цитотоксические агенты. В настоящее время в англоязычной литературе используется понятие «антиревматические препараты, модифицирующие заболевание» (disease-modifying anti-rheumatic drugs, или DMARDs) (Чичасова Н.В., 2009; Mukherjee D., 2002).

Современную терапию РА составляют:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
- кортикостероиды (КС)

- базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат (МТ), лефлуномид, гидроксихлорохин, сульфасалазин, соли золота водорастворимые, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, миноциклин
- биологические агенты.

Современное лечение РА строится на комбинированном назначении одного из быстродействующих противовоспалительных средств (чаще - НПВП, реже - КС) одного из базисных препаратов – медленно действующих, относящихся к группе DCARDs (Popovic M., Stefanovic N., Rejnovic N., 1998; Чичасова Н.В., 2009). Важным свойством препаратов этой группы является их способность тормозить клинические и иммунологические проявления заболевания. Медленное наступление терапевтического эффекта является недостатком препаратов этой группы, но именно базисным препаратам принадлежит ведущая роль в терапии РА. Начало лечения базисными препаратами в адекватных дозах на ранних стадиях РА позволяет достичь ремиссии заболевания. Позднее назначение базисных препаратов является предиктором плохого исхода (Young A., Corbett M., Dalton S., 1993; Popovic M., Stefanovic N., Rejnovic N., 1998).

Больные РА вынуждены длительно принимать значительные количества различных лекарственных средств, большинство из которых обладает или прямой нефротоксичностью, или способно оказывать влияние на почки через более сложные, в том числе гормональные, медиаторные, иммунные механизмы. Именно поэтому проблема лекарственных нефропатий при РА с течением времени привлекает к себе всё большее внимание (Adu D., Tse W.Y., 2001; Voers M., 2001; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998). Большинство лекарств выделяются почками; концентрация препаратов, фильтруемых в клубочках, растёт по мере концентрации фильтрата в канальцах, к тому же почка выделяет лекарства не только путём фильтрации, но и вследствие канальцевой секреции; многие препараты обладают прямым нефротоксическим действием; концентрация

нефротоксических веществ возрастает по мере ухудшения функции почек (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003).

НПВП занимают одно из ведущих мест по количеству и тяжести побочных эффектов. Аутоиммунное поражение почек при РА увеличивает их уязвимость для НПВП и приводит к НПВП - индуцированной нефропатии, особенно у лиц пожилого возраста (Konstam M.A., Weir M.R., 2002; Voers M., 2001). S.V. Tsybulko et al. (2001) указывают, что примерно у 24% пациентов с суставным синдромом, систематически принимающих НПВП, выявляется повышенный уровень креатинина. Вероятность развития ПН возрастает в два раза при регулярном приеме НПВП, в то время как прекращение их приема способствует восстановлению функциональных возможностей почек (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M., 2001; Henrich W.L., 1993). НПВП - индуцированная нефропатия имеет следующие клинико-морфологические проявления: гемодинамически индуцированная острая ПН, интерстициальный нефрит с наличием или без НС, васкулит, гломерулонефрит, гиперкалиемия, задержка натрия и воды (Mukherjee D., 2002; Konstam M.A., Weir M.R., 2002; Voers M., 2001). На сегодняшний день истинная частота НПВП - индуцированной нефропатии остается неизвестной в связи с длительным латентным течением, неспецифичностью клинической картины и разнообразием проявлений, что затрудняет своевременную диагностику этой патологии (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M., 2001).

Кортикостероиды (КС) в «низких» дозах широко используются для лечения больных РА, что особенно существенно при «раннем» РА. Как указывают L.W. Moreland и J.R. O'Dell (2002), КС до сих пор являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами и потенциально обладают способностью подавлять большинство механизмов, лежащих в основе ревматоидного воспаления. Применение низких доз КС считается заместительной терапией при недостаточности надпочечников (недостаток кортизола в ответ на «стрессорные» стимулы) и позволяет

существенно улучшить отдаленный прогноз у больных РА, так как КС способны быстро подавлять ревматоидное воспаление. Улучшение отдаленного прогноза путем активной терапии в ранней стадии РА является аргументом для назначения низких доз КС в дебюте заболевания (Насонов Е.Л., 2002; Dekker J.C., Greenen R., Godaert G.L.R. et al., 2000; Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C et al., 2001).

Полагают, что при РА длительное повышение уровня С-реактивного белка прогнозирует развитие вторичного амилоидоза (Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al., 1994; Chambers R.E., Hutton C.W., Dieppe P.A. et al., 1991). Многие исследователи показали, что SAA является более чувствительным показателем активности заболевания, чем С-реактивный белок, что объясняют различной степенью чувствительности их к разным цитокинам (Maury C.P.J., Liljeström M., Laiho K. et al., 2003; Cunnane G., 1999). Постоянное или периодическое повышение концентрации SAA в сыворотке крови определенно является основным механизмом, приводящим к развитию амилоидоза (Maury C.P.J., Liljeström M., Laiho K. et al., 2003; Scheinberg M.A., Benson M.D., 1980). На синтез SAA влияют некоторые провоспалительные цитокины, среди них - интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли - альфа (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-11, интерферон-гамма (ИФ- γ), цилиарный нейротрофический фактор, лейкемия - ингибирующий фактор и онкостатин М (Maury C.P.J. et al., 2003; Steel D.M., Whitehead A.S., 1994). Наибольшим влиянием на выработку SAA обладают ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . КС при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО- α увеличивают способность этих цитокинов стимулировать синтез SAA в печени (Cunnane G., 1999). Еще в 1994г. W. Frederick et al. и S.E. Gabriel et al. в 2003 к независимым предикторам смертности при РА отнесли и использование КС.

Метотрексат (МТ) широко используется в лечении РА. P. Seideman et al. (1993) и J.M. Kremer et al. (1995) установили, что при лечении МТ больных РА зарегистрировано незначительное изменение почечной

функции: снижение клиренса креатинина составило около 10%. J.M. Kremer et al. (1995) и F. Wolfe, M.A. Cathey (1991) считают, что поскольку 90% дозы МТ выводится через почки, даже небольшое ухудшение функции почек может привести к увеличению уровня МТ в сыворотке крови и тем самым увеличить токсическое действие, особенно у лиц пожилого возраста. По данным O. Voy et al. (2006), у больных с тяжелыми формами РА, которые реагируют на терапию МТ, вероятность смертности значительно ниже. Необходима систематическая оценка функции почек у больных РА, и доза МТ должна быть адаптирована к СКФ < 60 мл/мин (Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al., 2008).

Совещательным комитетом FDA ингибиторы ФНО- α рекомендованы для терапии умеренных и тяжелых форм РА в комбинации с МТ при неадекватном (или частичном) ответе на него (Насонов Е.Л., 2006; Чичасова Н.В., 2009; Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al., 2001; Keystone E.C., 2001).

Эффективность монотерапии ингибиторами ФНО- α окончательно не определена, также как и целесообразность комбинированного применения ингибиторов ФНО- α с МТ у больных на ранней стадии РА (Насонов Е.Л., 2007; Little M.A., Dorman A., Gill D., 2000).

1.6. Взгляд на проблему терапии ревматоидного артрита с поражением почек

Внесуставные проявления в виде поражения почек, таких как вторичный амилоидоз, БПГН, ФСГС, васкулит, МезПГН, интерстициальный нефрит и токсическое действие препаратов влияют на развитие ПН у больных РА (Adu D., Tse W.Y., 2001; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998; Korpela M., Mustonen J., Terpo A.M. et al., 1997). Наиболее распространённой причиной прогрессирования ПН у больных РА является АА-амилоидоз почек, приводящий к сокращению «почечной» выживаемости (Hazenberг B.P.C., 2000; Bigazzi P.E., 1999; Hezemans R.L.,

Krediet R.T., Arisz L., 1995). Специфическое лечение АА-амилоидоза отсутствует. М.А. Gertz et al. (1991), J. Vuxbaum (1998) указывают, что вторичный амилоидоз почек на фоне РА быстро приводит к терминальной ПН. В 2000г. О. Kaipainen-Seppanen et al. показали, что лечение DMARDs резко сократило число диализных пациентов РА с амилоидозом почек. К. Karstila et al. (2007) указывают, что в течение последних двух десятилетий складывается клиническое впечатление, что заболеваемость АА-амилоидозом по отношению к РА идет на спад.

Учитывая сильные ассоциации между РА и амилоидозом почек, А. Icardi et al. (2003) подчеркивают необходимость использования комбинированной и иммуносупрессивной терапии, чтобы предотвратить риски развития вторичного амилоидоза почек. Лишь в немногих исследованиях удалось оценить эффект от лечения больных РА с АА-амилоидозом почек (Nakamura T., 2008; Berglund K., Thysell H., Keller C., 1993). В настоящее время лечение РА остается основной целью для сохранения жизни больным, в том числе от возможных осложнений (Насонов Е.Л., 2010).

В своих исследованиях М.А. Gertz et al. (1991) и R.A. Myllykangas-Luosujarvi et al. (1999) продемонстрировали эффективность ИСТ РА с АА-амилоидозом почек, по сравнению с больными, которые не получали никакого лечения.

G. Deschenes et al. (1990), А. Komatsuda et al. (1998) отмечали хорошие результаты терапии РА с АА-амилоидозом не только общеклинических симптомов, но и регресс в нефробиоптатах амилоида при помощи терапии циклофосфамидом, хлорамбуцилом или МТ с КС.

В неконтролируемом клиническом испытании G. Chevrel et al. (2001) продемонстрировали, что лечение циклофосфамидом (ПТ) позволяет контролировать воспалительный процесс при РА и замедлять прогрессирование ПН по сравнению с пациентами, которые не получали никакого лечения.

В настоящее время МТ по праву считается золотым стандартом среди всех БПВП, используемых для лечения РА, в том числе с амилоидозом почек (Насонов Е.Л., 2005; Насонов Е.Л., Соловьев С.К., 2009). В.Р.С. Hazenberg et al. (2000) полагают, что использование адекватного лечения (например, МТ) на ранних стадиях РА может в дальнейшем тормозить развитие РА и задерживать прогрессирование АА-амилоидоза. О. Voу et al. (2006), обобщив опыт лечения МТ, подчеркивают, что нарушение функции почек и возраст считаются основными факторами риска развития токсичности малых доз МТ, которые приводят к тяжелым и необратимым последствиям. Поэтому настоятельно рекомендуют строгий контроль токсичности МТ у пациентов с III и IV стадией ХБП и не использовать у больных с V стадией ХБП. S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus et al. (2008) считают, что необходима систематическая оценка функции почек с использованием формулы Кокрофта-Голта у пациентов с РА, так как у больных с патологией почек вероятен высокий риск токсичности МТ, и дозировка должна быть адаптирована к функции почек.

Имеются данные о положительном влиянии инфликсимаба на течение вторичного амилоидоза (снижение протеинурии) у пациентов с РА (Elkayam O., Hawkins P.N., Lachmann H. et al., 2002; Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al., 2003; Ortiz-Santamaria V., Valls-Roc M., Sanmarti M. et al., 2002). Основанием для применения инфликсимаба при амилоидозе, по мнению S. Urieli-Shoval et al. (2000) и O.S. Mueller (2007), является то, что ФНО- α индуцирует синтез SAA в гепатоцитах в процессе острофазового ответа, наряду с усилением синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6.

O.S. Mueller (2007), A. Fernández-Nebro et al. (2005) описали эффективность терапии ингибитора ФНО- α - этанерцепта у пациентов с АА-амилоидозом, вероятно из-за быстрой и устойчивой клинической ремиссии РА. По мнению A. Fernández-Nebro et al. (2005), V. Ortiz-

Santamaria et al. (2003), биологические агенты представляют альтернативу для контроля за вторичным амилоидозом почек при РА.

О. Elkayam et al. (2002) и Gottenberg et al. (2003) показали снижение протеинурии и стабилизация функции почек у пациентов с РА, получающих терапию ингибитора ФНО- α . Для оценки безопасности и эффективности терапии ингибитора ФНО- α A Fernández-Nebro et al. (2005) рекомендуют чаще контролировать клинические анализы для определения влияния этой терапии на АА-амилоидоз.

По данным N. Joss et al. (2000), H.J. Lachmann et al. (2007), F. Bergesio et al. (2007), средняя продолжительность жизни больных с РА с вторичным амилоидозом почек составляет 2-4 года до формирования терминальной ПН. Результаты диализа у больных с почечным амилоидозом на фоне РА хуже, чем результаты у пациентов при других хронических заболеваниях почек.

По мнению G. Chevrel et al. (2001), остаются вопросы по поводу типа и режима иммуносупрессивной терапии и ее продолжительности при РА с поражением почек. Очевидно, что необходимы многоцентровые исследования. Однако на результаты может повлиять отсутствие групп сравнения. По мнению С.А. Nobre et al. (2010), наличие амилоидоза, как осложнение РА, подразумевает ускорение смертности, а использование ингибиторов ФНО- α представляет перспективные терапевтические альтернативы для контроля за РА с почечными осложнениями.

По мнению H.J. Helin et al. (1995), M. Nakano et al. (1996), эффект лечение МезПГН при РА достигается за счет раннего использования иммуносупрессивной терапии. Также назначают препараты, которые обладают антипротеинурическим эффектом, таким как ингибиторы АПФ, БРА.

Терапия препаратами солей золота может привести к мембранозной нефропатии (Eardley K.S., Raza K., Adu D. et al., 2001). Как подчеркивают С.L. Hall et al. (1989), Y. Nanke et al. (2000), необходимо полностью

приостановить терапию при протеинурии $> 0,5$ г/сут или в случае нарушения почечной функции. М.З. Каневская и соавт. (2003) считают, что у пациентов РА с мочевым осадком и / или функциональными нарушениями почек после проведения НБ и оценки гистопатологии (БПГН) возможно быстрое лечение большими дозами метилпреднизолона и циклофосфида, которые часто эффективны. По мнению J.C. Jennette (2003), не леченный БПГН приводит к ХПН в 80-90 % случаев менее, чем через шесть месяцев.

На основании анализа литературных данных можно заключить, что лечение РА с поражением почек, особенно с развитием почечной недостаточности, представляет собой трудную, не решенную до конца проблему. Изучение клинико-морфологических вариантов поражения почек при РА, а также проводимой терапии имеет важное научное и практическое значение в контексте оптимизации наблюдения за больными и оценки прогноза заболевания.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и принципы формирования групп обследуемых лиц

Работа проводилась на базе ревматологического отделения и Городского нефрологического центра МБУ Центральной городской клинической больницы №6. г. Екатеринбурга в период с 2007 по 2012 гг. и состояла из двух этапов. Первый этап включал в себя ретроспективный анализ 1130 историй болезней пациентов с достоверным диагнозом РА (в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации 1987г.) для выявления поражения почек. Патология почек диагностирована у 225 (19,9%) пациентов.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования 225 больных ревматоидным артритом позволили диагностировать у 22 (9,8%) пациентов инфекцию мочевыделительной системы, у 6 (2,7%) - нефролитиаз, в 3 (1,3%) случаях – кисты почек и в 6 (2,7%) – нефроптоз, структура представлена в таблице 1. В дальнейшем больные с данной патологией были исключены из исследования.

Таблица 1

Варианты патологии почек у больных ревматоидным артритом

Патология почек	n	%
Нефротический синдром	14	6,2
Изолированный мочево́й синдром	174	77,3
Инфекция мочевыделительной системы	22	9,8
Нефролитиаз	6	2,7
Кисты почек	3	1,3
Патологическая подвижность почек	6	2,7
Всего	225	100

На втором этапе обследовано 188 больных РА, у которых выявили изменения мочевого осадка по типу изолированного мочевого синдрома и протеинурии нефротического уровня. Из них 40 пациентам проведена нефробиопсия и изучены морфологические варианты патологии почек.

Критерии включения больных в исследование были следующие:

1. Соответствие диагноза РА критериям Американской Коллегии ревматологов (ACR, 1987).

2. Согласие больного на участие в исследовании. Протокол обследования одобрен этическим комитетом при МБУ ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга, пациенты были включены в исследование с их письменного добровольного согласия.

3. Отсутствие заболеваний в стадии обострения, симптоматика которых доминирует над проявлениями РА и требует активного лечения.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Наличие достоверных признаков другого заболевания, которое может обуславливать симптоматику поражения почек (системная красная волчанка, сахарный диабет, реактивный артрит, подагра и др.).

2. Мембранозная нефропатия по данным нефробиопсии у двух больных РА, вызванная применением препаратов золота.

3. Нежелание больного участвовать в исследовании.

4. Урологические заболевания: нефролитиаз, кисты почек, патологическая подвижность почек, ДГПЖ и простатит.

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

I группа (основная группа) состояла из 188 (16,6%) пациентов с измененным мочевым осадком. Как видно из таблицы 2, большинство пациентов составляли женщины 149 (79,3%), мужчин - 39 (20,3%). Возраст больных к началу наблюдения колебался от 19-74 лет, медиана возраста составила: 41,7; 25÷58 года. Большинство пациентов были в возрасте до 44 лет - 106 (56,4%) человек, от 45 до 59 лет – 76 (40,4%) и старше 60 лет – 6 (3,2%).

Больные включены в исследование в разные сроки от начала РА: наиболее часто встречались пациенты, длительность заболевания которых колебалась от 5 до 10 лет – 55 (29,3%) человек и более 10 лет – 102 (54,2%) больных. Серопозитивный вариант встретился у 156 (83%) человек. У всех пациентов преобладала II и III степени активности РА (по шкале DAS 28). Эрозивный артрит выявлен в 137 (62,2%) случаев. Больных с III рентгенологической (R) стадией РА - 116 (61,7%), у 69 (36,7%) выявлена IV R стадия, со II функциональным классом – 108 (57,4%) человек и с III – 54 (28,7%).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных РА с поражением почек, которым выполнена нефробиопсия и группы сравнения

Признаки	Больные РА					
	с поражением почек		с МезПГН и АА-амилоидозом		без поражения почек	
	n=188	%	n=38	%	n=50	%
Пол						
женщины	149	79,3	27	71,1	39	78
мужчины	39	20,7	11	28,9	11	22
Возраст (годы)						
До 44	106	56,4	23	60,5	31	62
45 – 49	76	40,4	11	28,9	13	26
60 и старше	6	3,2	4	10,6	6	12
Длительность заболевания (годы)						
До 1 года	0	0	0	0	0	0
1 – 5	31	16,5	6	15,8	5	10
5 – 10	55	29,3	11	28,9	7	14
> 10	102	54,2	21	55,3	38	76
Иммунологическая характеристика						
Серопозитивный по РФ	156	83	29	76,3	40	80
Серонегативный по РФ	32	17	9	23,7	10	20
Активность болезни (по шкале DAS 28)						
- низкая	0	0	0	0	0	0
- средняя	116	61,7	17	44,7	39	78
- высокая	72	38,3	21	55,3	11	22
Инструментальная характеристика:						
● Наличие эрозий						
- неэрозивный	51	27,1	6	42,1	6	12
- эрозивный	137	72,9	32	57,9	44	88

● Рентгенологическая стадия						
I	0	0	0	0	0	0
II	3	1,6	6	15,8	6	12
III	116	61,7	16	42,1	36	72
IV	69	36,7	16	42,1	8	16
Функциональный класс						
I	26	13,8	0	0	0	0
II	108	57,4	13	34,2	18	36
III	54	28,8	25	65,8	32	64

Внесуставные проявления ревматоидного артрита с поражением почек представлены в таблице 3, анализ которой показывает, что чаще всего встречались ревматоидные узелки - 91 (68,4%), полинейропатия – 23 (17,3%), плеврит – 17 (12,8%) и в 2 (1,5%) случаях перикардит.

Таблица 3

Структура внесуставных проявлений ревматоидного артрита

Внесуставные проявления	Показатели	
	Количество больных РА (n=133)	%
Ревматоидные узелки	91	68,4
Полинейропатия	23	17,3
Плеврит	17	12,8
Перикардит	2	1,5

В основной группе больных РА нефротический синдром диагностирован у 14 (7,4%) больных, изолированный мочевого синдром у 174 (92,6%) пациентов. Диагностика изолированного мочевого синдрома основывалась на наличии стойкой протеинурии и (или) гематурии после исключения других, помимо ХГН, ИН, вторичного амилоидоза почек, причин протеинурии и гематурии. Нефротический синдром выставлялся на основании протеинурии $> 3,5$ г/сут., гипо- и диспротеинемии (гипоальбуминемии < 30 г/л), гиперхолестеринемии и отечного синдрома.

У 38 (20,2%) пациентов с мочевым синдромом, которым выполнена нефробиопсия, морфологически верифицировали АА-амилоидоз почек в 20 случаев (52,6%), в 2 (5,3%) - сочетание с МезПГН и у 16 больных

(42,1%) – МезПГН. Нефротический синдром диагностирован у 10 (26,3%) человек, у 28 (73,7%) - изолированный мочевого синдром.

Как видно из таблицы 2, больным, которым сделана нефробиопсия: женщин - 27 (71,1%) и 11 (28,9%) мужчин. Возраст больных к началу наблюдения колебался от 19-74 лет, медиана возраста составила: 41,4; 19÷67 года. Большинство пациентов в возрасте до 44 лет – 23 (60,5%) и от 45 до 59 лет – 11 (28,9%). Больные включены в исследование в разные сроки от начала РА: наиболее часто встретилась длительность заболевания от 5 до 10 лет – 11 (28,9%) человек и более 10 лет – 21 (55,3%). Серопозитивный вариант РА встретился у 29 (76,3%) человек. Преобладала III степень активности РА (по шкале DAS 28) – 21 (55,3%) случаев. Эрозивный артрит встретился у 32 (57,9%) больных. Пациентов с III и IV рентгенологической стадией по 16 (42,1%) человек, II функциональный класс выявлен у 13 (34,2%) больных и III – у 25 (65,8%).

II группу (группа сравнения) составили 50 пациентов с клиническим диагнозом РА без мочевого синдрома (в т.ч. при отсутствии микроальбуминурии) в возрасте 19-72 лет, медиана возраста: 41,1; 22÷62 год, среди которых 39 (78%) женщин и 11 (22%) мужчин. Большинство пациентов в возрасте до 44 лет – 31 (62%) и от 45 до 59 лет – 13 (26%). Больные включены в исследование в разные сроки от начала РА: наиболее часто встретилась длительность заболевания более 10 лет – 38 (76%), длительность заболевания колебалась от 2 до 45 лет, медиана - 18,5; 11÷28 года. Серопозитивный вариант встретился у 40 (80%) человек. Преобладала II степень активности РА (по шкале DAS 28) у 39 (78%) человек и III - в 11 (22%) случаях. Эрозивный артрит встретился у 44 (88%) больных. Пациентов с III рентгенологической стадией - 36 (72%), у 8 (16%) выявлена IV рентгенологическая стадия, со II функциональным классом – 18 (36%) человек и с III – 32 (64%) (таблица 2). Группы сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям.

Все больные, взятые в исследование, находились на противоревматической терапии, включающей НПВП (мелоксикам, нимесулид, диклофенак), базисный противовоспалительный препарат метотрексат в дозе 5 – 15 мг/нед. Для устранения побочного действия МТ применяли фолиевую кислоту. Кроме того, ряд больных получал преднизолон в дозе 5 – 15 мг/сут. Пациенты с артериальной гипертензией принимали и-АПФ, БРА, антагонисты кальция.

2.3. Методы обследования больных

2.3.1. Клиническое обследование больных включало: тщательное изучение медицинской документации (историй болезней и амбулаторных карт), сбор жалоб, клинический осмотр с измерением артериального давления. В качестве клинических показателей анализировались: длительность ревматоидного артрита, время появления почечного синдрома (его выраженность) и снижения СКФ, степень функциональной недостаточности суставов, наличие внесуставных органных проявлений. Для оценки степени активности заболевания использовали индекс DAS 28 [Prevo M.L.L. et al., 1995], который рассчитывали по формуле: $DAS\ 28-3$ (3 параметра) = $(0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln(COЭ)) \cdot 1,08 + 0,16$, где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч). Активность заболевания расценивалась как низкая при $DAS\ 28 \leq 3,2$, умеренная при $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$ и высокая при $DAS\ 28 > 5,1$. Степень функциональной недостаточности суставов определяли согласно критериям Американской коллегии ревматологов (Hochberg M.C. et al., 1992).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Комплекс лабораторного обследования включал общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, микроальбуминурию, исследование мочи по Нечипоренко или Амбурже, ФКМ, посев мочи на стерильность, общий белок и белковый спектр сыворотки крови, общий холестерин и бета-

липопротеиды, общий прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, калий, натрий сыворотки крови. Концентрационная функция почек оценивалась в пробах по Зимницкому и с сухоедением, фильтрационная - определялась показателями клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) и по формулам Cockcroft-Gault, MDRD. От наличия в плазме крови РФ выделяли серопозитивный и серонегативный варианты РА. Выраженность иммунного воспаления оценивали по уровню IgA, M, G, CH₅₀, фибриногена, серомукоида, СРП, ЦИК. Уровень комплимента сыворотки крови оценивали путем титрования по 50% гемолизу. Иммуноглобулины классов А, М, G идентифицировали на основе реакции преципитации в геле испытуемых сывороток крови с сыворотками против иммуноглобулинов человека 3-х классов по Манчине.

Для исключения других вторичных ХГН и АА-амилоидоза почек проводилось исследование антител к ДНК (методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Вектор БЭСТ), криоглобулинов (методом криопреципитации), LE-клеток, маркеров гепатитов В и С (методом иммуноферментного анализа; наборы Вектор БЭСТ), стернального пунктата.

2.3.3. Морфологическое исследование почек: нефробиоптаты исследовались на базе морфологического отдела ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, хромотропом, пикрофуксином по Ван-Гизону на коллагеновые волокна, методом Конго-рот на амилоид. Для оценки состояния базальных мембран капилляров клубочка проводили ШИК-реакцию и реакцию серебрения по Джону-Моури. Также проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител на АА-амилоид (панель для иммуногистохимического исследования включала следующие моноклональные антитела: amyloid A (cl mc 1), IgA F(ah')₂, IgG (cl A57H),

IgM (M u Chains), C_{3c} complement (DACO), с системой визуализации En Vision, HRP (ДАВ)).

2.3.4. Инструментальные методы: УЗИ органов брюшной полости и почек (аппарат – RT x - 200), УЗДГ брюшного отдела аорты и почечных артерий (аппарат – Esaote AU - 5), ЭКГ, ЭХО-КГ, экскреторная урография, фиброгастродуоденоскопия, рентгенография легких. Рентгенологическую стадию РА устанавливали по методу Steinbrocker (Steinbrocker O. et al., 1949) на основании изменений, выявляемых на рентгеновских снимках суставов кистей и стоп. Чрескожная пункционная биопсия почек выполнялась по абсолютным показаниям, протокол исследования одобрен этическим комитетом при МБУ ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга, больные были включены в исследование с их письменного добровольного согласия.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов SPSS 17 и Statistica 6.0 for Windows, и Microsoft Excel. Основу программы SPSS составляет базовый модуль, он включает все процедуры ввода, отбора и корректировки данных, а также большинство статистических методов. Для выявления предикторов почечного прогноза применяли монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank). В ходе анализа определялись основные статистические характеристики: среднее значение (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me). В связи с тем, что распределения исследуемых параметров носили ненормальный характер, статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни (U тест). В случае сравнения распределений на основании категориальных значений применялся критерий X^2 (кн. по Excel). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (S). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Наличие слабой корреляционной связи устанавливали при $0,4 \leq S \leq 0,6$, о средней степени корреляционной взаимосвязи свидетельствовал $0,6 \leq S \leq 0,8$, о сильной – $0,8 \leq S \leq 1,0$ (Боровиков, Мед. Информатика).

ГЛАВА 3.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

3.1. Клинико-лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом с поражением почек и без такового

По литературным данным, поражение почек у больных РА имеет серьёзное прогностическое значение и может служить причиной развития ХПН и летального исхода (Pincus T., Sokka T., Wolfe F., 2001).

Проведен сравнительный анализ полового, возрастного состава в дебюте заболевания, а также общеклинических, биохимических и иммунологических показателей больных основной группы - 188 больных РА с поражением почек и группы сравнения – 50 человек без поражения почек. Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование почек.

Состав больных ревматоидным артритом по полу основной группы и группы сравнения представлен в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных ревматоидным артритом в соответствии с их половой принадлежностью

Пол	Группы больных РА				p
	основная группа (n=188)		группа сравнения (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Женщины	149	79,3	39	78	0,94
Мужчины	39	20,7	11	22	0,88

Как в основной, так и в группе сравнения преобладали женщины, что соответствует гендерным особенностям РА, статистически значимых различий в исследуемых группах не получено (p=0,94; p=0,88).

Статистически значимых различий по возрасту в исследуемых группах на момент дебюта ревматоидного артрита не получено, $p=0,64$ (таблица 5).

Таблица 5

Медиана возраста больных в дебюте ревматоидного артрита исследуемых групп

Возраст в дебюте РА (в годах)	Группы больных РА		p
	основная группа (n=188)	группа сравнения (n=50)	
Медиана возраста	42 (34,5÷49) от 17 до 74	41,1 (22÷62) от 19 до 72	0,64

Медиана возраста у больных РА с поражением почек соответствовала: 42; 34,5÷49 (от 17 до 74) года, а в группе без поражения почек: 41,1; 22÷62 (от 19 до 72) года.

В группе больных РА с поражением почек преобладала II степень активности по шкале DAS 28 - 116 (61,7%) человек, III - только в 72 (38,3%) случаях (таблица 6).

Таблица 6

Сравнение клинико-лабораторной активности у больных ревматоидным артритом по шкале DAS 28 в исследуемых группах

Активность по шкале DAS 28	Группы больных РА				p
	основная группа (n=188)		группа сравнения (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Средняя (3,2-5,1)	116	61,7	39	78	0,34
Высокая (>5,1)	72	38,3	11	22	0,12

В группе без патологии почек средняя (II) степень активности РА выявлена у 39 (78%) пациентов, высокая (III) - у 11 (22%) человек. Различия статистически незначимы ($p=0,34$ и $p=0,12$).

Анализ лабораторных показателей больных РА основной группы и группы сравнения представлен в таблице 7.

Лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом
в исследуемых группах

Лабораторные показатели	Группы больных РА		P
	основная группа (n=188)	группа сравнения (n=50)	
Гемоглобин (г/л)	118 (105,5÷126) от 77 до 152	120,5 (112÷134) от 97 до 146	0,04
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4 (4,9÷5,8) от 3,5 до 11,2	5,1 (4,8÷5,5) от 3,5 до 8,1	0,04
Общий белок крови (г/л)	72 (65÷77) от 51 до 88	73 (70÷76) от 64 до 82	0,33
СРП (мг/л)	48 (24÷48) от 6 до 96	24 (12÷48) от 6 до 192	0,00
Серомукоид (усл. ед.)	0,36 (0,25÷0,49) от 0,11 до 1,5	0,22 (0,18÷0,3) от 0,11 до 1,1	0,00
Фибриноген (г/л)	5,2 (4,6÷6,4) от 2,0 до 12,7	4,2 (3,9÷4,4) от 3,5 до 7,1	0,00

При оценке лабораторных показателей выявлено, что у больных ревматоидным артритом основной группы уровень гемоглобина статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (соответственно: 118; 105,5÷126 (от 77 до 152) и 120,5; 112÷134 (от 97 до 146) г/л; $p=0,04$). Показатели ОХС, СРП, серомукоида и фибриногена статистически значимо выше у больных РА с патологией почек, чем в группе сравнения (соответственно: 5,4; 4,9÷5,8 (от 3,5 до 11,2) и 5,1; 4,8÷5,5 (от 3,5 до 8,1) ммоль/л; $p=0,04$; 48; 24÷48 (от 6 до 96) и 24; 12÷48 (от 6 до 192) мг/л, $p=0,00$; 0,36; 0,25÷0,49 (от 0,11 до 1,5) и 0,22; 0,18÷0,3 (от 0,11 до 1,1) усл. ед., $p=0,00$; 5,2; 4,6÷4,6 (от 2,0 до 12,7) и 4,2; 3,9÷4,4 (от 3,5 до 7,1) г/л, $p=0,00$), а уровень общего белка сыворотки крови не отличался между группами (соответственно: 72; 51÷88 (от 38 до 80) и 73; 70÷76 (от 60 до 82) г/л; $p=0,33$).

Частота серопозитивного и серонегативного вариантов ревматоидного артрита в основной группе и группе сравнения представлена в таблице 8.

Серопозитивный и серонегативный варианты ревматоидного артрита в исследуемых группах

Варианты РА	Группы больных РА				Р
	основная группа (n=188)		группа сравнения (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Серонегативный	32	17	10	20	0,68
Серопозитивный	156	83	40	80	0,88

Анализируя данные, установлено, что у больных исследуемых групп статистически значимой разницы в преобладании серопозитивного и серонегативного вариантов РА нет ($p=0,68$; $p=0,88$).

Сравнение титров РФ в сыворотке крови больных серопозитивным ревматоидным артритом в основной группе (156 человек) и группе сравнения (40 пациентов) представлено в таблице 9.

Таблица 9

Титр РФ у больных ревматоидным артритом в исследуемых группах

Показатель РФ	Группы больных серопозитивным вариантом РА		Р
	основная группа (n=156)	группа сравнения (n=40)	
Титр РФ (МЕ/мл)	320 (160÷640) от 116 до 1280	128 (104÷160) от 16 до 512	0,00

Значения РФ статистически значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (соответственно: 320; 160÷640 (от 116 до 1280) Ед и 128; 104÷160 (от 16 до 512) МЕ/мл, $p=0,00$).

Сравнение иммунологических показателей больных РА в исследуемых группах представлено в таблице 10.

Таблица 10

Иммуноглобулины А, М, G, ЦИК и CH_{50} у больных в исследуемых группах

Иммунологические показатели	Группы больных РА		Р
	РА с поражением почек	РА без патологии почек	
IgA (г/л)	2,6 (2,3÷2,9) от 1,2 до 5,9	2,3 (2,1÷2,6) от 1,2 до 3,7	0,04
IgM (г/л)	1,9 (1,6÷2,2) от 0,8 до 4,5	1,8 (1,5÷2,3) от 1,1 до 3,8	0,50
IgG (г/л)	16,8 (15,4÷18,4) от 5,6 до 25,1	15,7 (12,5÷19,3) от 8,8 до 22,6	0,12
ЦИК (усл. ед.)	153 (138÷168) от 53 до 451	102 (75÷144) от 48 до 352	0,00
CH_{50} (усл. ед.)	43 (41,2÷44,3) от 30 до 62,9	42,5 (40,2÷46,2) от 32,5 до 58,5	0,41

Уровень IgA, ЦИК статистически значимо выше у пациентов РА основной группы, чем в группе сравнения (соответственно: 2,6; 2,3÷2,9 (от 1,2 до 5,9) и 2,3; 2,1÷2,6 (от 1,2 до 3,7) г/л; $p=0,00$; 153; 138÷168 (от 53 до 451) и 102; 75÷144 (от 48 до 352) усл. ед., $p=0,00$). По остальным иммунологическим показателям различия не получены.

При проведении анализа полученных результатов обследования больных РА с поражением почек выявлено статистически значимое повышение показателей уровня ОХС, IgA, СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена, титра РФ при серопозитивном варианте, но отмечено снижение уровня гемоглобина по сравнению с пациентами РА без поражения почек. Статистически значимых различий в исследуемых группах по полу, возрасту в дебюте РА, степени активности (по шкале DAS 28), частоте выявления серопозитивного и серонегативного вариантов, а также лабораторных показателей: общего белка крови, CH_{50} , Ig M и Ig G не получено.

Анализируя данные, представленные в таблице 11, следует, что размеры почек по данным ультразвукового исследования достоверно не отличаются у больных РА основной группы и группы сравнения, $p=0,29$ и

$p=0,51$. Толщина паренхиматозного слоя DR и SR больных РА основной группы статистически значимо меньше, чем в группе сравнения $p=0,00$ и $p=0,00$.

Таблица 11

Размеры почек у больных исследуемых групп по результатам ультразвукового исследования

Размеры почек (мм)	Группы больных РА		p
	основная группа n=188	группа сравнения n=50	
Длинник правой почки	101 (97÷106) от 78 до 115	102 (95÷108) от 89 до 115	0,29
Паренхима правой почки	16 (14÷17) От 11 до 20	16 (15÷17) от 14 до 18	0,00
Длинник левой почки	101 (97÷106) от 80 до 115	101 (95,5÷108) от 88 до 114	0,51
Паренхима левой почки	16 (14÷17) От 12 до 20	16 (15÷17) от 14 до 18	0,00

Таким образом, при сравнении клинико-лабораторных данных больных РА с поражением почек и без такового, выявлено, что у пациентов с патологией почек отмечается достоверно более высокие значения уровней IgA, СРП, ЦИК, ОХС, серомукоида, фибриногена, повышенные титры РФ при серопозитивном варианте, признаки анемии, тенденция к уменьшению толщины коркового слоя по данным ультразвукового исследования почек (УЗИ).

3.2. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей, в зависимости от функционального состояния почек у больных ревматоидным артритом

Для решения поставленной задачи и выявления причин, приводящих к снижению функции почек, больные ревматоидным артритом с поражением почек (188 человек) были разделены на две группы по уровню СКФ. В первую группу вошли пациенты с показателями СКФ > 60 мл/мин, а во вторую - со СКФ ≤ 60 мл/мин.

Снижение СКФ диагностировано у 115 (61,2%) пациентов, из них у 101 (87,8%) больного - изолированный мочевого синдром, у остальных 14 (12,2%) – нефротический синдром. СКФ у больных с изолированным мочевым синдромом соответствовала: 30; 21÷51 (от 10 до 58) мл/мин, а при нефротическом синдроме: 23; 19÷37 (от 8,4 до 47) мл/мин. Развитие ХПН от дебюта РА произошло через 22; 16÷26 (от 4 до 45 лет) года, а от появления первых лабораторных изменений в анализах мочи до ХПН - 5; 1÷12 (от 1 года до 20) лет. II степень активности РА (по шкале DAS 28) диагностирована у 13 (11,3%) человек, а III степень активности встретилась у 102 (88,7%). Серопозитивный вариант РА выявлен у подавляющего большинства больных - 102 (88,7%), серонегативный у 13 (11,3%) человек. СКФ > 60 мл/мин выявлена у 73 (38,8%) больных, у всех диагностирован только изолированный мочевого синдром. Средняя степень активности РА (по шкале DAS 28) - 20 (27,4%) человек, высокая – 53 (72,6%), из них серопозитивный вариант - 54 (74%), серонегативный у 19 (26%) человек.

В группе больных с изолированным мочевым синдромом СКФ снижена у 101 человека, развитие ПН от дебюта поражения почек наступило через 11; 7,0÷14 (от 1 до 20) лет (таблица 12).

Таблица 12

Изолированный мочевого синдром у больных ревматоидным артритом с учетом клубочковой фильтрации

Клинико-лабораторный вариант	СКФ (мл/мин)	Количество больных n=174	
		абс.	%
Изолированный мочевого синдром	СКФ > 60	73	41,9
	СКФ ≤ 60	101	58,1

Снижение СКФ наблюдалось у всех 14 пациентов с нефротическим синдромом, а развитие ПН от дебюта поражения почек наступило через 3,5; 2,0÷8,0 (от 1 до 11) лет (таблица 13).

Таблица 13

Нефротический синдром у больных ревматоидным артритом с учетом клубочковой фильтрации

Клинико-лабораторный вариант	СКФ (мл/мин)	Количество больных n=14	
		абс.	абс.
Нефротический синдром	СКФ > 60	0	0
	СКФ ≤ 60	14	100

Состав больных РА по половой принадлежности в зависимости от уровня СКФ представлен в таблице 14.

Таблица 14

Состав больных ревматоидным артритом по полу в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Пол	Группы больных РА				p
	СКФ > 60 мл/мин (n=73)		СКФ ≤ 60 мл/мин (n=115)		
	абс.	%	абс.	%	
Женщины	49	67,1	100	87	0,26
Мужчины	24	32,9	15	13	0,01

Достоверных различий у женщин в зависимости от уровня СКФ не получено, $p=0,26$. Лиц мужского пола в группе со СКФ ≤ 60 мл/мин статистически значимо меньше, $p=0,01$.

У пациентов с СКФ ≤ 60 мл/мин медиана возраста в дебюте РА составила 44; 38÷50 (от 17 до 74) года и статистически значимо превышала возраст больных с СКФ > 60 мл/мин - 38; 31÷47 (от 22 до 53) лет, $p=0,00$. Также дебют поражения почек приходился на более поздний возраст (соответственно: 59; 26÷79 (от 26 до 79) лет и 48; 43÷54 (от 30 до 61) лет; $p=0,00$) (таблица 15).

Таблица 15

Возраст больных на момент развития ревматоидного артрита и поражения почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Возраст (Ме, годы)	Группы больных РА		р
	СКФ > 60 мл/мин (n=73)	СКФ ≤ 60 мл/мин (n=115)	
В дебюте РА	38 (31÷47) от 22 до 53	44 (38÷50) от 17 до 74	0,00
В дебюте поражения почек	48 (43÷54) от 30 до 61	59 (54÷64) от 26 до 79	0,00

Как следует из таблицы 16, в группе больных со СКФ > 60 мл/мин преобладала II степень активности РА (по шкале DAS 28) - 93,2%, III - только в 6,8%, а в группе со СКФ ≤ 60 мл/мин преобладала более чем в половине случаев III степень 58,3%. Различия между группами статистически значимы, p=0,00.

Таблица 16

Активность воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Активность РА (по шкале DAS 28)	Группы больных РА				р
	СКФ > 60 мл/мин (n=73)		СКФ ≤ 60 мл/мин (n=115)		
	абс.	%	абс.	%	
Средняя (3,2-5,1)	68	93,2	48	41,7	0,00
Высокая (> 5,1)	5	6,8	67	58,3	0,00

Из материалов таблицы 17 видно, что в группе больных со СКФ > 60 мл/мин преобладали пациенты с серопозитивным вариантом РА - 54 (74%) человека, серонегативный выявлен только в 19 (26%) случаях, а в группе с СКФ ≤ 60 мл/мин серопозитивный вариант встретился у 102 (88,7%) пациентов, серонегативный - у 13 (11,3%) человек.

Таблица 17

Серопозитивный и серонегативный варианты у больных ревматоидным артритом с поражением почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Варианты РА	Группы больных РА				p
	СКФ > 60 мл/мин (n=73)		СКФ ≤ 60 мл/мин (n=115)		
	n	%	n	%	
Серонегативный	19	26	13	11,3	0,00
Серопозитивный	54	74	102	88,7	0,42

Серонегативный вариант РА в группе больных со СКФ > 60 мл/мин статистически значимо встречался чаще, чем в группе со СКФ ≤ 60 мл/мин (p=0,00) по сравнению с серопозитивным (p=0,42).

Показатели РФ в сыворотке больных серопозитивным вариантом ревматоидного артрита с поражением почек и разным уровнем СКФ представлены в таблице 18.

Таблица 18

Уровень РФ в сыворотке крови больных серопозитивным вариантом ревматоидного артрита с зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Ревматоидный фактор (МЕ/мл)	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=54	СКФ ≤ 60 мл/мин n=102	
Титр	256 (160÷640) от 40 до 1280	320 (160÷640) от 40 до 1280	0,03

У пациентов со СКФ > 60 мл/мин титр РФ составил 256; 160÷640 (от 40 до 1280) МЕ/мл, у больных со СКФ ≤ 60 мл/мин: 320; 160÷640 (от 40 до 1280) МЕ/мл, p =0,03.

Оценка лабораторных показателей: гемоглобина, ОХС, общего белка сыворотки крови, СРП, серомукоида и фибриногена по уровню СКФ представлена в таблице 19.

Лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом с зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Лабораторные показатели	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=73	СКФ ≤ 60 мл/мин n=115	
Гемоглобин (г/л)	124 (115÷129) от 82 до 156	101 (86÷112) от 50 до 128	0,00
Общий холестерин (ммоль/л)	4,8 (4,5÷5,1) от 3,4 до 7,7	5,2 (4,9÷5,8) от 4,6 до 11,2	0,00
Общий белок сыворотки крови (г/л)	72 (68÷77) от 59 до 86	65 (60÷72) от 46 до 83	0,00
СРП (мг/л)	24 (12÷36) от 6 до 60	36 (24÷48) от 6 до 192	0,00
Серомукоид (усл. ед.)	0,21 (0,19÷0,24) От 0,12 до 0,42	0,29 (0,22÷0,4) от 0,11 до 1,0	0,00
Фибриноген (г/л)	4,0; 3,9÷4,2 (от 2,2 до 7,9)	4,4; 4,1÷4,8 (от 2,2 до 9,4)	0,00

При оценке лабораторных показателей у больных РА с поражением почек, выявлено, что уровень гемоглобина, общего белка сыворотки крови статистически значимо ниже у пациентов со сниженной функцией почек (соответственно: 101; 86÷112 (от 50 до 128) и 124; 115÷129 (от 82 до 156) г/л; p=0,00; 65; 60÷72 (от 46 до 83) и 72; 68÷77 (от 59 до 86) г/л; p=0,00). Показатели общего холестерина, СРП, серомукоида и фибриногена у больных РА со сниженной функцией статистически значимо выше, чем у пациентов с КФ>60 мл/мин (соответственно: 5,2; 4,9÷5,8 (от 4,6 до 11,2) и 4,8; 4,5÷5,1 (от 3,4 до 7,7) ммоль/л; p=0,00; 36; 24÷48 (от 6 до 192) и 24; 12÷24 (от 6 до 384) мг/л, p=0,00; 0,29; 0,22÷0,4 (от 0,11 до 1,0) и 0,21; 0,19÷0,24 (от 0,12 до 0,42) усл. ед., p=0,00; 4,4; 4,1÷4,8 (от 2,2 до 9,4) и 4,0; 3,9÷4,2 (от 2,2 до 7,9) г/л; p=0,00).

Как следует из представленной таблицы 20, значения ЦИК статистически значимо выше у больных со сниженной СКФ, чем у пациентов с сохраненной функцией почек (соответственно: 160; 152÷178 (от 100 до 451) и 140; 121÷150 (от 53 до 220) усл. ед., p=0,00). Уровень IgA,

IgM, IgG, CH_{50} у больных со СКФ >60 и СКФ ≤ 60 мл/мин достоверно не отличался ($p=0,56$; $p=0,31$; $p=0,55$; $p=0,59$).

Таблица 20

Иммуноглобулины А, М, G, ЦИК, CH_{50} у больных ревматоидным артритом с поражением почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Иммунологические показатели	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=73	СКФ ≤ 60 мл/мин n=115	
IgA (г/л)	2,6 (2,2÷2,9) от 1,2 до 3,8	2,6 (2,3÷2,9) от 1,4 до 5,9	0,56
IgM (г/л)	1,9 (1,6÷2,2) от 0,9 до 4,3	1,9 (1,6÷2,3) от 0,9 до 4,8	0,31
IgG (г/л)	16,5 (14,9÷17,7) От 7,9 до 22,0	16,7 (15,1÷18,5) от 5,2 до 23,9	0,55
ЦИК (усл. ед.)	140 (121÷150) от 53 до 220	160 (152÷178) от 100 до 451	0,00
CH_{50} (усл. ед.)	42,5 (41,2÷44,2) От 32,2 до 62,9	43,2 (41,2÷44,0) от 30,0 до 55,2	0,59

О выраженности гематурии судили по уровню эритроцитов в общем анализе мочи, а о протеинурии по её уровню в общем анализе и в суточном количестве мочи, при этом выбирали максимальные значения из всех исследований. Данные о протеинурии, гематурии в общем анализе мочи и суточной протеинурии представлены в таблице 21.

Таблица 21

Лабораторные показатели анализов мочи у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Лабораторные показатели	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=73	СКФ ≤ 60 мл/мин n=115	
Протеинурия в ОАМ (г/л)	0,08 (0,04÷0,18) От 0,01 до 0,8	0,52 (0,43÷0,8) от 0,06 до 2,2	0,00
Эритроцитурия в ОАМ (в п/зр)	4,0 (3,0÷5,0) от 2,0 до 8,0	1,0 (0,0÷2,0) от 0,0 до 9,0	0,00
Суточная протеинурия (г/сут)	0,15 (0,099÷0,36) От 0,03 до 3,2	1,1 (0,6÷2,1) от 0,1 до 10,7	0,00

У больных РА со сниженной функцией почек белок в общем анализе мочи и суточная протеинурия статистически значимо выше, чем у пациентов с сохраненной СКФ (соответственно: 0,52; 0,43÷0,8 (от 0,06 до 2,2) и 0,08; 0,04÷0,18 (от 0,01 до 0,8) г/л, $p=0,00$; 1,1; 0,6÷2,1 (от 0,1 до 10,7) и 0,15; 0,099÷0,36 (от 0,03 до 3,2) г/сут; $p=0,00$). Уровень гематурии статистически значимо менее выражен при СКФ ≤ 60 мл/мин, чем с СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 1; 0÷2 (от 0 до 9) и 4; 3÷5 (от 2 до 8) эритроцитов в поле зрения; $p=0,00$).

Анализ данных таблицы 22 показывает, что размеры почек по УЗИ у больных РА с поражением почек и СКФ > 60 мл/мин статистически значимо больше, чем у пациентов с СКФ ≤ 60 мл/мин (соответственно: D R - 102; 99÷104 (от 95 до 115) и 101; 98÷103 (от 78 до 111) мм, $p=0,01$; S R - 102; 100÷103 (от 96 до 115) и 100; 98÷102 (от 80 до 114) мм, $p=0,00$). Также и толщина коркового слоя почек при СКФ > 60 мл/мин достоверно больше, чем у пациентов с СКФ ≤ 60 мл/мин (соответственно: паренхима D R - 16; 15÷16 (от 14 до 18) и 15; 15÷16 (от 11 до 18) мм, $p=0,00$; S R - 16; 15÷16 (от 14 до 18) и 15; 15÷16 (от 12 до 18) мм, $p=0,00$).

Таблица 22

Размеры почек по УЗИ у больных ревматоидным артритом с поражением почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Размеры почек, (мм)	Группы больных РА		P
	СКФ > 60 мл/мин n=73	СКФ ≤ 60 мл/мин n=115	
Длинник правой почки	102 (99÷104) от 95 до 115	101 (98÷103) от 78 до 111	0,01
Паренхима правой почки	16 (15÷16) от 14 до 18	15 (15÷16) от 11 до 18	0,00
Длинник левой почки	102 (100÷103) от 96 до 115	100 (98÷102) от 80 до 114	0,00
Паренхима левой почки	16 (15÷17) от 14 до 18	15 (15÷16) от 12 до 18	0,00

Таким образом, сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей, в зависимости от функционального состояния почек (две

группы по уровню СКФ: первая - с показателями СКФ > 60 мл/мин, вторая - со СКФ ≤ 60 мл/мин) у больных РА с патологией почек (188 человек), показала, что для группы пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин характерно: женский пол, дебют РА после 45 лет, с поздним появлением мочевого осадка, выраженная активность воспалительного процесса, чаще серопозитивный вариант, анемия, гипопроотеинемия, повышенный уровень холестерина, серомукоида, фибриногена, СРП, ЦИК, а также повышение белка в общем анализе мочи, суточной протеинурии и микрогематурия. По данным результатов ультразвукового исследования почек, отмечается тенденция к уменьшению размеров почек и толщины коркового слоя.

3.3. Выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек в соответствии с результатами монофакторного анализа (метод Kaplan-Meier)

Для уточнения влияния ряда независимых факторов на почечную выживаемость у 188 больных (основная группа) РА с поражением почек (39 мужчин и 149 женщин) с помощью монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier оценено влияние пола, возраста больных в начале РА и в дебюте поражения почек, длительности патологии почек, активность РА (по шкале DAS 28), серопозитивного и серонегативного вариантов, гемоглобина, холестерина, общего белка сыворотки крови, СРП, ЦИК, иммуноглобулинов, серомукоида, фибриногена, протеинурии и гематурии в общем анализе мочи и суточной протеинурии на клубочковую фильтрацию. Данные монофакторного анализа представлены в таблице 23. При оценке влияния лабораторных показателей на почечный прогноз из всего массива исследований выбирали значения с наибольшими отклонениями от нормы. Законченным считали наблюдение, если значение клубочковой фильтрации соответствовало 60 мл/мин и ниже.

Влияние ряда независимых факторов на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек

Фактор	Влияние	p
1. Пол	влият	0,00
2. Возраст больных в дебюте РА (до 34, 35-44, 45 лет и старше)	влият	0,00
3. Возраст больных РА в дебюте поражения почек (до 45 и более 45 лет)	влият	0,01
4. Продолжительность заболевания почек у больных РА (в годах)	влият	0,00
5. Наличие связи с активностью РА по DAS28	влият	0,00
6. Серопозитивный РА (более 256)	влият	0,00
7. Серонегативный РА	влият	0,00
8. Уровень гемоглобина (менее 124 г/л)	влият	0,00
10. Уровень холестерина (более 5,0 ммоль/л)	влият	0,01
11. Уровень общего белка крови (менее 60 г/л)	влият	0,00
12. Уровень Ig A	не влият	0,56
13. Уровень Ig M	не влият	0,31
14. Уровень Ig G	не влият	0,55
15. Уровень СРП (более 12 мг/л)	влият	0,00
16. Уровень ЦИК (более 140 усл. ед.)	влият	0,01
17. Уровень серомукоида (более 0,35 усл. ед.)	влият	0,02
18. Уровень фибриногена (более 4,8 г/л)	влият	0,02
19. Уровень протеинурии в общем анализе мочи (более 0,3 г/л)	влият	0,00
20. Уровень гематурии в общем анализе мочи (≤ 2 эритроцита в поле зрения)	влият	0,00
21. Уровень суточной протеинурии ($>0,4$ г/сут)	влият	0,00

При оценке влияния лабораторных показателей на почечный прогноз из всего массива исследований выбирали значения с наибольшими отклонениями от нормы. Законченным считали наблюдение, если значение клубочковой фильтрации соответствовало 60 мл/мин и ниже.

Для оценки влияния возраста у больных в дебюте РА на почечный прогноз, пациенты разделены на три группы (рис. 1).

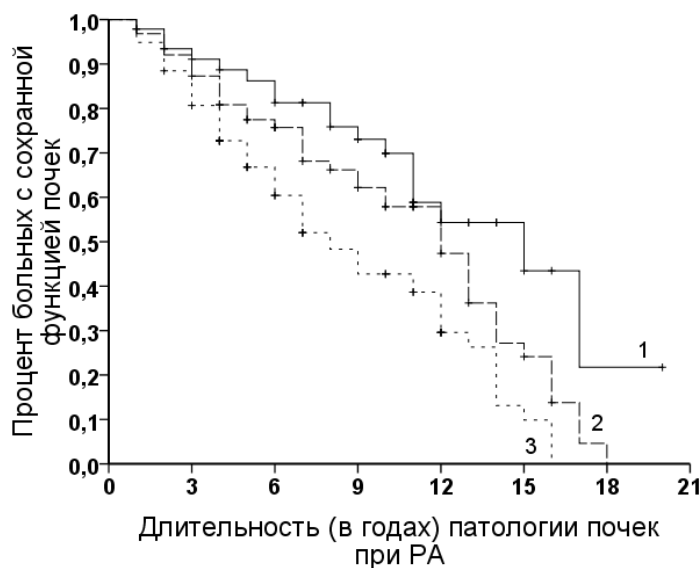


Рис. 1. Влияние возраста у больных в дебюте ревматоидного артрита на «почечную» выживаемость

1 – дебют РА до 34 лет (n=47); 2 – дебют РА в 35-44 лет (n=63);

3 – дебют РА после 45 лет (n=78); p=0,00

В первую группу вошли пациенты, у которых заболевание началось в возрасте до 34 лет (n=47), во вторую - с началом РА в возрасте 35-44 лет (n=63) и в третью - в возрасте 45 лет и старше (n=78). Почечная выживаемость достоверно отличалась в исследуемых группах (p=0,00). Так, в первой группе в сроке 5, 10, 15 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно у 85,9±5,4%, 69,1±7,6%, 52,3±9,4%. Во второй группе в сроки 5, 10, 15 лет СКФ превышала значения 60 мл в минуту, соответственно у 78,1±5,4%, 58,2±6,8%, 25,9±7,0%, а в третьей группе - соответственно 67,1±5,3%, 43,8±6,2%, 12,4±5,4%. Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 15 лет.

Больные основной группы разделены на две группы для оценки влияния возраста на почечный прогноз, на момент появления первых изменений в мочевом осадке (рис. 2). В первую группу вошли пациенты

РА, у которых заболевание почек началось в возрасте до 45 лет ($n=110$), во вторую - в возрасте после 45 лет ($n=78$). Почечная выживаемость достоверно отличалась в исследуемых группах ($p=0,01$). Так, в первой группе в сроке 5, 10 и 16 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно у $81,0\pm 3,8\%$, $62,9\pm 5,0\%$ и $22,1\pm 6,3\%$, во второй группе соответственно у $66,8\pm 5,5\%$, $42,7\pm 6,3\%$ и $0,0\pm 0,0\%$.

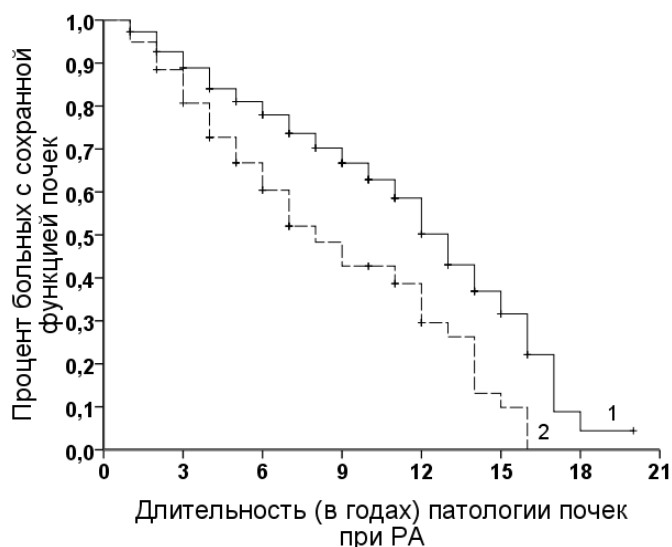


Рис. 2. Влияние возраста в дебюте поражения почек у больных ревматоидным артритом на «почечную» выживаемость

1 – дебют поражения почек при РА до 45 лет ($n=110$);

2 – дебют поражения почек при РА после 45 лет ($n=78$); $p=0,01$

Наличие в анамнезе разной степени активности ревматоидного артрита (по шкале DAS 28: средняя 3,2-5,1; высокая $>5,1$) также оказывало достоверно негативное влияние на функцию почек (рис. 3). Так, у пациентов ($n=116$) со средней степенью активности (3,2-5,1) РА в сроке 5, 10, 15 и 17 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно у $77,8\pm 4,5\%$, $66,0\pm 5,3\%$, $29,4\pm 7,4\%$ и $14,0\pm 7,5\%$, а у больных ($n=72$) с высокой степенью активности ($>5,1$) РА в сроке 5, 10, 15 и 17 лет КФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно у $72,6\pm 4,6\%$, $43,7\pm 5,7\%$, $16,6\pm 4,9\%$ и $4,2\pm 3,6\%$ наблюдений ($p=0,03$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 9 лет.

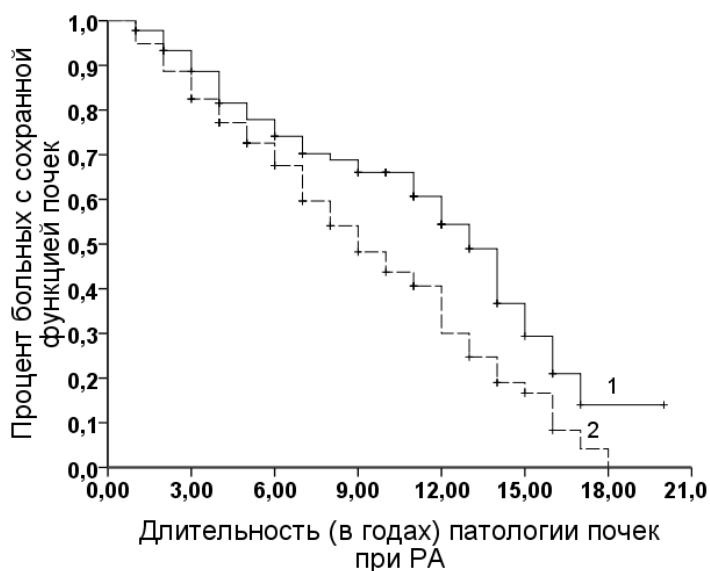


Рис. 3. Влияние активности ревматоидного артрита на «почечную» выживаемость у больных с мочевым синдромом

1 – активность РА средней (3,2-5,1) степени (n=116);

2 – активность РА высокой (>5,1) степени (n=72); p=0,03

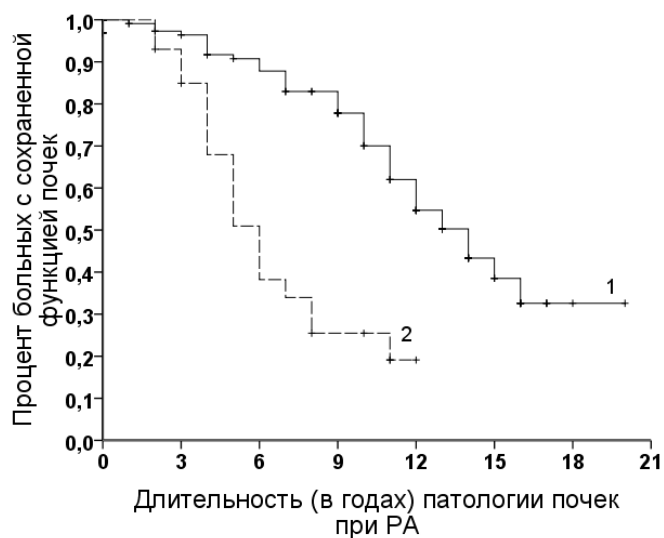


Рис. 4. Влияние серопозитивного и серонегативного РА на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – серопозитивный РА (n=156); 2 – серонегативный РА (n=32); p=0,00

Серопозитивный и серонегативный варианты ревматоидного артрита оказывали разное влияние на функцию почек. Так, у пациентов с серопозитивным РА и патологией почек (n=156) в сроки 5 и 11 лет

функция почек была сохранена, соответственно в $90,8 \pm 2,8\%$ и $62,0 \pm 5,0\%$ (рис. 4), а у больных с серонегативным РА ($n=32$) в те же сроки, соответственно – $50,9 \pm 10,2\%$ и $19,1 \pm 8,7\%$ наблюдений ($n=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 5 лет.

Для оценки влияния уровня показателей РФ на почечный прогноз больные разделены на две группы (рис. 5). В первую группу вошли пациенты, у которых уровень РФ меньше или равен 160 МЕ/мл ($n=59$); во вторую – исследуемые с уровнем РФ от 160 до 1024 МЕ/мл ($n=97$). Получено достоверное влияние уровня РФ на почечную выживаемость. Так, у больных с РФ более 160 МЕ/мл в сроки 5, 10 и 12 лет функция почек была сохранена, соответственно в $92,8 \pm 3,1\%$, $83,0 \pm 4,7\%$, и $70,5 \pm 5,9\%$ наблюдений (рис. 5), а у пациентов с РФ < 160 МЕ/мл – соответственно в $86,8 \pm 5,1\%$, $47,9 \pm 8,7\%$ и $26,1 \pm 8,1\%$ случаев ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания более 10 лет.

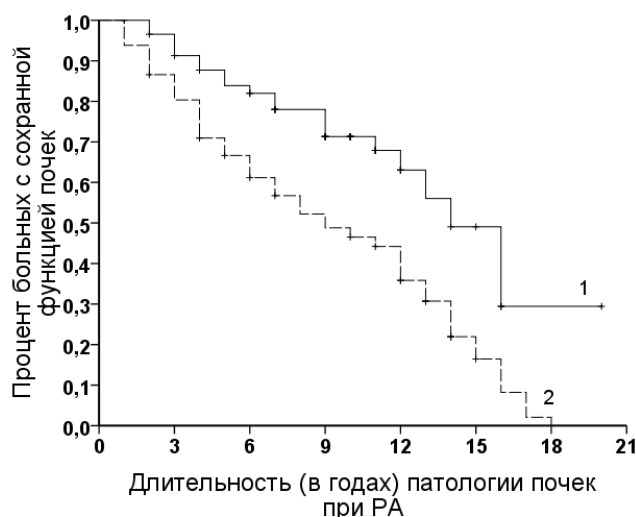


Рис. 5. Влияние показателей РФ при серопозитивный варианте РА на выживаемость у больных с поражением почек
1 – РФ > 160 ($n=97$); 2 – РФ ≤ 160 ($n=59$); $p=0,00$

С целью уточнения влияния уровня гемоглобина на почечный прогноз исследуемых разделили на две группы. В первую группу

включили больных с уровнем гемоглобина более 125 г/л (n=59), во вторую - с уровнем гемоглобина менее 124 г/л (n=129). Выявлено негативное влияние низкого уровня гемоглобина на почечный прогноз (рис. 6). У пациентов со значениями гемоглобина более 125 г/л в сроки 5, 10 и 15 лет функция почек была сохранена, соответственно у $87,0 \pm 4,6\%$, $72,2 \pm 7,2\%$ и $51,9 \pm 11,4\%$ исследуемых, в то время как у больных с гемоглобином менее 124 г/л – соответственно в $70,0 \pm 4,1\%$, $48,8 \pm 4,5\%$ и $17,3 \pm 4,2\%$ случаев ($p=0,00$). Обращает на себя внимание, что различия в функциональном состоянии почек начались с первых лет дебюта поражения почек у больных РА и особенно после 9 лет заболевания.

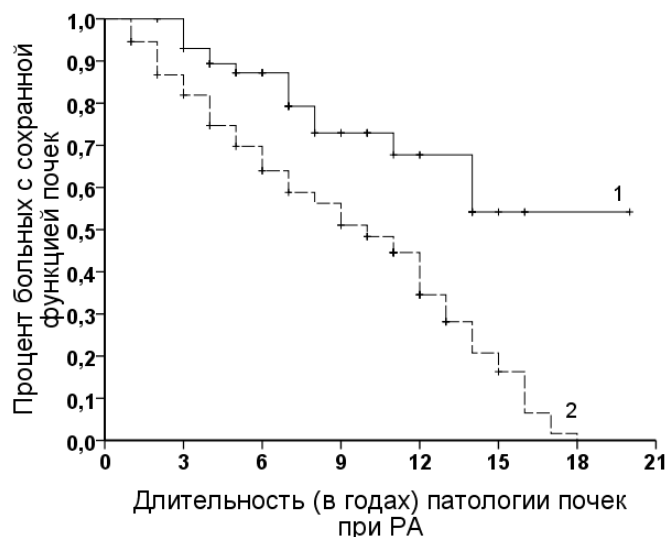


Рис. 6. Влияние показателей уровня гемоглобина на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – гемоглобин ≥ 125 г/л (n=59); 2 – гемоглобин < 124 г/л (n=129); $p=0,00$

Высокий уровень общего холестерина отрицательно влиял на почечный прогноз (рис. 7). Для проведения монофакторного анализа больные были разделены на две группы. В первую группу включили пациентов, у которых значения холестерина не превышали 5 ммоль/л (n=50), а во вторую - с уровнем холестерина более 5 ммоль/л (n=138). В группе, где уровень холестерина не превышал 5 ммоль/л в сроки 5, 10 и 15 лет функция почек была сохранена, соответственно у $87,8 \pm 5,2\%$, $61,7 \pm 9,1\%$, и $61,7 \pm 9,1\%$

исследуемых, в то время как у больных с холестерином более 5 ммоль/л – соответственно в $70,8 \pm 3,9\%$, $52,0 \pm 4,4\%$ и $18,8 \pm 4,2\%$ случае ($p=0,01$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 10 лет.

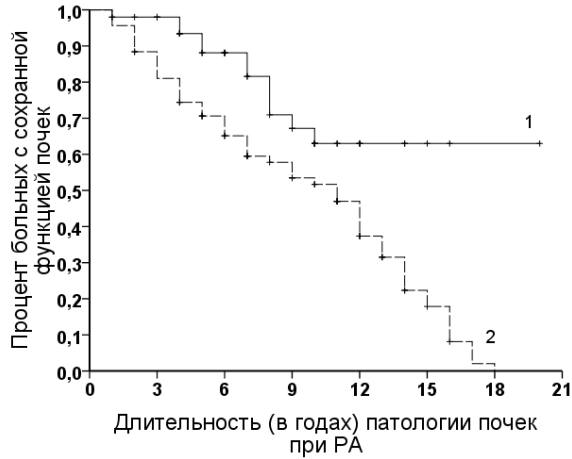


Рис. 7. Влияние показателей уровня общего холестерина на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – холестерин ≤ 5 ммоль/л ($n=50$); 2 – холестерин > 5 ммоль/л ($n=138$); $p=0,01$

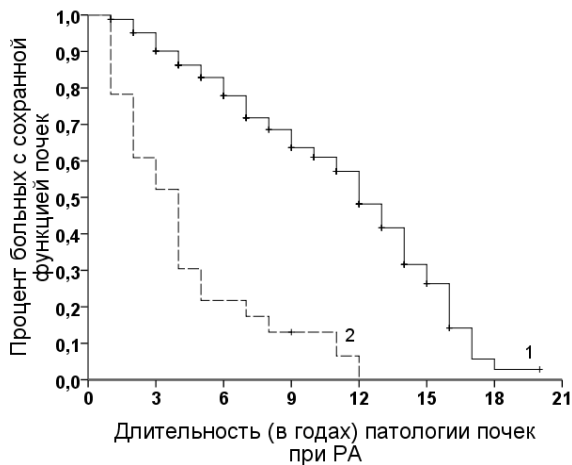


Рис. 8. Влияние показателей общего белка сыворотки крови на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – общий белок сыворотки крови ≥ 60 г/л ($n=165$);
2 – общий белок сыворотки крови < 60 г/л ($n=23$); $p=0,00$

Получено достоверно негативное влияние пониженных значений общего белка сыворотки крови на почечный прогноз у больных РА с поражением почек (рис. 8). В первой группе больных, у которых

показатели общего белка сыворотки крови превышали 60 г/л (n=165) в сроки 5 и 11 лет, функция почек была сохранена, соответственно у $82,8 \pm 3,0\%$ и $57,1 \pm 4,4\%$ исследуемых, в то время как у больных со значениями общего белка сыворотки крови менее 60 г/л (n=23) – соответственно в $78,3 \pm 8,6\%$ и $6,5 \pm 5,8\%$ случаев (p=0,00). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 11 лет.

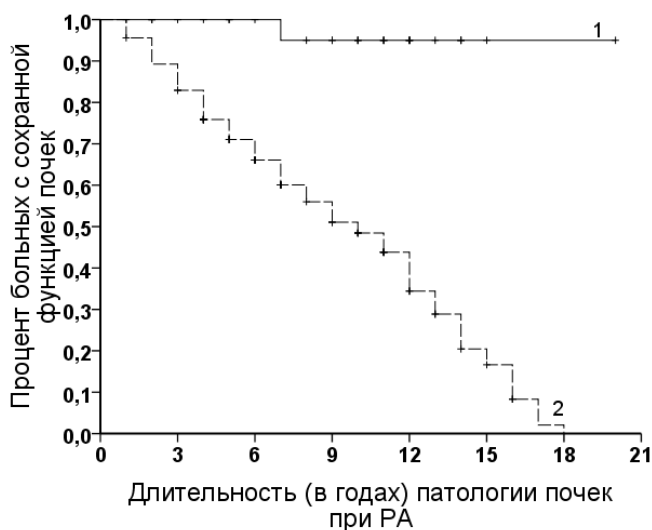


Рис. 9. Влияние показателей уровня СРП на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – СРП ≤ 12 г/л (n=29); 2 – СРП > 12 г/л (n=159); p=0,00

Для оценки влияния уровня СРП на почечный прогноз больных разделили на две группы. В первую группу включили пациентов, у которых показатели СРП не превышали 12 мг/л (n=29), в сроки 7 и 11 лет функция почек была сохранена, соответственно у $94,7 \pm 5,1\%$ и $94,7 \pm 5,1\%$ исследуемых, в то время как у больных со значениями СРП более 12 мг/л (n=159) – соответственно в $60,3 \pm 4,0\%$ и $17,5 \pm 3,9\%$ случаях (p=0,00). Получено достоверно негативное влияние повышенного значения СРП на почечный прогноз, различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 3 года (рис. 9).

Высокий уровень ЦИК отрицательно влиял на почечный прогноз (рис. 10). Для проведения монофакторного анализа больные были разделены на две группы. В первую группу включили пациентов, у которых значения ЦИК не превышали 140 усл. ед. ($n=53$), а во вторую с уровнем ЦИК более 140 усл. ед. ($n=135$). В группе, где уровень ЦИК не превышал 140 усл. ед. в сроки 6, 11 и 16 лет, функция почек была сохранена соответственно у $83,4\pm 5,4\%$, $69,2\pm 8,0\%$ и $42,4\pm 18,0\%$ исследуемых, в то время как у больных с ЦИК более 140 усл. ед. – соответственно в $66,3\pm 4,2\%$, $44,7\pm 4,6\%$, и $8,4\pm 3,3\%$ случаях ($p=0,01$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 6 лет.

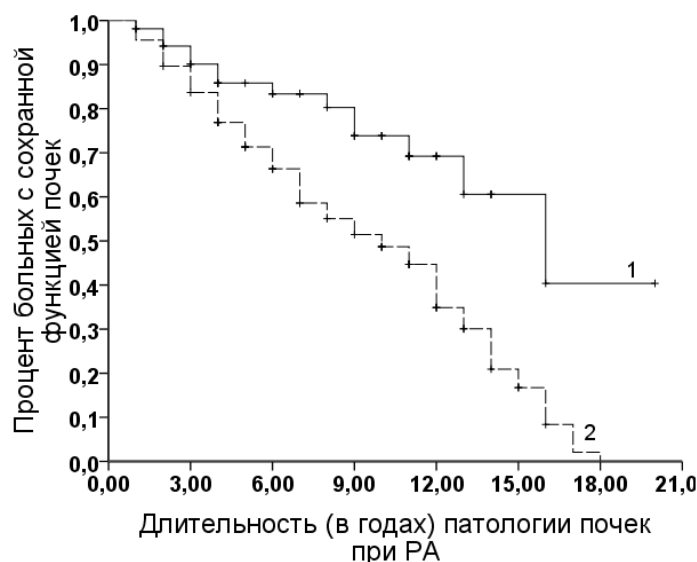


Рис. 10. Влияние показателей уровня ЦИК на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом
1 – ЦИК \leq 140 усл. ед. ($n=53$); 2 – ЦИК $>$ 140 усл. ед. ($n=135$); $p=0,01$

Получено достоверно негативное влияние повышенных значений серомукоида на почечный прогноз у больных РА с поражением почек (рис. 11). В первой группе больных, у которых показатели серомукоида превышали 0,35 усл. ед. ($n=153$) в сроки 5 и 17 лет, функция почек была сохранена, соответственно у $73,6\pm 3,6\%$ и $2,7\pm 2,5\%$ исследуемых, в то время как у больных со значениями серомукоида, не превышающими 0,35 усл. ед.

($n=34$), соответственно в $82,5\pm 7,2\%$ и $33,5\pm 24,6\%$ случаях ($p=0,02$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 7 лет.

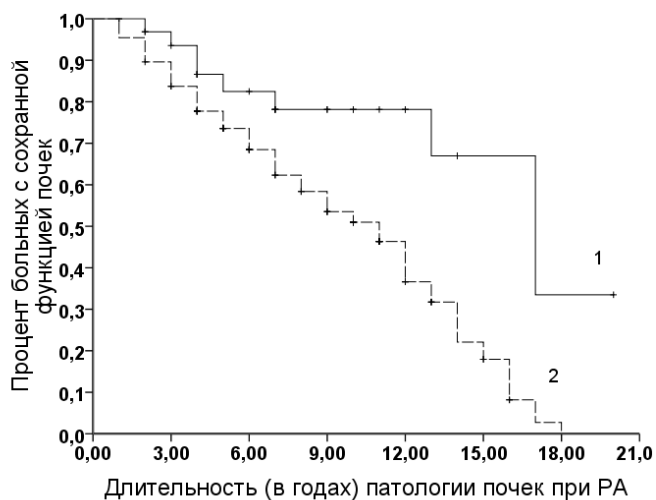


Рис. 11. Влияние показателей уровня серомукоида на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – серомукоид $< 0,35$ усл. ед. ($n=34$); 2 – серомукоид $\geq 0,35$ усл. ед. ($n=153$); $p=0,02$

Выявлено также достоверное негативное влияние повышенного уровня фибриногена на почечный прогноз (рис. 12). У больных с уровнем фибриногена $< 4,8$ г/л ($n=69$), которых включили в первую группу, почечная выживаемость была достоверно лучше, чем у пациентов второй группы, у которых значения фибриногена $\geq 4,8$ г/л ($n=119$). При продолжительности РА с патологией почек в сроки 5, 14 и 16 лет у больных с показателями фибриногена $< 4,8$ г/л (первая группа) функция почек сохранена соответственно у $80,0\pm 5,0\%$, $43,5\pm 10,5\%$ и $32,7\pm 12,3\%$ исследуемых. Пациенты с уровнем фибриногена $\geq 4,8$ г/л (вторая группа) в эти сроки имели сохранную функцию почек, соответственно в $72,4\pm 4,2\%$, $21,3\pm 4,4\%$ и $7,4\pm 3,3\%$ наблюдений ($p=0,02$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 9 лет.

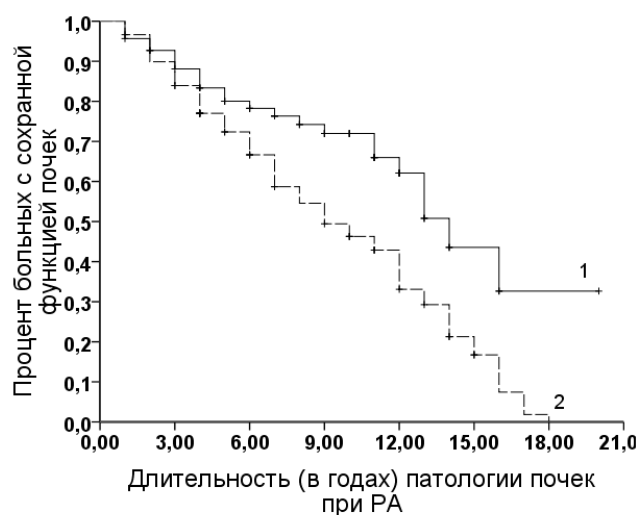


Рис. 12. Влияние показателей уровня фибриногена на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с мочевым синдромом

1 – фибриноген <4,8 г/л (n=69); 2 – фибриноген ≥ 4,8 г/л (n=119); p=0,02

Для оценки влияния уровня протеинурии в общем анализе мочи на почечный прогноз больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, у которых уровень протеинурии не превышал или равнялся 0,3 г/л (n=81); во вторую - исследуемые с уровнем протеинурии выше 0,3 г/л (n=107). Получено достоверное влияние уровня протеинурии на почечную выживаемость. Так, у больных с протеинурией 0,3 г/л и ниже в общем анализе мочи в сроки 5, 11 и 18 лет функция почек сохранена, соответственно в $92,1 \pm 3,1\%$, $81,8 \pm 5,2\%$ и $58,6 \pm 9,9\%$ наблюдений (рис.13), а у пациентов с протеинурией выше 0,3 г/л в общем анализе мочи, соответственно в $63,1 \pm 4,7\%$, $32,7 \pm 4,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ случаев (p=0,00). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 3 года.

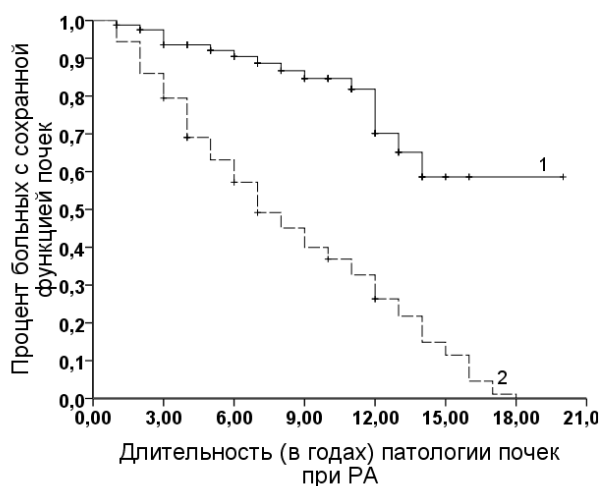


Рис. 13. Влияние показателей уровня протеинурии в общем анализе мочи на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек

1 – протеинурия $\leq 0,3$ г/л (n=81); 2 – протеинурия $> 0,3$ г/л (n=107); p=0,00

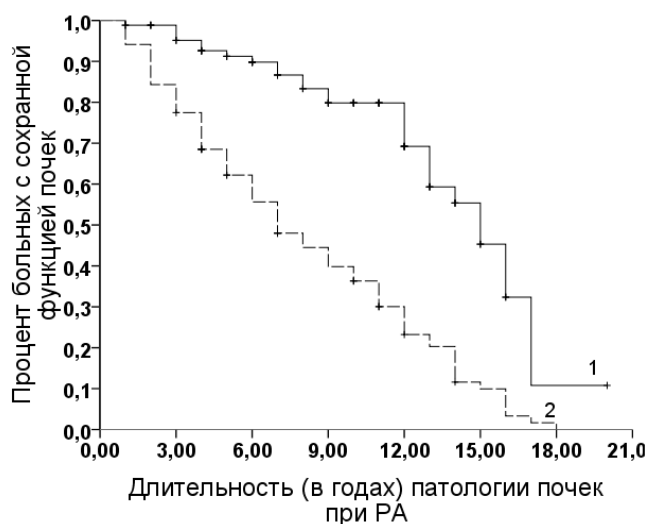


Рис. 14. Влияние показателей уровня эритроцитурии в общем анализе мочи на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с патологией почек

1 – эритроцитурия ≥ 3 в поле зрения (n=86);
2 – эритроцитурия < 2 в поле зрения (n=102); p=0,00

Получена достоверная информация о негативном влиянии низких значений эритроцитурии на почечный прогноз у больных ревматоидным артритом с поражением почек. Все больные были разделены на две

группы: в первую вошли пациенты с уровнем эритроцитурии в общем анализе мочи 3 и более в поле зрения ($n=86$), а во вторую ($n=102$) - при наличии эритроцитов до 2 в поле зрения (рис. 14). В первой группе при длительности патологии почек у больных РА в сроке 5, 9 и 18 лет функция почек была сохранена, соответственно $91,2\pm 3,2\%$, $79,9\pm 4,9\%$ и $10,8\pm 9,4\%$ пациентов, а во второй группе, соответственно $62,2\pm 4,9\%$, $39,8\pm 5,1\%$ и $0,0\pm 0,0\%$ ($p=0,00$). Получены данные о достоверном влиянии уровня эритроцитурии на почечную выживаемость: гематурия в общем анализе мочи до 2 в поле зрения оказывала негативное влияние на функциональное состояние почек, а при эритроцитурии 3 и более в поле зрения выживаемость была статистически значимо лучше.

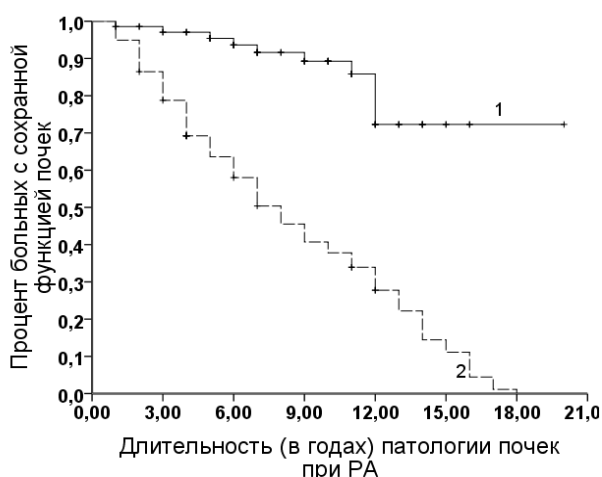


Рис. 15 Влияние показателей уровня суточной протеинурии на «почечную» выживаемость у больных ревматоидным артритом с поражением почек
1 – суточная протеинурия $\leq 0,4$ г ($n=70$); 2 – суточная протеинурия $> 0,4$ г ($n=118$); $p=0,00$

Уровень суточной протеинурии также статистически значимо влиял на почечную выживаемость. Для оценки влияния суточной протеинурии на почечный прогноз больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, у которых уровень суточной протеинурии не превышал или равнялся $0,4$ г/сут ($n=70$); во вторую - исследуемые с уровнем суточной протеинурии выше $0,4$ г/сут ($n=118$). Так, у больных с

суточной протеинурией до 0,4 г/сут и ниже в сроки 5, 12 и 18 лет функция почек была сохранена соответственно в $95,4 \pm 2,6\%$, $72,3 \pm 8,4\%$ и $72,3 \pm 8,4\%$ наблюдений (рис. 15), а у пациентов с протеинурией выше 0,4 г/сут соответственно в $63,6 \pm 4,5\%$, $27,7 \pm 4,4\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ случаев ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 2,5 года.

Таким образом, уточнено влияние ряда независимых факторов на «почечную» выживаемость у 188 больных РА с поражением почек (законченным считали наблюдение, если значение клубочковой фильтрации при последнем осмотре было 60 мл/мин и ниже), с помощью монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier. На выживаемость пациентов РА с патологией почек влияли: возраст в дебюте РА 45 лет и более, а также дебют патологии почек в 59; 54÷60 лет, длительность высокой активности заболевания, протеинурия $> 0,3$ г/л и эритроцитурия в общем анализе мочи < 2 в поле зрения, нарастание суточной протеинурии $> 0,4$ г через 1,5 года после появления мочевого синдрома, снижение общего белка сыворотки крови (< 59 г/л) и гемоглобина (< 124 г/л), серонегативный вариант, увеличение СРП (> 12 мг/л), ЦИК (> 140 усл. ед.), серомукоида ($> 0,35$ усл. ед.), фибриногена ($\geq 4,8$ г/л), высокий уровень холестерина ($> 5,2$ ммоль/л).

ГЛАВА 4.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

4.1. Клинико - морфологическая характеристика больных ревматоидным артритом

Из 188 больных с мочевым осадком чрескожная пункционная нефробиопсия выполнена 38 (20,2%) пациентам. СКФ ≤ 60 мл/мин на момент нефробиопсии имела место у 19 (50%) из 38 человек, составляла 44,0; 34,0÷51,0 (от 18 до 56) мл/мин. Из них у 12 больных с изолированным мочевым синдромом СКФ равнялась 40,0; 32,5÷51,0 (от 18,0 до 56,0), у остальных семи больных с нефротическим синдромом - 51,0; 36,0÷54,0 (от 24 до 55) мл/мин.

От момента дебюта поражения почек у больных РА через 3; 1÷5 (от 0,5 до 15) года СКФ ≤ 60 мл/мин была у 24 (63,2%) из 38 (100%) человек и соответствовала 29,5; 20,0÷39,0 (от 8,4 до 55,0) мл/мин. Из них у 14 (36,84%) больных с изолированным мочевым синдромом КФ = 29,5; 14,0÷39,0 (от 10,0 до 55,0) мл/мин, у остальных 10 (26,32%) больных с нефротическим синдромом СКФ = 29,5; 21,0÷39,0 (от 8,4 до 47,0) мл/мин.

Средняя (3,2-5,1) степень активности воспалительного процесса (по шкале DAS 28) выявлена у 16 (42,1%) больных с РА, а высокая ($> 5,1$) встретилась у 22 (57,9%) пациентов. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 29 (76,3%) человек, а серонегативный - у 9 (23,7%).

Из 38 пациентов, которым проведена нефробиопсия: в 20 случаях выявлен АА-амилоидоз почек, у двух больных сочетание АА-амилоидоза почек и МезПГН и в 16 случаях МезПГН. С учетом того, что у больных с АА-амилоидозом и МезПГН тяжесть состояния обусловлена амилоидозом почек, они включены в группу пациентов с вторичным амилоидозом.

По результатам биопсии почек в исследуемой группе больных преобладает развитие АА-амилоидоза почек, который выявлен у 22 (57,9%) человек: у 17 (44,7%) женщин и у 5 (13,2%) мужчин. Серопозитивный вариант РА встретился в 16 случаях, серонегативный – в трех. АА-амилоидоз почек с развитием нефротического синдрома диагностирован у 10 больных: 6 женщин и 4 мужчины, у других 12 пациентов - нефритический мочевого синдром: 11 женщин и 1 мужчина.

Возраст больных РА с АА-амилоидозом почек на момент дебюта основного заболевания колебался от 17-74 лет, медиана возраста составила: 40,5; 31÷52 года, в дебюте поражения почек - от 43 до 78 лет, медиана возраста - 60; 49÷65 лет. Длительность РА до появления патологии почек составила 16; 6÷23 (от 2 до 30) лет, до снижения СКФ у 21 больного с момента поражения почек прошло 3; 2÷6 (от 0,5 до 15) года. Клубочковая фильтрация перед проведением нефробиопсии равнялась 48; 34÷63 (от 18 до 84) мл/мин. Степень гломерулосклероза, по данным морфологического заключения, составила 34,2; 9÷50 (от 5 до 84,6)%.

По результатам нефробиопсии выявлен МезПГН у 16 (42,1%) человек: 10 (62,5%) женщин и 6 (37,5%) мужчин. МезПГН клинически проявлялся изолированным мочевым синдромом. Серопозитивный вариант ревматоидного артрита встретился в 13 случаях, серонегативный – в 3. Возраст больных РА с МезПГН на момент дебюта основного заболевания колебался от 25 до 59 лет, медиана возраста составила: 39; 32÷48 лет, в дебюте поражения почек - от 31 до 73 лет, медиана возраста – 50,5; 45÷57 лет. Длительность РА до появления патологии почек составила 8,5; 0,75÷18 (от 0,5 до 26) лет, до первого снижения СКФ у 3-х больных с момента поражения почек прошел 1; 1÷4 (от 1 до 4) год. Клубочковая фильтрация перед проведением НБ соответствовала 86; 69÷103 (от 51 до 117) мл/мин. Гломерулосклероз, по данным морфологического заключения, выявлен у 10 из 16 пациентов и соответствовал 5,3; 0÷13,1 (от 0 до 55,6) %.

Таким образом, из 188 больных РА с поражением почек ЧПНБ выполнена 38 пациентам: в 20 случаях выявлен АА-амилоидоз почек, у двух больных сочетание АА-амилоидоза почек и МезПГН и в 16 случаях МезПГН. АА-амилоидоз почек с развитием нефротического синдрома диагностирован у 10 больных, у других 12 пациентов - нефритический мочевого синдром. У 21 больного с вторичным амилоидозом зафиксировано снижение СКФ менее 60 мл/мин. МезПГН клинически проявлялся только изолированным мочевым синдромом, снижение СКФ ≤ 60 мл/мин выявлено у трех больных.

4.2. Результаты морфологического исследования нефробиоптатов больных ревматоидным артритом

При морфологическом исследовании 38 нефробиоптатов больных РА выявлено два основных вида структурных нарушений в почках. Так, у 20 (52,6%) больных в нефробиоптате выявлен АА-амилоидоз, в различных структурах обнаружено отложение аморфных масс, которые при проведении гистохимической окраски по Конго-Рот проявили положительную реакцию на амилоид. Морфологическая картина МезПГН наблюдалась у 16 (42,1%) пациентов, у 2 (5,3%) выявлено сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН.

Характеристика отложения амилоида в почке у больных РА представлена на рис. 16.

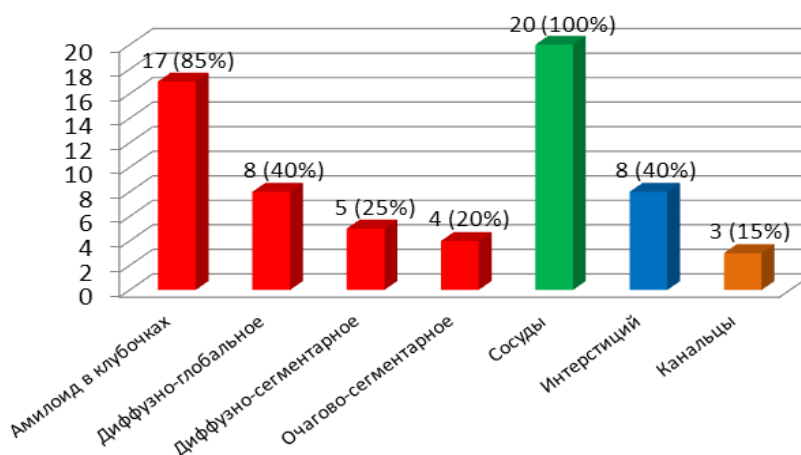


Рис. 16. Распространенность отложения амилоида (в %) в нефробиоптатах больных РА

Как следует из рис. 16, у 17 из 20 больных выявлено отложение амилоида в клубочках, которое имело различную распространенность в биоптате, в частности, диффузно-глобальную (д/г) – в 8 случаях, диффузно-сегментарную (д/с) в 5 и очагово-сегментарную (о/с) у 4 пациентов. Во всех нефробиоптатах (100%) установлено отложение амилоида в стенке сосудов мышечно-эластического типа и сосудов микроциркуляторного русла интерстиция почки. Непосредственно поражение интерстициальной соединительной ткани имеет место в восьми случаях, у трех больных выявлено отложение амилоида в канальцах. Положительная реакция на амилоид в базальных мембранах канальцев почки не определялась ни у одного из обследуемых больных.

Вторичный характер амилоидоза верифицирован с использованием иммуногистохимического исследования у 8 больных изучаемой группы на основании выявления у них амилоида АА в нефробиоптатах.

Отложение амилоида в структурах почки сопровождалось лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, формированием диффузного или диффузно-очагового склероза интерстиция, дистрофическими и атрофическими изменениями в канальцах коркового и мозгового вещества почки. Так, тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) обнаружен у 15 больных данной группы. Морфологические проявления гипертонической нефроангиопатии (ГНАП) установлены у семи пациентов.

Гистологические признаки гломерулосклероза (ГС) различной степени выраженности выявлены у всех обследованных нами больных с АА-амилоидозом почек и составили: 34,2; 9÷50 (от 5 до 84,6) %. При этом гломерулосклероз, равный 50% и более, определялся у 8 из 20 пациентов, что указывало на большую распространенность фибропластической стадии. У одной пациентки имел место выраженный интерстициальный склероз, который поражал 60% интерстиция.

Морфологическая характеристика МезПГН у больных РА представлена на рис. 17.

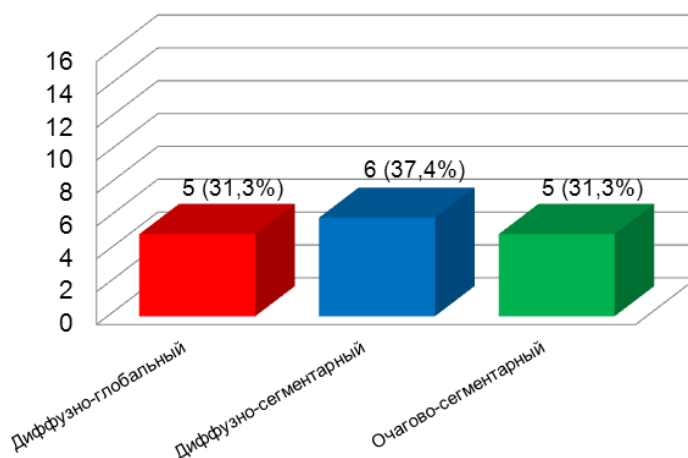


Рис. 17. Гистологическая распространенность МезПГН у больных РА

Хронический гломерулонефрит у больных РА при гистологическом исследовании нефробиоптата выявлен в 16 (42,1%) случаях. При этом у всех пациентов установлен МезПГН, распространенность процесса была различной: диффузно-глобальная у 5 больных, диффузно-сегментарная в 6 случаях, очагово-сегментарная у 5 человек (рис. 17). Выраженное обострение наблюдалось у 11 больных, у трех – слабовыраженное, и только у двух пациентов зафиксирован МезПГН вне обострения, что указывает на преобладание активного процесса в почках. Формирование экстракапиллярного компонента в виде клеточно-фиброзных полулуний в клубочках наблюдалось только в одном случае.

Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов выполнено у 9 из 16 пациентов. Иммунонегативных реакций не наблюдалось. Отложение IgA в клубочках почек выявлено у 7 из 9 больных ХГН, при этом в половине биоптатов наблюдалась диффузно-сегментарная распространенность окрашивания, указывающая на значительную экспрессию этого иммуноглобулина. IgM выявлен у всех обследованных больных с преобладанием диффузно-сегментарной, очагово-сегментарной и диффузно-глобальной распространенности. Отложение в клубочках IgG

встречалось у четырех больных. Экспрессия C_3 комплемента в почках выявлено у трех пациентов. ХГН с отложением иммуноглобулинов А, М, G и C_3 комплемента наблюдалось в двух случаях, IgA, IgM и C_3 комплемента у одного человека, сочетание IgA и IgM у четырех, IgM и IgG у двух пациентов.

При гистологическом исследовании почек больных РА с ХГН установлено формирование тубулоинтерстициального компонента в пяти случаях из 16 в виде лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, диффузного или диффузно-очагового склероза интерстиция, дистрофических и атрофических изменений в канальцах коркового и мозгового вещества почки. Морфологические признаки гипертонической нефроангиопатии отмечались у пяти больных. Гломерулосклероз диагностирован в 8 нефробиоптатах из 16, распространенность составила 4,3; 0÷11,8%.

Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН выявлено у 2 (5,3%) больных. Отложение амилоида в клубочках имело следующую распространенность: диффузно-глобальную и очагово-сегментарную. В обоих нефробиоптатах установлено отложение амилоида в стенке сосудов мышечно-эластического типа и сосудов микроциркуляторного русла интерстиция почки. Отложение амилоида в интерстиции установлено в одном случае, а тубулоинтерстициального компонента - в обеих, в виде лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, диффузного или диффузно-очагового склероза интерстиция, дистрофических и атрофических изменений в канальцах коркового и мозгового вещества почки. МезПГН имел следующую распространенность: диффузно-сегментарную и очагово-сегментарную, в одном случае зафиксировано обострение гломерулонефрита. Морфологические проявления гипертонической нефроангиопатии выявлены у одной пациентки, а гломерулосклероз обнаружен в обеих нефробиоптатах, распространенность которого составила: 10,4; 5÷15,8 %.

Таким образом, при морфологическом исследовании 38 нефробиоптатов больных РА выявлено два основных вида структурных нарушений в почках: у 20 (52,6%) больных выявлен АА-амилоидоз со 100% гистологическими признаками гломерулосклероза различной степени выраженности. Морфологическая картина МезПГН наблюдалась у 16 (42,1%) пациентов с гистологическими признаками гломерулосклероза в 50% случаев и с обострением у 14 (87,5%) больных. У 2 (5,3%) пациентов выявлено сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН.

4.3. Клинико-лабораторные синдромы у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН в зависимости от уровня клубочковой фильтрации на момент нефробиопсии

Как следует из таблицы 24, на момент нефробиопсии у 16 (72,8%) больных с АА-амилоидозом почек выявлено снижение СКФ. При этом у 7 (70%) человек из 10 с нефротическим синдромом СКФ ≤ 60 мл/мин, а из 12 пациентов с изолированным мочевым синдромом снижение СКФ зафиксировано у 9 (75%).

Таблица 24

Уровень клубочковой фильтрации при нефротическом и изолированном мочевом синдромах у больных с АА-амилоидозом почек

АА-амилоидоз почек	СКФ (мл/мин)	Показатели	
		Количество больных n=22	%
Нефротический синдром	СКФ > 60	3	13,6
	СКФ ≤ 60	7	31,9
Изолированный мочевой синдром	СКФ > 60	3	13,6
	СКФ ≤ 60	9	40,9

Анализ полученных данных таблицы 25 показывает, что у больных РА с МезПГН клинико – лабораторные показатели, указывающие на нефротический синдром, отсутствовали. Изолированный мочевой синдром встретился у 16 человек, из них в трех (18,8%) случаях зафиксирована СКФ ≤ 60 мл/мин.

Уровень клубочковой фильтрации изолированном мочевоом синдроме
у больных МезПГН

МезПГН	СКФ (мл/мин)	Показатели	
		Количество больных n=16	%
Нефротический синдром	СКФ > 60 мл/мин	0	0
	СКФ ≤ 60 мл/мин	0	0
Изолированный мочевоый синдром	СКФ > 60 мл/мин	13	81,3
	СКФ ≤ 60 мл/мин	3	18,7

Проведено сравнение длительности ревматоидного артрита, общеклинических, биохимических, иммунологических показателей и степени гломерулосклероза в нефробиоптатах больных с учетом уровня СКФ.

Длительность ревматоидного артрита в зависимости от уровня СКФ с учетом времени появления мочевоого синдрома представлена в таблице 26.

Длительность ревматоидного артрита до появления мочевоого синдрома до проведения нефробиопсии в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Длительность РА (Ме, годы)	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=20	СКФ ≤ 60 мл/мин n=18	
До появления мочевоого осадка	7 (1,5÷20,5) от 0,1 до 29	16 (8÷26) от 3 до 30	0,05
До нефробиопсии	9,5 (3,6÷21,1) от 0,2 до 31	18,6 (10÷30) от 4 до 39	0,03
С мочевоым осадком до нефробиопсии	0,6 (0,1÷2) от 0,1 до 8,9	3 (1÷5) от 0,1 до 15	0,00

При оценке показателей, представленных в таблице 26, установлено, что длительность РА до появления мочевоого синдрома у больных со СКФ ≤ 60 мл/мин статистически значимо больше, чем у пациентов со СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 16; 8÷26 (от 3 до 30) и 7; 1,5÷20,5 (от 0,1 до 29) лет; p=0,05). Нефробиопсия у больных РА со СКФ > 60 мл/мин проводилась значительно раньше, чем у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин

(соответственно: 0,6; 0,1÷2 (от 0,1 до 8,9) и 3; 1÷5 (от 0,1 до 15) года; $p=0,00$). Таким образом, продолжительность РА до нефробиопсии у больных со СКФ ≤ 60 мл/мин значительно больше, чем у пациентов с КФ > 60 мл/мин (соответственно: 18,6; 10÷30 (от 4 до 39) и 9,5; 3,6÷21,1 (от 0,2 до 31) лет; $p=0,03$).

Оценены лабораторные показатели на момент нефробиопсии у больных РА с поражением почек по уровню СКФ, таблица 27.

Таблица 27

Лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом на момент нефробиопсии в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Лабораторные показатели	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=20	СКФ ≤ 60 мл/мин n=18	
Гемоглобин (г/л)	120 (113÷138) от 99 до 163	103,9 (93÷116) от 78 до 130	0,00
Суточная протеинурия (г/сут)	0,33 (0,16÷2,0) от 0,01 до 7,1	2,75 (1,6÷3,2) от 0,1 до 5,6	0,00
Протеинурия в ОАМ (г/л)	0,675 (0,06÷3,1) от 0,01 до 4,1	1,3 (0,15÷2,8) от 0,08 до 2,8	0,10
Эритроцитурия в ОАМ (в п/зр)	2,5 (1÷12) от 0,00 до 14,0	2,0 (1÷9) от 0,00 до 11	0,07

Показатель гемоглобина статистически значимо ниже у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин, чем у больных со СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 103,9; 93÷116 (от 78 до 130) и 120,5; 113÷138 (от 99 до 163) г/л, $p=0,00$). Суточная протеинурия выше у больных с КФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов со СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 2,75; 1,6÷3,2 (от 0,1 до 5,6) и 0,33; 0,16÷2,0 (от 0,01 до 7,1) г/сут; $p=0,00$). Статистически значимого различия по уровню протеинурии и микрогематурии в общем анализе мочи не получено.

Биохимические показатели больных РА в зависимости от СКФ, которым выполнена нефробиопсия, представлены в таблице 28.

Таблица 28

Биохимические показатели больных ревматоидным артритом на момент нефробиопсии в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Лабораторные показатели	Группы больных РА		р
	СКФ > 60 мл/мин n=20	СКФ ≤ 60 мл/мин n=18	
Общий белок крови (г/л)	69 (64÷77) от 46 до 80	64 (56÷69) от 50 до 80	0,02
Общий холестерин (ммоль/л)	6,35 (3,65÷10,25) от 3,5 до 10,25	5,8 (3,5÷8,9) от 3,5 до 8,9	0,86
Фибриноген (г/л)	4,35 (2,45÷6,85) от 2,2 до 9,2	5,2 (2,8÷7,4) от 2,4 до 7,8	0,15
Серомукоид (усл. ед.)	0,2 (0,125÷0,575) от 0,12 до 0,8	0,3 (0,12÷0,8) От 0,11 до 0,9	0,23

Уровень общего белка сыворотки крови статистически значимо ниже у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов с СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 64; 56÷69(от 50 до 80) и 69; 64÷77 (от 46 до 80) г/л; р=0,02). Достоверного различия по уровню общего холестерина, фибриногена, серомукоида не получено.

Иммунологические показатели больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня СКФ представлены в таблице 29.

Таблица 29

Иммунологические показатели больных ревматоидным артритом на момент нефробиопсии в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Лабораторные показатели	Группы больных РА		р
	СКФ > 60 мл/мин n=20	СКФ ≤ 60 мл/мин n=18	
СРП (мг/л)	24 (6÷192) от 6 до 192	48 (6÷96) от 6 до 96	0,65
Ig A (г/л)	2,85 (1,45÷8,45) от 1,4 до 8,6	2,6 (1,3÷5,5) От 1,3 до 5,5	0,85
Ig M (г/л)	1,75 (1,15÷4,5) от 1,1 до 4,7	1,65 (1,1÷4,3) От 1,1 до 4,3	0,88
Ig G (г/л)	14,05 (5,6÷21,0) от 5,3 до 21,1	13,05 (5,9÷36,9) от 5,9 до 36,9	0,71
ЦИК (усл. ед.)	108,5 (57÷189,5) от 16 до 256	119 (41÷247) От 41 до 344	0,49
СН ₅₀ (усл. ед.)	42,0 (33,35÷57,2) от 30,5 до 60,2	44,65 (32,2÷51,2) от 28,7 до 52,8	0,43

Сравнение иммунологических показателей: уровень СРП, Ig A, M, G, ЦИК и CH_{50} достоверно не отличаются у пациентов со $СКФ \leq 60$ мл/мин и у пациентов со $СКФ > 60$ мл/мин (соответственно: 48; $6 \div 96$ (от 6 до 96) и $24 \div 192$ (от 6 до 192) мг/л, $p=0,65$; 2,6; $1,3 \div 5,5$ (от 1,3 до 5,5) и 2,85; $1,45 \div 8,45$ (от 1,4 до 8,6) г/л, $p=0,85$; 1,65; $1,1 \div 4,3$ (от 1,1 до 4,3) и 1,75; $1,15 \div 4,5$ (от 1,1 до 4,7) г/л, $p=0,88$; 1,65; $1,1 \div 4,3$ (от 1,1 до 4,3) и 14,05; $5,6 \div 21,0$ (от 5,3 до 21,1) усл. ед., $p=0,71$; 119; $41 \div 247$ (от 41 до 344) и 108,5; $57 \div 189,5$ (от 16 до 256) усл. ед., $p=0,49$; 119; $41 \div 247$ (от 41 до 344) и 42,0; $33,35 \div 57,2$ (от 30,5 до 60,2) усл. ед., $p=0,43$).

Из 38 больных РА с мочевым синдромом, которым провели нефробиопсию, у 20 пациентов $СКФ > 60$ мл/мин и равнялась: 81 ; $72 \div 99,5$ (от 61 до 117) мл/мин, по данным нефробиопсии, степень гломерулосклероза равнялась $5,7$; $0 \div 8,9$ (от 0 до 14,3)%. Из них АА-амилоидоз почек встретился у 7 больных, степень гломерулосклероза – $7,5$; $5 \div 9$ (от 5 до 11,1)%, МезПГН у 13, степень гломерулосклероза – $3,5$; $0 \div 7$ (от 0 до 14,3)%.

У 18 больных $СКФ \leq 60$ мл/мин и равнялась: $43,5$; $34 \div 51$ (от 18 до 56) мл/мин, по данным нефробиопсии, степень гломерулосклероза составила $47,8$; $28 \div 55,6$ (от 7,1 до 84,6) %. Из них АА-амилоидоз почек встретился у 15 больных, степень гломерулосклероза составила 50 ; $30,8 \div 61,5$ (от 15 до 84,6) %, МезПГН - у 3 пациентов, степень гломерулосклероза – 15 ; $7,1 \div 55,6$ (от 7,1 до 55,6) % (таблица 30).

У больных РА с патологией почек и $СКФ > 60$ мл/мин гломерулосклероз, по морфологическим данным нефробиоптатов, не превышал 14,3%, а у пациентов с $КФ \leq 60$ мл/мин гломерулосклероз достигал максимальных цифр до 84,6%, особенно при АА-амилоидозе почек.

Показатели гломерулосклероза в нефробиоптатах при АА-амилоидозе почек и МезПГН у больных РА в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Показатели гломерулосклероза в нефробиоптате, (Ме, %)	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин	СКФ ≤ 60 мл/мин	
Гломерулосклероз	n=20	n=18	0,00
	5,7 (0÷8,9) от 0 до 14,3	47,8 (28÷55,6) от 7,1 до 84,6	
Гломерулосклероз при АА-амилоидозе	n=7	n=15	0,00
	7,5 (5÷9) от 5 до 11,1	50 (30,8÷61,5) от 15 до 84,6	
Гломерулосклероз при МезПГН	n=13	n=3	0,02
	3,5 (0÷7) от 0 до 14,3	15 (7,1÷55,6) от 7,1 до 55,6	

Таким образом, на момент нефробиопсии у 16 больных с АА-амилоидозом почек выявлено снижение СКФ: у 7 человек с НС из 10 СКФ ≤ 60 мл/мин, а из 12 пациентов с ИМС снижение СКФ зафиксировано у 9. У пациентов с МезПГН НС не было. У всех 16 человек клинико-лабораторно - ИМС, из них в трех случаях выявлена СКФ ≤ 60 мл/мин. У больных со СКФ ≤ 60 мл/мин продолжительность РА до НБ оказалась значительно больше, чем у пациентов с СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 18,6; 10÷30 и 9,5; 3,6÷21,1 лет; p=0,03). При СКФ > 60 мл/мин у больных РА с мочевым осадком нефробиопсия проводилась значительно раньше, чем у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин (соответственно: 0,6; 0,1÷2 и 3; 1÷5 лет; p=0,00). Показатели гемоглобина, общего белка сыворотки крови статистически значимо ниже, а СПУ выше у больных с СКФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов с СКФ > 60 мл/мин. Достоверного различия по уровню общего холестерина, фибриногена, серомукоида, протеинурии и микрогематурии в общем анализе мочи не получено. При вторичном амилоидозе почек гломерулосклероз в 15% уже приводил к снижению СКФ менее 60 мл/мин.

4.4. Клиническая характеристика больных РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Проведено сравнение возраста больных в дебюте РА на момент появления патологии почек, влияния длительности средней, высокой активности до дебюта мочевого синдрома и длительности средней, высокой активности с мочевым синдромом до снижения СКФ, продолжительности РА до дебюта патологии почек, длительности РА с патологией почек до СКФ ≤ 60 мл/мин, общеклинических, биохимических, иммунологических показателей и степени гломерулосклероза у пациентов РА с учетом морфологического диагноза.

Из данных таблицы 31 следует, что из 38 больных ревматоидным артритом, которым провели нефробиопсию, в 22 случаях обнаружен АА-амилоидоз почек, в 16 случаях – МезПГН. Возраст больных в дебюте РА с вторичным амилоидозом почек колебался от 19-74 лет, медиана возраста составила: 40,5; 31÷52, с МезПГН – от 25 до 59, медиана возраста - 39; 32÷48 лет; $p=67$. Статистически значимых различий нет. Больные РА в дебюте поражения почек с АА-амилоидозом почек достоверно старше, чем пациенты с МезПГН (соответственно: 60; 49÷65 (от 43 до 78) и 50,5; 45,5÷57 (от 31 до 73) лет; $p=0,04$).

Таблица 31

Возраст больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН в дебюте РА
и в дебюте поражения почек

Возраст больных (Ме, годы)	АА-амилоидоз почек, n=22	МезПГН n=16	Р
В дебюте РА	40,5 (31÷52) от 19 до 74	39 (32÷48) от 25 до 59	0,67
В дебюте поражения почек	60 (49÷65) от 43 до 78	50,5 (45,5÷57) от 31 до 73	0,04

При оценке показателей, представленных в таблице 32, у больных с АА-амилоидозом почек длительность ревматоидного артрита до дебюта поражения почек составила 16; 6÷23 (от 2 до 30) лет, а с МезПГН - 8;

0,8÷18 (от 0,8 до 26); $p=0,07$, статистически значимого различия не получено. Длительность патологии почек с вторичным амилоидозом ($n=21$), до снижения СКФ ≤ 60 мл/мин, статистически достоверно не отличалась от больных с МезПГН ($n=3$) (соответственно: 3; 2÷6 (от 0,5 до 15) и 1; 1÷4 (от 1 до 4) год; $p=0,27$).

Таблица 32

Длительность ревматоидного артрита до появления мочевого синдрома и снижения функции почек (СКФ ≤ 60 мл/мин) у больных с АА-амилоидозом и МезПГН

Длительность (Ме, годы) РА	АА-амилоидоз почек $n=22$	МезПГН $n=16$	p
До дебюта поражения почек	16 (6÷23) от 2 до 30	8,5 (0,8÷18) от 0,5 до 26	0,07
С патологией почек до СКФ ≤ 60 мл/мин	$n=21$	$n=3$	0,27
	3 (2÷6) от 0,5 до 15	1 (1÷4) от 1 до 4	

Влияние длительности II и III степени активности (по шкале DAS 28) РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН на дебют мочевого синдрома со СКФ ≤ 60 мл/мин представлено в таблице 33.

Таблица 33

Длительность высокой степени активности ревматоидного артрита с АА-амилоидозом почек и МезПГН до дебюта развития мочевого синдрома и снижения клубочковой фильтрации

Длительность (Ме, годы) высокой активности РА	АА-амилоидоз почек $n=22$	МезПГН $n=16$	p
До дебюта мочевого синдрома	8,5 (3,2÷15,6) от 2 до 19	3,35 (0,5÷7,7) от 0,5 до 9,3	0,00
До снижения СКФ ≤ 60 мл/мин	9,65 (4÷17,7) от 0,00 до 19,3	0,00 (0,00÷8,2) от 0,00 до 9,4	0,00

Из информации, представленной в таблице 33, достоверно следует, что чем больше длительность высокой активности РА, тем вероятнее развитие АА-амилоидоза почек, чем МезПГН (соответственно: 8,5; 3,2÷15,6 (от 2 до 19) и 3,35; 0,5÷7,7 (от 0,5 до 9,3) лет; $p=0,00$). Также статистически значимо, что длительность II и III активности РА с мочевым

синдромом до снижения функции почек при АА-амилоидозе почек значительно больше, чем с МезПГН (соответственно: 9,65; 4÷17,7 (от 0,00 до 19,3) и 0,00; 0,00÷8,2 (от 0,00 до 9,4) лет; $p=0,00$).

Оценка клинико-лабораторной активности (по шкале DAS 28) у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН представлена в таблице 34.

Таблица 34

Сравнение клинико-лабораторной активности у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом и МезПГН

Активность РА (по шкале DAS 28)	АА-амилоидоз почек n=22		МезПГН n=16		p
	абс.	%	абс.	%	
Средняя (3,2-5,1)	6	72,7	11	68,8	0,12
Высокая (> 5,1)	16	27,3	5	31,2	0,16

Статистически значимых различий по II и III степени активности ревматоидного артрита не получено у больных с АА-амилоидозом почек и пациентов с МезПГН ($p=0,12$ и $p=0,16$).

Частота встречаемости серопозитивного и серонегативного вариантов РА у больных с АА-амилоидозом и МезПГН в момент нефробиопсии представлена в таблице 35, статистически значимого различия не получено ($p=0,82$; $p=0,63$).

Таблица 35

Серопозитивный и серонегативный варианты ревматоидного артрита у больных с АА-амилоидозом и МезПГН

Варианты РА	АА-амилоидоз почек n=22		МезПГН n=16		p
	абс.	%	абс.	%	
Серонегативный	6	27,3	3	18,8	0,63
Серопозитивный	16	72,3	13	81,2	0,82

Анализ таблицы 36 показывает, что статистически значимой разницы в титре РФ у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН нет (соответственно: 340; 80÷1024 (от 80 до 1024) и 230; 16÷512 (от 16 до 512) МЕ/мл, $p = 0,67$).

Таблица 36

Уровень РФ в сыворотке крови больных серопозитивным вариантом ревматоидного артрита у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Ревматоидный фактор (МЕ/мл)	АА-амилоидоз почек n=16	МезПГН n=13	p
Титр	340 (80÷1024) от 80 до 1024	230 (16÷512) от 16 до 512	0,67

Сравнение уровней протеинурии и гематурии в общем анализе мочи в дебюте поражения почек у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН представлено в таблице 37.

Таблица 37

Показатели ОАМ у больных АА-амилоидоз и МезПГН в дебюте поражения почек

Лабораторные показатели	АА-амилоидоз почек n=22	МезПГН n=16	p
Протеинурия в ОАМ (г/л)	0,99 (0,95÷1,1) от 0,12 до 2,1	0,21(0,08÷0,58) от 0,01 до 1,2	0,00
Эритроцитурия в ОАМ (в п/зр)	2 (1÷2) от 0 до 4	9 (3÷14,5) от 1 до 78	0,00

У пациентов РА, которым диагностировали АА-амилоидоз почек, уровень протеинурии в ОАМ статистически значимо выше, чем у пациентов с МезПГН (соответственно: 0,99; 0,95÷1,1 (от 0,12 до 2,1) и 0,21; 0,08÷0,58 (от 0,01 до 1,2) г/л; $p=0,00$). Количество эритроцитов в ОАМ достоверно преобладало у пациентов с МезПГН, чем у больных с АА-амилоидозом почек (соответственно: 9; 3÷14,5 (от 1 до 78) и 2; 1÷2 (от 0 до 4) в п/зр.; $p=0,00$).

Показатели гемоглобина, протеинурии и микрогематурии в общем анализе мочи, суточной протеинурии у больных РА представлены в таблице 38.

Таблица 38

Общеклинические лабораторные показатели при АА-амилоидозе почек и МезПГН

Лабораторные показатели	АА-амилоидоз почек n=22	МезПГН n=16	p
Гемоглобин (г/л)	107 (93÷119) от 78 до 130	110,5 (110÷139) от 99 до 163	0,01
Протеинурия в ОАМ (г/л)	1,55 (0,95÷2,2) от 0,15 до 4,1	0,24 (0,08÷0,68) от 0,01 до 1,7	0,00
Эритроцитурия в ОАМ (в п/зр)	2 (1÷2) от 0 до 4	7 (3÷11,5) от 1 до 50	0,00
Суточная протеинурия (г/сут)	3,1 (1,9÷3,8) от 0,1 до 7,1	0,2 (0,16÷1,1) от 0,01 до 0,16	0,00

При оценке показателей, представленных в таблице 38, у больных с АА-амилоидозом почек по сравнению с пациентами с МезПГН выявлено, что уровень гемоглобина достоверно ниже у пациентов с вторичным амилоидозом (соответственно: 107; 93÷119 (от 78 до 130) и 110,5; 110÷139 (от 99 до 163) г/л; $p=0,00$). Протеинурия в общем анализе и в суточном количестве мочи статистически значимо выше при АА-амилоидозе почек, чем с МезПГН (соответственно: 1,55; 0,95÷2,2 (от 0,15 до 4,1) и 0,24; 0,08÷0,68 (от 0,01 до 1,7) г/л; $p=0,00$; 3,1; 1,9÷3,8 (от 0,1 до 7,1) и 0,2; 0,16÷1,1 (от 0,01 до 0,16) г/сут; $p=0,00$). Количество эритроцитов в ОАМ у больных с МезПГН достоверно больше, чем у пациентов с АА-амилоидозом почек (соответственно: 7; 3÷11,5 (от 1 до 50) и 2; 1÷2 (от 0 до 4) в п/зр.; $p=0,00$).

Анализ таблицы 39 показывает, что у больных с АА-амилоидозом почек уровень общего холестерина, серомукоида, фибриногена достоверно выше, чем у пациентов с МезПГН (соответственно: 6,5; 5,2÷8,0 (от 3,5 до 10,2) и 4,95; 4,25÷5,95 (от 3,5 до 7,6) ммоль/л; $p=0,00$; 0,4; 0,24÷0,45 (от 0,12 до 1,0) и 0,18; 0,14÷0,21 (от 0,11 до 0,75) усл. ед.; $p=0,01$;

соответственно: 5,2; 4,5÷6,8 (от 3,7 до 9,2) и 3,9; 2,95÷4,4 (от 2,2 до 5,9) г/л; $p=0,00$). Общий белок крови статистически значимо выше у пациентов с МезПГН, чем при вторичным амилоидозе почек (соответственно: 74; 68÷77 (от 64 до 80) и 63,5; 56÷65 (от 46 до 80) г/л; $p=0,00$).

Таблица 39
Биохимические показатели у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Биохимические показатели	АА-амилоидоз почек n=22	МезПГН n=16	p
Общий холестерин (ммоль/л)	6,5 (5,2÷8,0) от 3,5 до 11,2	4,95 (4,25÷5,95) от 3,5 до 7,6	0,01
Общий белок сыворотки крови (г/л)	63,5 (56÷65) от 46 до 80	74 (68÷77) от 64 до 80	0,00
Серомукоид (усл. Ед.)	0,4 (0,24÷0,45) от 0,12 до 1,0	0,18 (0,14÷0,21) от 0,11 до 0,75	0,01
Фибриноген (г/л)	5,2 (4,5÷6,8) от 3,7 до 9,2	3,9 (2,95÷4,4) от 2,2 до 5,9	0,00

Данные об уровне иммуноглобулинов А, М, G, СРП и ЦИК у больных РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН представлены в таблице 40.

Таблица 40
Иммунологические показатели у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Иммунологические показатели	АА-амилоидоз почек n=22	МезПГН n=16	p
Ig A (г/л)	2,4 (1,6÷3,3) от 1,3 до 5,5	3,45 (2,4÷4,1) от 1,5 до 8,6	0,04
Ig M (г/л)	1,65 (1,4÷3,7) от 1,1 до 4,7	1,75 (1,35÷2,15) от 1,1 до 3,6	0,73
Ig G (г/л)	16,15 (13÷20,1) от 7,7 до 21,1	13,4 (10,7÷16,3) от 5,3 до 36,9	0,01
СРП (мг/л)	48 (12÷48) от 6 до 192	24 (12÷48) от 6 до 96	0,14
ЦИК (усл. Ед.)	151 (99÷192) от 60 до 344	103,5 (82,5÷123,5) от 52 до 141	0,02

При оценке данных, представленных в таблице 40, выявлено, что у больных с МезПГН уровень IgA статистически значимо выше, чем у пациентов с АА-амилоидозом почек (соответственно: 3,45; 2,4÷4,1 (от 1,5

до 8,6) и 2,4; 1,6÷3,3 (от 1,3 до 5,5) г/л; $p=0,04$). Показатели IgG, ЦИК достоверно выше у пациентов с АА-амилоидозом почек, чем при МезПГН, (соответственно: 16,15; 13÷20,1 (от 7,7 до 21,1) и 13,4; 10,7÷16,3 (от 5,3 до 36,9) г/л; $p=0,01$; 151; 99÷192 (от 60 до 344) и 103,5; 82,5÷123,5 (от 52 до 141) усл. ед.; $p=0,02$). Значения IgM и СРП достоверно не отличались (соответственно: 1,65; 1,4÷3,7 (от 1,1 до 4,7) и 1,75; 1,35÷2,15 (от 1,1 до 3,6) г/л; $p=0,73$).

Анализ таблицы 41 показывает, что у больных РА с АА-амилоидозом почек на момент нефробиопсии СКФ статистически значимо ниже, чем при МезПГН (соответственно: 44,5; 34÷63 (от 18 до 84) и 80; 62÷100 (от 51 до 117) мл/мин; $p=0,00$). Степень гломерулосклероза статистически значимо больше у всех 22 пациентов с вторичным амилоидозом почек, чем у 10 пациентов с МезПГН (соответственно: 34,2; 9÷50 (от 5 до 84,6) и 5,3; 0÷13,1 (от 0 до 55,6) %; $p=0,00$).

Таблица 41

Показатели клубочковой фильтрации, гломерулосклероза при АА-амилоидозе почек и МезПГН у больных ревматоидным артритом

Клубочковая фильтрация, Гломерулосклероз	Группы больных		p
	АА-амилоидоз почек	МезПГН	
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	n=22	n=16	0,00
	44,5 (34÷63) от 18 до 84	80 (62÷100) от 51 до 117	
Гломерулосклероз (%)	n=22	n=10	0,00
	34,2 (9÷50) от 5 до 84,6	5,3 (0÷13,1) от 0 до 55,6	

Данные таблицы 42 указывают, что размеры почек, по результатам ультразвукового исследования, у больных РА с морфологически подтвержденным диагнозом и пациентов группы сравнения статистически значимо не отличаются (соответственно: D R – 102,5; 90÷110 (от 78 до 115) и S R - 101; 91÷110 (от 80 до 115), $p=0,62$; D R 102; 95÷108 (от 89 до 115) и S R 101; 95,5÷108 (от 88 до 114) мм; $p=0,85$). Толщина коркового слоя статистически значимо меньше у больных с АА-амилоидозом почек и

МезПГН, чем в группе сравнения (соответственно: паренхима D R - 15; 13÷17 (от 11 до 20), S R - 15; 14÷18 (от 12 до 20) мм, $p=0,00$; D R - 16; 15÷17 (от 14 до 18) и 16; 15÷17 (от 14 до 18) мм, $p=0,00$).

Таблица 42

Размеры почек по данным ультразвукового исследования у больных с АА-амилоидозом почек, МезПГН и группы сравнения

Размеры почек (мм)	Группы больных РА		p
	С АА-амилоидозом почек и МезПГН n=38	Без патологии почек n=50	
Длинник правой почки	102,5 (90÷110) от 78 до 115	102 (95÷108) от 89 до 115	0,62
Паренхима правой почки	15 (13÷17) от 11 до 20	16 (15÷17) от 14 до 18	0,01
Длинник левой почки	101 (91÷110) от 80 до 115	101 (95,5÷108) от 88 до 114	0,85
Паренхима левой почки	15 (14÷18) от 12 до 20	16 (15÷17) от 14 до 18	0,00

При оценке данных, представленных в таблице 43, выявлено, что размеры и толщина паренхиматозного слоя почек у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН достоверно не отличаются (соответственно: D R – 101,5; 86÷99 (от 78 до 111) и 104; 99÷113 (от 98 до 115), $p=0,08$; S R 100,5; 88÷110 (от 80 до 114) и 102,5; 98÷115 (от 95 до 115) мм; $p=0,18$; паренхима - D R - 15; 13÷17 (от 11 до 20) и 16; 15÷18 (от 15 до 18) мм, $p=0,06$ и 15; паренхима - S R -15; 13÷17 (от 12 до 20) и 16; 15÷18 (от 15 до 18) мм, $p=0,11$).

Оценено влияние АА-амилоидоза почек и МезПГН на «почечную» выживаемость у больных РА. Получено достоверное влияние разных морфологических форм поражения почек у больных РА на выживаемость. АА-амилоидоз почек оказывал более негативное влияние на функциональное состояние почек, чем МезПГН.

Размеры почек по данным ультразвукового исследования у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Размеры почек (мм)	Группы больных РА		p
	АА-амилоидоз почек n=22	МезПГН n=16	
Длинник правой почки	101,5 (86÷99) от 78 до 111	104 (99÷113) от 98 до 115	0,08
Паренхима правой почки	15 (13÷17) от 11 до 20	16 (15÷18) от 15 до 18	0,06
Длинник левой почки	100,5 (88÷110) от 80 до 114	102,5 (98÷115) от 95 до 115	0,18
Паренхима левой почки	15 (13÷17) от 12 до 20	16 (15÷18) от 15 до 18	0,11

Так, у пациентов с вторичным амилоидозом почек в сроки 0,5 и 11 лет функция почек была сохранена соответственно в $59,1 \pm 10,5\%$, $5,5 \pm 5,2\%$, а у больных с МезПГН- соответственно в $81,3 \pm 9,8\%$, $81,3 \pm 9,8\%$ случаев ($p=0,02$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились уже после продолжительности нефропатологии в один год (рис. 18).

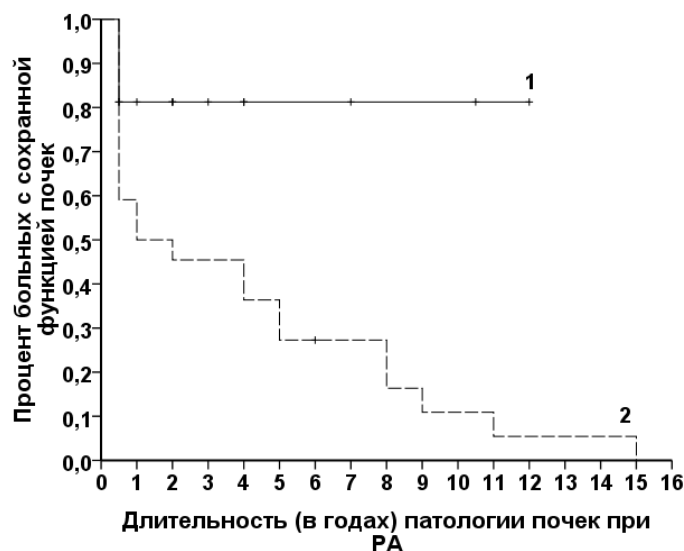


Рис. 18. Выживаемость у больных РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН

1 – МезПГН (n=16); 2 – АА-амилоидоз почек (n=22); p=0,02.

Так как АА-амилоидоз почек у больных РА в большем проценте случаев приводит к развитию ХПН, поэтому мы сравнили лабораторные показатели и активность воспалительного процесса (таблица 44).

Таблица 44

Показатели активности РА и лабораторные данные при АА-амилоидозе почек у больных ревматоидным артритом

Показатели		АА-амилоидоз почек		p
		КФ > 60 мл/мин n=7	КФ ≤ 60 мл/мин n=15	
Активность РА по шкале DAS 28	Средняя (3,2-5,1)	5	1	0,02
	Высокая (>5,1)	2	14	0,03
Гемоглобин (г/л)		116,7 (105÷130) от 105 до 130	78 (81÷123) от 78 до 130	0,00
Суточная протеинурия (г)		3,2 (0,1÷7,1) от 0,1 до 7,1	2,9 (1,6÷4,3) от 0,3 до 5,6	0,00
СРП (мг/л)		80 (6÷192) от 6 до 192	34 (6÷48) от 6 до 96	0,02

Анализ данных таблицы 44 показывает, что статистически значимые различия по степени активности РА получены: у больных с АА-амилоидозом почек и КФ > 60 мл/мин преобладает средняя степень активности, чем у пациентов с КФ ≤ 60 мл/мин (p=0,02). Уровень гемоглобина, суточной протеинурии и СРП достоверно ниже при вторичном амилоидозе почек с КФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов с КФ > 60 мл/мин (соответственно: 78; 81÷123 (от 78 до 130) и 116,7; 105÷130 (от 105 до 130) г/л, p=0,00; 2,9; 1,6÷4,3 (от 0,3 до 5,6) и 3,2; 0,1÷7,1 (от 0,1 до 7,1) г/сут, p=0,00; 34; 6÷48 (от 6 до 96) и 80; 6÷192 (от 6 до 192) мг/л, p=0,02). Показатели протеинурии и эритроцитурии в ОАМ, общего белка сыворотки крови, фибриногена, общего холестерина, серомукоида, IgA, IgM, IgG, CH₅₀, ЦИК, РФ, размеров почек по УЗИ, длительность РА, почечной патологии у больных с АА-амилоидозом почек и КФ ≤ 60 мл/мин статистически значимо не отличались от пациентов с КФ ≤ 60 мл/мин.

Сравнение активности у больных РА при прогрессировании почечной недостаточности (снижение СКФ ≤ 35 мл/мин) представлено в таблице 45.

Таблица 45

Показатели активности РА и лабораторные данные при АА-амилоидозе почек у больных ревматоидным артритом

Активность РА (по шкале DAS 28)	АА-амилоидоз почек		p
	КФ > 35 мл/мин n=16	КФ ≤ 35 мл/мин n=6	
Средняя (3,2-5,1)	13	5	0,01
Высокая (> 5,1)	3	1	

У больных РА с АА-амилоидозом почек сравнили активность воспалительного процесса в динамике при СКФ \geq и < 35 мл/мин. Так, при прогрессировании почечной недостаточности активность РА статистически достоверно снижается, $p=0,01$.

Таким образом, на развитие АА-амилоидоза почек у пациентов РА влияли: возраст больных в дебюте поражения почек, который колебался от 43-78 лет (медиана составила: 60; 49÷65 лет), длительность РА до дебюта патологии почек: 16; 6÷23 лет, преобладание высокой степени активности РА (по шкале DAS 28) и ее длительность: 8,5; 3,2÷15,6 лет, уровень протеинурии в общем анализе мочи в дебюте поражения почек: 0,99; 0,95÷1,1 г/л, пониженный уровень гемоглобина: 107; 93÷119 г/л и общего белка сыворотки крови: 63,5; 56÷65 г/л, уровень протеинурии в динамике в ОАМ: 1,55; 0,95÷2,2 г/л, суточная протеинурия: 3,1; 1,9÷3,8 г/л, микрогематурия в ОАМ: 2; 1÷2 в п/зр., повышенный уровень холестерина: 6,5; 5,2÷8,0 ммоль/л, серомукоида: 0,4; 0,24÷0,45 усл. ед., фибриногена: 5,2; 4,5÷6,8 г/л, ЦИК: 151; 99÷199 усл. ед., снижение клубочковой фильтрации: 44,5; 34÷63 мл/мин.

К предикторам возникновения МезПГН у больных РА можно отнести: срок РА до дебюта поражения почек: 8,5; 0,8÷18 лет, длительность РА до дебюта патологии почек: 3,4; 0,5÷7,7 года,

преобладание средней степени активности РА (по шкале DAS 28), значительная микрогематурия в ОАМ в дебюте патологии почек: 9; 3÷14,5 (от 1 до 78) в п/зр., сохраняющаяся микрогематурия в ОАМ в динамике: 7; 3÷11,5 в п/зр., нормальный уровень холестерина: 4,95; 4,25÷5,95 ммоль/л. и общего белка сыворотки крови: 74; 68÷77 г/л, высокий уровень IgA: 3,45; 2,4÷4,1 г/л, нормальный уровень клубочковой фильтрации: 80; 62÷100 мл/мин, толщина коркового слоя почек по данным ультразвукового исследования - 15; 13÷17 мм - может быть признаком того, что имеется поражение почек, а относительное уменьшение коркового слоя почек - 15; 15÷16 мм - у больных РА может указывать на снижение уровня КФ \leq 60 мл/мин. Размеры почек, по данным ультразвукового исследования (при СКФ=59; 31÷106 мл/мин), не могут являться абсолютными диагностическими критериями в постановке вторичного амилоидоза почек или хронического гломерулонефрита.

Таким образом, наиболее тяжелым морфологическим субстратом при РА является АА-амилоидоз почек, быстро приводящий к снижению функции почек. С прогрессированием ПН снижается степень активности РА и уменьшается суточная протеинурия.

Вероятность развития ПН возрастает при регулярном приеме НПВП, в то время как прекращение их приема способствует восстановлению функциональных возможностей почек. Длительное использование КС является статистически значимым предиктором смертности у больных РА (S.E. Gabriel et al., 2003).

В нашем исследовании все больные РА, которым провели нефробиопсию, получали противоревматическую терапию, включающую НПВП (мовалис, найз, диклофенак), длительность приема от 3 до 40 лет; базисные противовоспалительные препараты: метотрексат в дозе 5 – 20 мг/нед., продолжительность приема составила от 0,2 до 15 лет. Кроме того, ряд больных получал преднизолон в дозе 5 – 15 мг/сут сроком от 1 до 35 лет и в/ суставное введение КС. Проведен анализ влияния терапии НПВП,

КС и МТ на уровень клубочковой фильтрации у больных ревматоидным артритом с поражением почек.

Таблица 46

Влияние терапии КС, МТ и НПВС на уровень клубочковой фильтрации у больных ревматоидным артритом с поражением почек

Длительность приема (Ме, годы)	Группы больных		p
	СКФ > 60 мл/мин n=20	СКФ ≤ 60 мл/мин n=18	
Кортикостероиды	n=13	n=16	0,04
	3 (1,2÷8) от 0,2 до 10	7 (3÷16) от 1 до 35	
Метотрексат	n=18	n=11	0,16
	3,5 (2,5÷5) от 0,2 до 20	2 (2÷4) от 0,3 до 5	
НПВП	n=19	n=18	0,04
	10 (3÷18) от 1 до 29	18,5 (6÷25) от 3 до 40	

Проведен анализ влияния терапии НПВП, КС и МТ на СКФ у больных РА с морфологически верифицированным почечным диагнозом. У 13 из 20 больных РА с поражением почек и СКФ > 60 мл/мин длительность приема КС составила 3; 1,2÷8 года, а у 16 из 18 больных со СКФ ≤ 60 мл/мин – 7; 3÷16 лет (p=0,04). Также достоверно, что у 19 из 20 пациентов с патологией почек и СКФ > 60 мл/мин время приема НПВП равнялось 10; 3÷18 годам, а у 18 больных с СКФ ≤ 60 мл/мин - 18,5; 6÷25 лет (p=0,04). Значимого различия в сроках приема МТ у больных со СКФ > 60 и СКФ ≤ 60 мл/мин не получено (p=0,16) (таблица 46).

Оценено влияние терапии НПВП, КС и МТ (рис. 19) на выживаемость у больных РА с АА-амилоидозом и СКФ > 35 мл/мин. (так как пациентов РА с АА-амилоидозом почек и СКФ > 60 мл/мин всего 6 человек, поэтому для определения почечной выживаемости выбрана СКФ > 35 мл/мин). В первую группу включены больные, которые получали лечение только НПВП, КС (n=17), во вторую - только МТ (n=5).

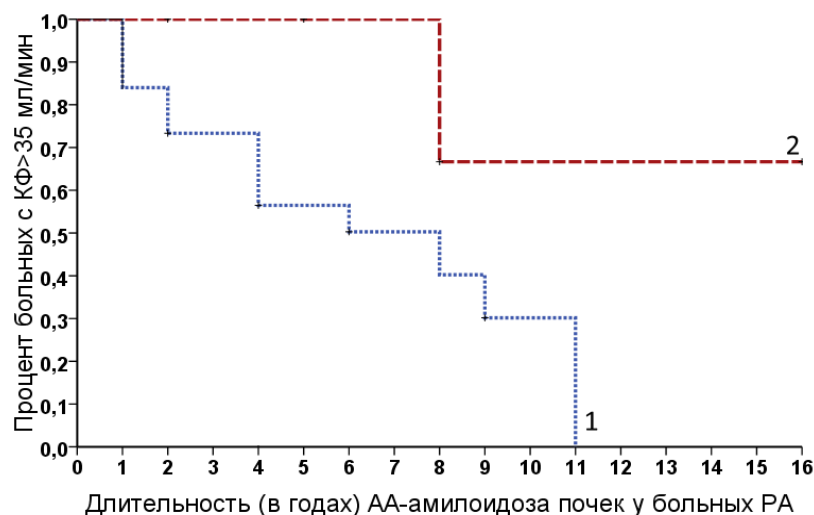


Рис. 19. Влияние терапии НПВП и КС и только МТ на выживаемость больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек по уровню КФ > 35 мл/мин

1 – больные, которые получали лечение НПВП и КС (n=17);

2 – больные, которые получали лечение только МТ (n=5); $p < 0,05$

В первой группе при длительности почечной патологии у больных РА в сроке 4 и 11 лет функция почек сохранена в $54,0 \pm 35,4\%$ и $0 \pm 0\%$ случаев, во второй соответственно: $100,0 \pm 0\%$, $66,7 \pm 27,2\%$ случаев ($p < 0,05$). Терапия больных РА с АА-амилоидозом почек НПВП и КС достоверно приводила к более быстрому снижению СКФ, чем использование только МТ. Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности терапии заболевания через 2 года.

Таким образом, возраст больных в дебюте РА, как с АА-амилоидозом почек, так и МезПГН, статистически значимо не отличался, а в дебюте поражения почек пациенты с вторичным амилоидозом достоверно были старше. Длительность РА до дебюта поражения почек при АА-амилоидозе и МезПГН составила: $16; 6 \div 23$ и $8; 0,8 \div 18$ лет. Длительность патологии почек при АА-амилоидозе и МезПГН до снижения СКФ ≤ 60 мл/мин достоверно не отличалась. Длительность

высокой активности РА, осложнившегося развитием АА-амилоидоза почек, составила 8,5; 3,2÷15,6 лет, с МезПГН - 3,4; 0,5÷7,7 года ($p=0,00$). Также длительность средней и высокой активности РА до снижения функции почек при АА-амилоидозе почек значительно больше, чем с МезПГН: 9,65; 4÷17,7 и 0,00; 0,00÷8,2 лет ($p=0,00$). Разницы по уровню титров РФ при АА-амилоидозе почек и МезПГН не было.

Уровень протеинурии в ОАМ в дебюте поражения почек у пациентов с АА-амилоидозом значимо выше, чем при МезПГН: 0,99; 0,95÷1,1 и 0,21; 0,08÷0,58 г/л. ($p=0,00$), а количество эритроцитов преобладает при ХГН: 9; 3÷14,5 и 2; 1÷2 в п/зр. ($p=0,00$).

Показатели гемоглобина, общего белка сыворотки крови ниже у пациентов с АА-амилоидозом, чем при МезПГН. Протеинурия в ОАМ и СПУ выше при АА-амилоидозе, чем с МезПГН, а эритроцитурия в ОАМ преобладает при ХГН. У больных с АА-амилоидозом почек уровень общего холестерина, серомукоида, фибриногена, IgG, ЦИК выше, чем у пациентов с ХГН. Уровень IgA значимо выше при МезПГН, чем с АА-амилоидозом. Значения IgM и СРП не отличались. Размеры и толщина паренхиматозного слоя почек у больных РА с АА-амилоидозом и МезПГН не отличаются.

Выживаемость больных РА с АА-амилоидозом почек значительно хуже, чем с МезПГН. Различия в функциональном состоянии почек появились уже через один год. Так, у пациентов с АА-амилоидозом в срок 11 лет функция почек была сохранена соответственно в 5,5±5,2%, а у больных с МезПГН – в 81,3±9,8% случаев ($p=0,02$).

У пациентов с АА-амилоидозом почек и КФ ≤ 60 мл/мин уровень гемоглобина, суточная протеинурия и СРП ниже, чем у пациентов с КФ > 60 мл/мин (78; 81÷123 и 116,7; 105÷130 г/л, $p=0,00$; 2,9; 1,6÷4,3 и 3,2; 0,1÷7,1 г/сут, $p=0,00$; 34; 6÷48 и 80; 6÷192 мг/л, $p=0,02$). Показатели протеинурии и эритроцитурии в ОАМ, общего белка сыворотки крови, фибриногена, общего холестерина, серомукоида, IgA, IgM, IgG, CH_{50} ,

ЦИК, РФ, размеров почек по УЗИ, длительность РА, почечной патологии у больных с АА-амилоидозом почек и КФ ≤ 60 мл/мин статистически значимо не отличались от пациентов с КФ ≤ 60 мл/мин. При прогрессировании почечной недостаточности активность РА у больных с АА-амилоидозом почек достоверно снижается.

Терапия НПВП (18,5; 6÷25 лет) и КС (7; 3÷16 лет) статистически значимо влияла на снижение клубочковой фильтрации у больных РА с поражением почек, чем прием метотрексата. Выживаемость больных РА с АА-амилоидозом почек достоверно хуже на фоне лечения НПВП и КС, чем при использовании метотрексата. Таким образом, терапия РА с поражением почек НПВП и КС ухудшает функцию почек. Лечение МТ не оказывало влияния на снижение СКФ, улучшая «почечную» выживаемость.

Клинические примеры

Больная И., 1954г.р., вес 72 кг. Считает себя больной с 1987 г., когда на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных диагностирован ревматоидный артрит, медленно прогрессирующее течение, серопозитивный вариант, активность II ст., ФНС II ст. По рекомендации ревматолога постоянно принимала НПВП. С учетом нарастающей активности РА (III ст. по DAS 28) в 2004г. принимала метотрексат 7,5 мг/неделю, через полгода отменили, начались маточные кровотечения. Далее назначен метипред 8 мг/сут и сульфасалазин по схеме. В феврале 2007г. впервые появился мочевого синдром (МПУ и МГУ), в мае 2007г. нарастает протеинурия в ОАМ до 1,3 г/л, Эр – 5-7 в п/зр, тах уд. вес – 1015, суточная протеинурия 1,5 - 2,4 г., СКФ по MDRD-78 мл/мин, гемоглобин 113 г/л, СОЭ 52 мм/ч, серомукоид 0,42 усл. ед., фибриноген 4,8 г/л, общий белок сыворотки крови 71 г/л, альбумин 34 г/л, титр РФ 512 МЕ/мл, IgA 2,9 г/л, IgM 2,4 г/л, IgG 20,9 г/л, СРП 192 мг/л, ЦИК 184 усл. ед., CH₅₀ 36,6 усл. ед. Данные ультразвукового исследования почек: DR 101-50 мм, паренхима 16 мм, SR 100-48 мм, паренхима 16 мм.

Впервые зафиксировано повышение А/Д до 150/90 mm Hg, которое нормализовано приемом и-АПФ (эналаприл 10 мг/сут), уровень холестерина 8,6 ммоль/л, назначен симвастатин 10 мг/сут. С добровольного согласия больной 10 мая 2007г. проведена нефробиопсия. Морфологическое заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, очагово-сегментарной распространенности, обострение, гломерулосклероз 14%, ИГХ: IgA-мелкогранулярные отложения в мезангиуме (++), IgM-отр., IgG- мелкогранулярные отложения в мезангиуме (++). С учетом клинико-морфологических данных (Hb 115 г/л, активность РА II ст., АГ, IgA-нефропатия в стадии обострения) больной проведена иммуносупрессивная терапия: метипред 48 мг/сут с мая 2007г. с постепенной отменой к XII 2008г., циклофосфамид – суммарная доза к XII 2008г. – 14,4 гр. Достигнута ремиссия МезПГН: в ОАМ протеинурия 0,15 г/л, Эр – 00-1 в п/зр, суточная протеинурия - 0,2 г., СКФ по MDRD-82 мл/мин, тах уд. вес – 1020, гемоглобин 127 г/л, СОЭ 20 мм/ч., холестерин 4,4 ммоль/л, серомукоид 0,16 усл. ед., фибриноген 3,5 г/л, общий белок сыворотки крови 75 г/л, альбумин 41 г/л, титр РФ 64 МЕ/мл, IgA 2,1 г/л, IgM 1,5 г/л, IgG 9,6 г/л, СРП 12 мг/л, ЦИК 69 усл. ед., СН₅₀ 41 усл. ед. Далее с января 2009г. больная получает араву 20 мг/сут. В ноябре 2012г. сохраняется ремиссия РА и МезПГН (активности РА I ст. по DAS 28, мочевого синдром минимальный, функция почек сохранена).

На основании данного примера четко прослеживается, что терапия РА была недостаточной. Усиленная иммуносупрессивная терапия МезПГН привела к лабораторной ремиссии МезПГН и РА, что позволило перевести больную на поддерживающую терапию аравой.

Больной П., 1937г.р., вес 57 кг. Считает себя больным с мая 1989г., когда на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных диагностирован ревматоидный артрит, медленно прогрессирующее течение, серопозитивный вариант, активность II ст., ФНС II ст. Постоянно принимал НПВП и преднизолон 5 мг/сут. В мае 2002г. впервые в анализах мочи

выявляется МГУ 3-5 в п/зр. и МПУ – 0,100 г/сут., СКФ по MDRD-82 мл/мин. В связи с отсутствием терапевтического эффекта (прогрессирует суставной синдром) с 2004г. добавлен метотрексат 7,5 мг/неделю. В апреле 2006г. СКФ по MDRD падает до 59 мл/мин., мочевого синдром: МГУ 1-2 в п/зр. и МПУ – 0,4 г/сут. В феврале 2009г. СКФ по MDRD-снизилась до 42 мл/мин., мочевого синдром не прогрессирует, активность III ст., ФНС IV ст. Уровень гемоглобина 105 г/л, СОЭ 48 мм/ч, серомукоида 0,15 усл. ед., фибриногена 4,4 г/л, общий белок сыворотки крови 66 г/л, альбумина 30 г/л, титр РФ 512 МЕ/мл, IgA 5,6 г/л, IgM 1,05 г/л, IgG 10,5 г/л, СРП 48 мг/л, ЦИК 116 усл. ед., CH₅₀ 39 усл. ед. Данные ультразвукового исследования почек: DR 92-47 мм, паренхима 20 мм, SR 93-50 мм, паренхима 20 мм. При добровольном согласии больного 5 марта 2009г. проведена нефробиопсия. Морфологическое заключение: АА-амилоидоз почек с гломерулосклерозом 53%. Терапия РА ревматологами оставлена та же. В марте 2010г. суточная протеинурия нарастает до нефротического уровня (3,3 г/сут), гемоглобин 96 г/л, СОЭ 50 мм/ч, общий белок сыворотки крови 50 г/л, альбумин 24 г/л, титр РФ 768 МЕ/мл, IgA 6,9 г/л, IgM 1,3 г/л, IgG 16,5 г/л, СРП 80 мг/л, ЦИК 88 усл. ед., CH₅₀ 41 усл. ед., отека нет, СКФ по MDRD не восстанавливается. Терапия РА с вторичным амилоидозом пересмотрена: отменен преднизолон, НПВП, доза метотрексата увеличена до 15 мг/неделю, назначен дипиридомол в дозе 225 мг/сут. и валсартан (отмечается повышение А/Д) – 80 мг/сут. Через полтора года активность РА снижается до II ст. (по DAS 28), микрогематурия в ОАМ 00-1 в п/зр., суточная протеинурия – 1,7-2,9 г, уровень СКФ по MDRD несколько вырос до 55 мл/мин., гемоглобин 123 г/л, СОЭ 41 мм/ч, общий белок сыворотки крови 69 г/л, альбумин 33 г/л, титр РФ 128 МЕ/мл, IgA 6,2 г/л, IgM 2,0 г/л, IgG 14,5 г/л, СРП 24 мг/л, ЦИК 61 усл. ед. Данные УЗИ почек: DR 90-47 мм, паренхима 16 мм, SR 92-50 мм, паренхима 16 мм.

На основании данного примера четко не прослеживается связь между клинико-лабораторными и морфологическими признаками: наличие

гематурии 3-5 -> 1-2 в п/зр. и протеинурия – 0,4 мг/сут, невысокий уровень фибриногена 4,4 г/л, СРП 48 мг/л, ЦИК 116 усл. ед., отсутствие снижения общего белка сыворотки крови и альбумина, повышение IgA до 5,6 г/л, снижение СКФ по MDRD (транзиторное снижение функции почек), данные ультразвукового исследования почек больше предполагали не амилоидное поражение почек. Морфологически же подтвердился вторичный амилоидоз почек. Терапия НПВП, преднизолоном и метотрексатом в малых дозах не только не оказали положительного терапевтического эффекта, но клинко-лабораторно стал формироваться нефротический синдром со снижением СКФ. Отмена НПВП, преднизолона и увеличение дозы метотрексата привело к снижению активности РА, регрессу развития формирующегося нефротического синдрома, некоторому улучшению функции почек и повышению уровня гемоглобина.

4.5. Артериальная гипертензия и функциональное состояние почек у больных РА

Почечная дисфункция у больных РА связана с высоким риском заболевания сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и артериальной гипертензии.

В нашем исследовании артериальная гипертензия (АГ) в группе больных РА с поражением почек (основная группа) встречалась статистически значимо чаще - 115 (61,2%) из 188, чем в группе без патологии почек - 283 (30%) из 942, $p=0,00$. Анализ уровня АД у больных РА с мочевым синдромом и без поражения почек представлен в таблице 47.

Таблица 47

Показатели артериального давления у больных РА с поражением почек и без такового

Артериальное давление	Группы больных РА		p
	С поражением почек n=115	Без поражения почек n=283	
САД	155,9 (130÷180) от 130 до 220	148,4 (130÷180) от 130 до 220	0,00

ДАД	100,7 (90÷114) от 85 до 120	80 (85÷99) от 70 до 120	0,00
-----	--------------------------------	----------------------------	------

Статистически значимое различие получено по уровню САД и ДАД. В группе пациентов с поражением почек (115 из 188 человек) САД и ДАД статистически значимо выше, чем в группе без патологии почек (283 больных из 942) (соответственно: 155,9; 130÷180 (от 130 до 220) и 148,4; 130÷180 (от 130 до 205) мм.рт.ст.; $p=0,00$; 100,7; 90÷114 (от 85 до 120) и 80; 85÷99 (от 70 до 120) мм.рт.ст.; $p=0,00$).

Из 188 больных РА с поражением почек АД выявлено у 115 (61,2%), а в группе сравнения у 16 (32%) человек получено статистически значимое различие по частоте встречаемости АГ ($p=0,03$). Проведен анализ АД больных основной группы и группы сравнения, он представлен в таблице 48.

Таблица 48

Артериальное давление у больных РА основной группы
и группы сравнения

Артериальное давление	Группы больных РА		p
	основная группа n=115	группа сравнения n=16	
САД	155,9 (130÷180) от 130 до 220	151,4 (134÷180) от 130 до 220	>0,05
ДАД	100,7 (90÷114) от 85 до 120	90,7 (80÷100) от 80 до 120	>0,05

Достоверного различия по уровню САД и ДАД не получено (соответственно: 155,9; 130÷180 (от 130 до 220) и 151,4; 134÷180 (от 130 до 220) мм.рт.ст.; $p>0,05$; 100,7; 90÷114 (от 85 до 120) и 90,7; 80÷100 (от 80 до 120) мм.рт.ст.; $p>0,05$).

Оценка показателей АД у больных РА с поражением почек в зависимости от уровня СКФ представлена в таблице 49.

Установлено, что из 188 пациентов с поражением почек повышение АД у больных РА при СКФ ≤ 60 мл/мин выявлено у 77 (66,9%) из 115

(100%) человек, а при СКФ > 60 мл/мин у 38 (52,1%) из 73 (100%), статистически значимого различия не получено ($p=0,31$).

Таблица 49

Показатели артериального давления у больных ревматоидным артритом с поражением почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации

Артериальное давление	Группы больных РА		p
	СКФ > 60 мл/мин n=38	СКФ ≤ 60 мл/мин n=77	
САД	153 (130÷180) от 130 до 190	157,4 (135÷180) от 130 до 220	0,04
ДАД	99,3 (87÷114) от 85 до 120	101,5 (90÷115) от 85 до 120	0,04

Уровень САД и ДАД у пациентов РА с поражением почек и СКФ ≤ 60 мл/мин статистически значимо выше, чем у больных с сохраненной функцией почек (соответственно: 157,4; 135÷180 (от 130 до 220) и 153; 130÷180 (от 130 до 180) мм.рт.ст.; $p=0,04$; 101,5; 90÷115 (от 85 до 120) и 99,3; 87÷114 (от 85 до 120) мм.рт.ст.; $p=0,04$). Длительность АГ достоверно больше у больных РА со СКФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов при СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 8,6; 3÷13 (от 1 до 22) и 6,7; 3,5÷10 (от 1 до 18) лет; $p=0,00$).

С целью уточнения влияния длительности АГ на «почечный» прогноз исследуемых разделили на две группы. В первую группу включили больных с длительностью АГ более 10 лет ($n=77$), во вторую - менее 10 лет ($n=38$). Выявлено негативное влияние АГ более 10 лет на почечный прогноз. У пациентов РА с АГ более 10 лет в сроки 1, 5, 10 и 12 лет функция почек была сохранена соответственно у $95,6 \pm 2,5\%$, $75,4,2 \pm 5,4\%$, $10,7 \pm 5,6\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ исследуемых, в то время как у больных с АГ менее 10 лет – соответственно в $100,0 \pm 0,0\%$, $100,0 \pm 0,0\%$, $96,7 \pm 3,3\%$ и $30,0 \pm 8,4\%$ случаев ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов с разными сроками длительности АГ, различия в функциональном состоянии почек появились с первых же лет.

Анализ таблицы 50 показывает, что из 38 пациентов с АА-амилоидозом почек и МезПГН повышение АД зафиксировано у 26 (68,4%), а в группе сравнения у 16 (32%) больных из 50 человек. АГ статистически значимо чаще встретилась в группе пациентов, с морфологически верифицированным диагнозом ($p=0,04$). Но показатели САД и ДАД статистически значимо не различались в этих группах ($p > 0,05$ и $p > 0,05$).

Таблица 50

Артериальное давление у больных ревматоидным артритом с морфологически верифицированным диагнозом (АА-амилоидозом почек и МезПГН) и группы сравнения

Артериальное давление	Группы больных РА		p
	С АА-амилоидозом почек и МезПГН n=26	Группа сравнения n=16	
САД	159; 140÷190 (от 130 до 220)	151;4 (134÷180) от 130 до 220	>0,05
ДАД	91,5; 80÷100 (от 70 до 120)	90,7 (80÷100) от 80 до 120	>0,05

Оценка данных, представленных в таблице 51, показала, что из 22 больных с АА-амилоидозом почек у 17 (77,3%) АГ, а из 16 пациентов с МезПГН у 9 (56,3%) статистически значимых различий в этих группах не получено ($p > 0,05$). Уровень САД у больных с АА-амилоидозом почек и МезПГН ДАД достоверно не отличался. Но показатели ДАД при МезПГН статистически значимо выше, чем при вторичном амилоидозе почек (соответственно: 96,7; 90÷110 (от 90 до 110) и 90; 80÷100 (от 70 до 120) мм.рт.ст.; $p=0,04$).

Таблица 51

Уровень артериального давления у больных ревматоидным артритом с АА-амилоидозом почек и МезПГН

Артериальное давление	Группы больных РА		p
	С АА-амилоидозом почек n=17	С МезПГН n=9	

САД	160,3 (140÷190) от 135 до 220	156,7 (130÷200) от 130 до 200	>0,05
ДАД	90 (80÷100) от 70 до 120	96,7 (90÷110) от 90 до 110	0,04

Таким образом, в группе больных РА с поражением почек (основная группа) АГ встретилась статистически значимо чаще - 61,2%, чем в группе без патологии почек - 30%, ($p=0,00$). Также достоверно чаще АГ встретилась у больных РА с поражением почек (основная группа), чем в группе сравнения ($p=0,03$), но статистически значимых различий по показателям АД не получено ($p>0,05$).

В основной группе пациентов РА со СКФ ≤ 60 и СКФ > 60 мл/мин АГ встретилась одинаково часто ($p=0,31$). Но у больных с КФ ≤ 60 мл/мин уровень САД и ДАД статистически достоверно выше ($p=0,04$; $p=0,04$).

Длительность АГ значимо больше у больных РА с поражением почек и СКФ ≤ 60 мл/мин, чем у пациентов с КФ > 60 мл/мин, ($p=0,00$). У лиц, страдающих РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН, АГ встречалась одинаково часто ($p> 0,05$), но показатели ДАД при МезПГН статистически достоверно выше ($p=0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая медико-социальная значимость РА обусловлена как его значительной распространенностью, так и ранней инвалидизацией и снижением продолжительности жизни пациентов (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., 2002; Субботина Н.С., Дуданов И.П., Скоромец А.А., 2003). Уровень смертности у пациентов с РА в 1,5-1,6 раза выше, чем среди населения в целом (Sokka T., Abelson B., Pincus T., 2008).

Распространенность хронической болезнью почек (ХПБ) у пациентов с РА значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции, а это увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к смерти (Волошинова Е.В., Тяпкина М.А., Ребров А.П., 2011; Van Sijl A.M., Van den Oever I.A.M., Peters M.J.L. et al., 2011). Самой частой причиной смерти пациентов с РА являются сердечно-сосудистые заболевания, особенно на фоне ХБП (учет смертности «идет» по ИБС и ОНМК, которые случились на фоне ХПН и ХПБ) (Van Sijl A.M., Van den Oever I.A.M., Peters M.J.L., 2011; Karstila K., Korpela M., Sihvonен S. et al., 2007; Avalos I., Rho Y.H., Chung C.P. et al., 2008). Поражение почек является одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА. Прогрессирующая ХПН и уремия занимают одно из ведущих мест среди причин смерти больных РА (Sihvonен S. , Korpela M., Laippala P. et al., 2004; Pincus T., Sokka T., Wolfe F., 2001; Maiideli B.F., Hoffman G.S., 2001; Doran M.F., Pond G.R., Crowson C.S. et al., 2002).

Также больные РА имеют более высокий уровень сопутствующих заболеваний, чем в общей популяции, особенно инфекционных (в том числе на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ)), которые в настоящее время признаются ведущими в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и сами чаще могут быть причиной смерти у пациентов с РА,

чем в общей популяции (Avalos I., Rho Y.H., Chung C.P. et al., 2008; Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al., 2008). РА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, причины смертности в целом аналогичны тем, которые присущи общей популяции, но с более ранними сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, высоким уровнем легочных и желудочно-кишечных инфекций (Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al., 2002; Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al., 2001; Sokka T., Abelson B., Pincus T., 2008).

Заболевания почек у больных РА могут быть связаны как с развитием вторичного амилоидоза, так и различных морфологических форм гломерулонефрита: МезПГН является наиболее частым гистологическим поражением, далее следуют мембранозная нефропатия и редкие формы ГН: МКГН, ФСГС, БПГН, которые многие авторы рассматривают как проявление ревматоидного васкулита (Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998; Murakami H., Ura N., Nagao K. et al., 1998; Biasi D., Carletto A., Caramaschi P. et al., 1999; Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003). По данным Е.М. Шилова и соавт. (2001,2002), анализ естественного течения МезПГН показал, что через $15,1 \pm 2,1$ лет у больных развивается ХПН, позднее начало МезПГН (после 40 лет) имеет неблагоприятный прогноз.

Встречается патология почек, вызванная нефротоксичным воздействием лекарственных средств (Каневская М.Р., Варшавский В.А., 2003; Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al., 2008). Одним из самых грозных осложнений РА является АА-амилоидоз почек, на фоне которого прогрессирующая ПН занимает первое место среди причин смерти больных РА ((P. Aggarwal, A. Aggarwal, S. Dhingira et al., 2004; Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P. et al., 2007; de Groot K., 2007). Далее следуют БПГН, МКГН, ФСГС (Biasi D., Carletto A., Caramaschi P. et al., 1999; Kiyama S., Sakemi T., Shimokama T. et al., 1991; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998).

До настоящего времени не существует единого мнения о значении у больных РА различных факторов, влияющих на развитие поражения почек и ХПН. В связи с этим, целью нашей работы явилось уточнение роли различных факторов в развитии поражения почек и осложнений в виде ХПН у больных РА и влияние на них противовоспалительной терапии.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить у больных РА частоту встречаемости поражения почек и их клиничко-лабораторные варианты.

2. Выявить факторы, влияющие на выживаемость больных РА с поражением почек, используя монофакторный анализ по методу Kaplan-Meier.

3. Изучить клиничко-морфологические варианты патологии почек у больных РА и определить показания к проведению нефробиопсии.

4. Проанализировать влияние артериальной гипертензии и проводимого лечения больных РА на прогрессирование почечной недостаточности.

Работа проводилась в два этапа.

Первый этап включал в себя ретроспективный анализ 1130 (100%) историй болезней пациентов с достоверным диагнозом РА для выявления поражения почек. Заболевания почек диагностированы у 225 (19,9%) пациентов.

Клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования 225 больных РА с поражением почек позволили нам диагностировать у 37 (3,3%) пациентов урологическую патологию (они в дальнейшем были исключены из исследования), и 188 (16,6%) человек с нефропатологией вошли в исследование. В 2003г. по данным М.Р. Каневской и В.А. Варшавского, при обследовании 580 длительно наблюдавшихся больных РА с учетом клиничко-лабораторных, инструментальных и морфологических данных различные варианты поражения почек выявили у 268 (46,2%) больных, из которых в дальнейшем у 15,2% верифицирована

по данным клинико-морфологического исследования нефропатология (у 35 больных выявлены различные варианты гломерулонефрита: у 27 - МезПГН, у 5 - мембранозная нефропатия, у 3 - МКГН; 12 из них длительно принимали препараты золота или D-пеницилламин, поэтому диагностировать истинный ревматоидный ГН можно у 23 из них. Помимо ГН у 28 больных выявлен амилоидоз почек, у 19 - минимальные морфологические изменения (ММИТП), у 4 - интерстициальный нефрит (ТИН), у 4 - пиелонефрит и в 3 случаях – атериолосклеротический нефросклероз. Из 41 больного с диагностированным пиелонефритом у 16 выявлен амилоидоз, у 10 - ГН, у 6 - ММИТП, у 3 - ТИН, только у 4 - пиелонефрит.

На втором этапе обследовано 188 больных РА, у которых выявили изменения мочевого осадка по типу изолированного мочевого синдрома и нефротического синдрома. Из них 40 пациентам проведена нефробиопсия и изучены морфологические варианты патологии почек.

При проведении сравнительного анализа полового, возрастного состава в дебюте заболевания, а также общеклинических, биохимических и иммунологических показателей больных основной группы - 188 больных РА с поражением почек и группы сравнения – 50 человек без поражения почек (отсутствие микроальбуминурии), удалось выявить, что к факторам, указывающим на причастность к вовлечению в патологический процесс почек у больных РА, можно отнести высокие значения уровней IgA, СРП, ЦИК, холестерина, серомукоида, фибриногена, повышенные титры РФ, анемию и уменьшение толщины коркового слоя по данным УЗИ почек.

L.A. Stevens и A.S. Levey в 2005г. показали, что СКФ получила широкое признание как лучший общий показатель функции почек. СКФ снижается с возрастом, в то время как определение ХБП не меняется. СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² считается независимым предиктором сердечно-сосудистых болезней и смерти (Manjunath и др., 2003, Sarnak и др., 2003). В нашем исследовании ХПБ у больных РА встретилась в 20% случаев, а по

данным Е.В. Волошинова и соавт., 2001, К. Karstila et al., 2007, распространенность ХПБ у пациентов с РА значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции и колеблется от 15 до 50%. Для выявления причин, приводящих к снижению функции почек у больных РА, 188 пациентов с мочевым синдромом были разделены на две группы по уровню СКФ: в первую группу вошли больные с показателями СКФ > 60 мл/мин, а во вторую – со СКФ ≤ 60 мл/мин. Снижение СКФ диагностировано у 115 (61,2%) пациентов, из них у 101 (87,8%) больного – изолированный мочевого синдром, у остальных 14 (12,2%) – нефротический синдром. У пациентов с изолированным мочевым синдромом СКФ соответствовала 30; 21÷51 (от 10 до 58) мл/мин, а при нефротическом синдроме – 23; 19÷37 (от 8,4 до 47) мл/мин. Развитие ПН от дебюта РА произошло через 22; 16÷26 (от 4 до 45 лет) года, а от появления первых лабораторных изменений в анализах мочи до ПН – 5; 1÷12 (от 1 до 20) лет. СКФ > 60 мл/мин выявлена у 73 (38,8%) больных, у всех диагностирован только изолированный мочевого синдром.

Предикторами снижения СКФ у больных РА по результатам нашего исследования являются: женский пол, дебют РА в возрасте – 44; 38÷50 лет, появление мочевого осадка в – 59; 26÷79 лет, выраженная активность воспалительного процесса, чаще – серопозитивный вариант и повышенный титр РФ – 320; 160÷640 МЕ/мл, анемия – 101; 86÷112 г/л, тенденция к снижению общего белка сыворотки крови – 65; 60÷72 г/л, повышение уровня холестерина – 5,2; 4,9÷5,8 ммоль/л, серомукоида – 0,29; 0,22÷0,4 усл. ед., фибриногена – 4,4; 4,1÷4,8 г/л, СРП – 36; 24÷48 мг/л, ЦИК – 160; 152÷178 усл. ед., а также повышение белка в общем анализе мочи – 0,52; 0,43÷0,8 г/л, суточной протеинурии – 1,1; 0,6÷2,1 г/сут и минимальная эритроцитурия – 1; 0÷2 в поле зрения. По данным УЗИ почек, тенденция к уменьшению размеров почек и толщины коркового слоя: DR – 101; 98÷103 (от 78 до 111) и SR – 100; 98÷102 (от 80 до 114) мм; толщина коркового слоя DR – 15; 15÷16 (от 11 до 18) и SR – 15; 15÷16 (от 12 до 18) мм.

С помощью монофакторного анализа методом Kaplan-Meier установлено достоверное влияние возраста в дебюте РА с нефропатологией на почечный прогноз: у пациентов с поражением почек и дебютом РА до 34 лет функция почек была сохранена через 15 лет в $52,3 \pm 9,4\%$ случаях, в то время как в старших возрастных группах процент больных с сохраненной функцией почек через 15 лет составлял: в возрасте 35-44 лет - $25,9 \pm 7,0\%$ случаев и старше 45 лет – всего $12,4 \pm 5,4\%$. Функциональное различие состояния почек появилось после продолжительности РА с поражением почек через 15 лет. Также на почечный прогноз влиял возраст на момент появления первых изменений в мочевом осадке. Пациенты РА, у которых заболевание почек началось в возрасте до 45 лет, через 16 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин соответственно в $22,1 \pm 6,3\%$ случаях, а в группе РА с поражением почек после 45 лет соответственно - $0,0 \pm 0,0\%$. Таким образом, чем позднее начинается РА (после 45 лет) в дальнейшем с присоединением патологии почек, тем неблагоприятнее «почечный» прогноз. Причина этого недостаточно ясна. Одной из возможных причин может быть то, что в молодом возрасте почки находятся в лучшем функциональном состоянии. Возможное объяснение этому содержится в экспериментальных данных, которые показали, что старение и длительное повышение АД крови являются факторами риска, связанными с изменениями гемодинамики в почечных артериях и почечных сосудах (Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J. et al., 2003).

Как и следовало ожидать, активность РА оказывала негативный эффект на выживаемость. Так, у пациентов со средней степенью активности (3,2-5,1) РА в сроке 17 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин, соответственно $14,0 \pm 7,5\%$ случаев, а у больных с высокой степенью активности ($>5,1$) в сроке 17 лет СКФ превышала значения 60 мл/мин в $4,2 \pm 3,6\%$ наблюдений ($p=0,03$). Различия в функциональном

состоянии почек у больных РА с разной степенью активности появились после продолжительности основного заболевания через 12-15 лет.

Серопозитивный и серонегативный варианты РА оказали разное влияние на «почечный» прогноз. Так, при серопозитивном РА через 11 лет функция почек сохранена у $62,0 \pm 5,0\%$ больных, а у пациентов с серонегативным РА в те же сроки соответственно – $19,1 \pm 8,7\%$, ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 5 лет. Это обусловлено тем, что больные с серопозитивным РА получали более активную базисную терапию.

Титр уровня РФ у пациентов с серопозитивным вариантом РА статистически достоверно оказал разное влияние на прогноз: так, у больных с РФ более 160 МЕ/мл в сроки 12 лет функция почек сохранена в $70,5 \pm 5,9\%$ наблюдений, а с РФ < 160 МЕ/мл – соответственно в $26,1 \pm 8,1\%$ случаев ($p=0,00$). Функциональное состояние почек в исследуемых группах изменилось после продолжительности РА более 10 лет. Обусловлено это тем, что больные с РФ > 160 МЕ/мл получали более активную базисную терапию.

Особое значение на выживаемость больных РА с поражением почек оказывала выраженность протеинурии. Многочисленные исследования показали, что массивная протеинурия оказывает токсическое действие на канальцевый эпителий, снижает почечную выживаемость (Burton C., Harris P.G., 1996; Sobarzo Toro M., Vilches A., 2004) и рассматривается как самостоятельный фактор прогрессирования патологии почек (Тареева И.Е., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и соавт., 2000). Однако протеинурия менее 1,0 г/л не рассматривается как важный фактор прогрессирования почечной патологии при РА.

Данные нашего исследования показали, что протеинурия < 1,0 г/л у больных РА с мочевым синдромом оказывает негативное влияние на прогноз. По данным монофакторного анализа, у пациентов с уровнем

протеинурии в общем анализе мочи $< 0,3$ г/л 11 и 18 - летняя почечная выживаемость была сохранена в $81,8 \pm 5,2\%$ и $58,6 \pm 9,9\%$ случаев, в то время как у больных с уровнем протеинурии $\geq 0,4$ г/л - лишь в $32,7 \pm 4,7\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ наблюдений ($p=0,00$). Уровень суточной протеинурии также статистически значимо влиял на выживаемость. Так, у больных с суточной протеинурией до $0,4$ г/сут и ниже, в сроки 12 и 18 лет функция почек была сохранена соответственно в $72,3 \pm 8,4\%$ и $72,3 \pm 8,4\%$ наблюдений, а у пациентов с протеинурией выше $0,41$ г/сут соответственно в $27,7 \pm 4,4\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$ случаев ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 2–3 года. Монофакторный анализ подтвердил независимое негативное влияние протеинурии у пациентов РА с поражением почек на прогноз. Наши результаты подтверждают мнение о том, что умеренная протеинурия ($> 1,0$ г/л) может оказывать негативное влияние на «почечный» прогноз (Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A., 2008).

Кроме того, выявленное нами негативное влияние протеинурии $> 0,3$ г/л и СПУ $> 0,41$ г/сут на выживаемость отвечает на вопрос о необходимости изучения влияния минимальной протеинурии на выживаемость (Ikee R., Hemmi N., Saigusa T. et al., 2002) и заставляет пересмотреть отношение к умеренной и минимальной протеинурии, и утверждать, что минимальная протеинурия $> 0,3$ г/л и СПУ $> 0,41$ г/сут негативно сказывается на выживаемости. S. Sihvonon et al. (2004) отмечают, что быстрое снижение СКФ и развитие ПН у пациентов РА с изолированной протеинурией, сочетании протеинурии с микрогематурией, микроальбуминурией может быть обусловлено АА-амилоидозом почек.

На «почечную» выживаемость оказывает и выраженность гематурии. В нашем исследовании микрогематурия (менее 2 эритроцитов в поле зрения) ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом у больных РА с мочевым синдромом. Данные монофакторного анализа показали, что при

уровне эритроцитурии < 2 эритроцитов в поле зрения выживаемость через 9 и 18 лет равнялась $39,8 \pm 5,1\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, в то время как при эритроцитурии ≥ 3 клеток в поле зрения составила $79,9 \pm 4,9\%$ и $10,8 \pm 9,4\%$ ($p=0,00$). Таким образом, при наличии единичной эритроцитурии с преобладанием протеинурии можно предполагать АА-амилоидоз почек. Р. Froom et al. (1984) и Y. Koseki et al. (2001) констатировали, что значительная часть микроскопической гематурия у больных РА имеет преходящий характер. Этиология изолированной микрогематурии остается во многих случаях неизвестной даже после тщательного исследования (Korpela M., Mustonen J., Heikkinen A. et al., 1995). В настоящее время изолированная гематурия у больных РА рассматривается как относительно благоприятный фактор в «почечном» прогнозе. Изолированная гематурия реже приводит к ХПН и необходимости диализной терапии (Scheinberg M.A., Benson M.D., 1980). М. Korpela (1993) и H.J. Helin et al. (1995) указывают, что изолированная гематурия не рассматривается как типичный показатель присутствия амилоидоза в почке, так как она обычно сочетается с протеинурией. L.D. Hordon et al. (1984), A. Cantagrel et al. (1991) и М. Korpela et al. (1995) подчеркивают, что амилоидоз почек выявлялся не так часто у больных РА с изолированной микрогематурией, что отчасти объясняет относительно благополучный прогноз. Кроме того, наиболее часто при гистологическом исследовании почек у пациентов РА с изолированной гематурией выявляют МезПГН. К. К. Karstila et al. (2007) показали, что изолированная гематурия у больных РА дает явно лучший прогноз, и редко возникает необходимость диализной терапии. L.S. Ibels et al. (1994), К. Neelakantappa et al. (1988) считают, что у больных с эпизодами макрогематурии ХГН протекает даже более благоприятно, а Е.М. Шилов с соавторами (2001), В.Л. Думан с соавтором (2005) отмечают ухудшение прогноза при МезПГН с гематурией более 50 эритроцитов в поле зрения.

В нашей работе с помощью монофакторного анализа методом Kaplan-Meier установлено достоверное влияние косвенных признаков

активности иммунного воспаления: СРП ЦИК серомукоида, фибриногена - на выживаемость больных РА с поражением почек. У пациентов РА с патологией почек и уровнем СРП, не превышающим 12 мг/л в сроки 7 и 11 лет, функция почек была сохранена у $94,7 \pm 5,1\%$ и $94,7 \pm 5,1\%$ больных, в то время как у пациентов со значениями СРП более 12 мг/л – соответственно в $60,3 \pm 4,0\%$ и $17,5 \pm 3,9\%$ случаев ($p=0,00$). Изменения в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности РА более 3 лет. В нашем исследовании уровень ЦИК влиял на прогноз у больных РА с мочевым синдромом. Так, при показателях ЦИК более 141 усл. ед. функция почек в сроках 6 и 16 лет была сохранена соответственно в $66,3 \pm 4,2\%$ и $8,4 \pm 3,3\%$ случаях, а при уровне менее 140 усл. ед. соответственно у $83,4 \pm 5,4\%$ и $42,4 \pm 18,0\%$ исследуемых ($p=0,01$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания, превышающей 6 лет. У больных со значениями серомукоида $<0,35$ усл. ед. выживаемость через 5 и 17 лет составила $82,5 \pm 7,2\%$ и $33,5 \pm 24,6\%$, в то время как у пациентов с уровнем серомукоида $>0,36$ усл. ед. - соответственно $73,6 \pm 3,6\%$ и $2,7 \pm 2,5\%$ ($p=0,02$).

Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности РА, превышающей 7 лет. У больных с уровнем фибриногена $<4,8$ г/л через 5, 14 и 16 лет функция почек была сохранена в $80,0 \pm 5,0\%$, $43,5 \pm 10,5\%$ и $32,7 \pm 12,3\%$ наблюдений, а при уровне фибриногена $> 4,8$ г/л - соответственно в $72,4 \pm 4,2\%$, $21,3 \pm 4,4\%$ и $7,4 \pm 3,3\%$ случаев ($p=0,02$). Функциональное изменение состояния почек в исследуемых группах появилось после продолжительности заболевания > 9 лет.

Аналогичные данные были получены при снижении уровня гемоглобина и общего белка сыворотки крови. Больные со значениями гемоглобина более 125 г/л через 5, 10 и 15 лет сохраняли нормальную функцию почек в $87,0 \pm 4,6\%$, $72,2 \pm 7,2\%$, и в $51,9 \pm 11,4\%$ случаев, в то время как пациенты с гемоглобином менее 124 г/л - только в $70,0 \pm 4,1\%$,

48,8±4,5%, и 17,3±4,2% наблюдений ($p=0,00$). Обращает на себя внимание, что снижение СКФ началось с первых лет дебюта поражения почек у больных РА и особенно после 9 лет продолжительности заболевания.

У пациентов с нормальными значениями общего белка сыворотки крови более 60 г/л сохранялась нормальная СКФ через 5 и 11 лет, соответственно в 82,8±3,0% и 57,1±4,4% случаев, в то время как у больных со значениями общего белка сыворотки крови менее 60 г/л – соответственно в 78,3±8,6% и 6,5±5,8% наблюдений ($p=0,00$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания более 11 лет.

Повышение уровня общего холестерина сыворотки крови отрицательно влияло на «почечный» прогноз. Пациенты, у которых значения холестерина не превышали 5 ммоль/л, функция почек через 5, 10 и 15 лет была сохранена соответственно у 87,8±5,2%, 61,7±9,1% и 61,7±9,1% исследуемых, в то время как у больных с холестерином более 5 ммоль/л – соответственно в 70,8±3,9%, 52,0±4,4% и 18,8±4,2% случаев ($p=0,01$). Снижение функции почек в исследуемых группах появились после продолжительности заболевания более 10 лет.

Чрескожная пункционная биопсия почек выполнялась по абсолютным показаниям к данному исследованию и с добровольного согласия пациентов в нефроцентре МБУ ЦГКБ №6. У 38 (20,2%) пациентов с мочевым синдромом из 188 больных РА, которым сделана нефробиопсия, морфологически преобладал АА-амилоидоз почек - 20 случаев (52,6%), в 2 (5,3%) - сочетание с МезПГН и у 16 больных (42,1%) – МезПГН. Нефротический синдром диагностирован у 10 (26,3%) человек, у 28 (73,7%) - изолированный мочевого синдром. В момент НБ у 19 (50%) из 38 больных РА СКФ ≤ 60 мл/мин, из них у 12 пациентов клинически имел место изолированный мочевого синдром и у 7 человек - нефротический синдром. Причем СКФ при нефротическом синдроме была выше, чем у пациентов с изолированным мочевым синдромом (51,0; 36,0÷54,0 и 40,0;

32,5÷51,0 мл/мин). Через 3; 1÷5 года у 24 (63,2%) больных РА с момента дебюта поражения почек СКФ была менее 60 мл/мин. Высокая степень (> 5,1) активности воспалительного процесса (по шкале DAS28) встретилась более чем у 50% пациентов РА (57,9%), а средняя (3,2-5,1) выявлена у 42,1% больных. Чаще встречался серопозитивный вариант РА - 76,3%, чем серонегативный - 23,7%. Возраст больных РА с АА-амилоидозом почек на момент дебюта основного заболевания был старше, чем у пациентов с МезПГН (40,5; 31÷52 и 39; 32÷48 лет). Медиана возраста в дебюте поражения почек у больных с вторичным амилоидозом почек составила 60; 49÷65, при МезПГН - 50,5; 45÷57 лет. Длительность РА до дебюта поражения у больных с АА-амилоидозом почек преобладала, чем у пациентов с МезПГН (16; 6÷23 и 8,5; 0,75÷18 лет). Снижение СКФ выявлено у 21 больного (из 22) с АА-амилоидозом почек и всего у 3 пациентов (из 16) с МезПГН. При АА-амилоидозе снижение СКФ у 21 из 22 пациентов наступило через 3; 2÷6 года с момента появления мочевого синдрома, а у 3 из 16 больных с МезПГН через 1; 1÷4 год. СКФ у больных РА с вторичным амилоидозом почек во время проведения нефробиопсии равнялась 48; 34÷63 мл/мин, при МезПГН - 86; 69÷103 мл/мин. Степень гломерулосклероза, по данным морфологического заключения, при АА-амилоидозе значительно превышала степень гломерулосклероза с МезПГН: 34,2; 9÷50 и 9,5; 6,3÷14,3%.

В настоящее время нет единого мнения о характере патологии почек при РА, и литературные данные противоречат друг другу (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003; Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R. et al., 2008). По мнению J. Buxbaum et al. (1998), одним из самых грозных осложнений РА является АА-амилоидоз почек. Существуют значительные различия распространенности вторичного амилоидоза при РА в литературе: встречаемость последнего колеблется от 5 до 60% (Icardi A., Araghi P., Ciabattoni M. et al., 2003; Karstila K., Korpela M., Sihvonen S. et al., 2007; Lee D.M., Weinblatt M. E., 2001; Buxbaum J., 1998; Edmonds J.P.,

1997). А. Icardi et al. (2003) показали, что гломерулонефрит при РА встретился в 60-65%, амилоидоз соответственно в 20-30% случаях, реже - хронический и острый интерстициальные нефриты.

Так, по нашим данным морфологического исследования, 38 нефробиоптатов больных РА выявлено два основных вида структурных нарушений в почках: в 52,6% случаев обнаружен АА-амилоидоз, МезПГН диагностирован в 42,1% и в 5,3% - выявлено сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН. Отложение амилоида в клубочках диагностировано в 77,3% случаев и имело различную распространенность в биоптате: диффузно-глобальная в 36,4%, диффузно-сегментарная – в 22,7% и очагово-сегментарная в 18,2% случаев. Во всех нефробиоптатах (100%) установлено отложение амилоида в стенке сосудов мышечно-эластического типа. Поражение интерстициальной соединительной ткани имеет место в 36,4% случаев, в 13,6% выявлено отложение амилоида в канальцах. В базальных мембранах канальцев почки положительная реакция на амилоид не определялась ни у одного из обследуемых больных. Отложение амилоида в структурах почки сопровождалось лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, формированием диффузного или диффузно-очагового склероза интерстиция, дистрофическими и атрофическими изменениями в канальцах коркового и мозгового вещества почки. Тубулоинтерстициальный компонент обнаружен в 68,2% случаев. Гипертоническая нефроангиопатия установлена у 31,8% больного. Гломерулосклероз различной степени выраженности выявлен у всех обследованных нами больных с АА-амилоидозом почек и составил от 5 до 84,6%. При этом гломерулосклероз, равный 50% и более, определялся в 36,4% случаев, что говорит о большой распространенности фибропластической стадии. В одном случае имел место выраженный интерстициальный склероз, который поражал 60% интерстиция. По данным Е.М. Тареева (1983), Л. В. Козловской с соавт. (1998), М.А. Пальцева с соавт. (2001), амилоид при АА-амилоидозе

локализуется преимущественно в клубочках, хотя могут быть поражены все отделы почки (базальная мембрана, канальцы, интерстиций, стенки сосудов). Базальная мембрана клубочков остается интактной. Накопление амилоида приводит к неравномерной инфильтрации капиллярной стенки, сначала вдоль эндотелиальной поверхности базальной мембраны клубочков, а в более поздних стадиях - в субэпителиальном пространстве, постепенно охватывая весь капиллярный пучок. В далеко зашедших случаях нормальная структура клубочка нарушается из-за исчезновения границы между амилоидными массами и базальной мембраной клубочков. В финальной стадии возможно полное замещение клубочков амилоидом.

При РА возможны различные морфологические варианты гломерулонефрита, интерстициальный нефрит, пиелонефрит, очень редко - гранулематозные изменения и васкулит почек (Lee D.M., Weinblatt M. E., 2001; Edmonds J.P., 1997; Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A.C. et al., 1987). По данным A. Icardi et al. (2003), M. Korpela et al. (1997) и M. Nakano et al. (1996), наиболее частым гистологическим проявлением поражения почек при РА является МезПГН, частота которого достигает до 60% случаев. По результатам нашего гистологического исследования нефробиоптатов больных РА, хронический гломерулонефрит выявлен в 42,1% случаев. У всех пациентов установлен МезПГН, распространенность процесса различная: диффузно-глобальная в 31,3%, диффузно-сегментарная в 37,5% и очагово-сегментарная в 31,3% случаев. Признаки морфологического обострения ХГН наблюдались в 87,5% случаев, в 12,5% - МезПГН обострение отсутствовало, что указывает на преобладание активного процесса в почках. Экстракапиллярный компонент в виде клеточно-фиброзных полулуний в клубочках наблюдался только в одном случае. При морфологическом исследовании биоптатов почек больных РА с ХГН установлено формирование тубулоинтерстициального компонента в 31,3% случаев в виде лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, диффузного или диффузно-очагового склероза интерстиция,

дистрофических и атрофических изменений в канальцах коркового и мозгового вещества почки. Гипертоническая нефроангиопатия выявлена в 31,3% случаев. Гломерулосклероз диагностирован в 50% нефробиоптатах, и распространенность составила от 0 до 55,6%. При иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов иммунонегативных реакций не наблюдалось. Отложение IgA в клубочках почек выявлено в 77,8% случаев, при этом в половине биоптатов наблюдалась диффузно-сегментарная распространенность окрашивания, указывающая на значительную экспрессию этого иммуноглобулина. IgM выявлен у всех обследованных больных с преобладанием диффузно-сегментарной, очагово-сегментарной и диффузно-глобальной распространенности экспрессии. Отложение в клубочках IgG встречалось в 44,4% случаев, экспрессия C₃ комплемента в почках выявлена в 33,3%. ХГН с отложением Ig A, M, G и C₃ комплемента наблюдалось в 22,2%, IgA, IgM и C₃ комплемента – 11,1%, сочетание IgA и IgM в 44,4%, IgM и IgG в 22,2% случаев.

В момент нефробиопсии 72,7% больных РА с вторичным амилоидозом почек имели снижение СКФ, причем у 7 (70%) человек из 10 (100%) с НС СКФ менее 60 мл/мин, а из 12 (100%) пациентов с ИМС снижение СКФ зафиксировано у 9 (75%). У больных РА с МезПГН клинико – лабораторно нефротический синдром отсутствовал. У всех 16 (100%) человек с МезПГН диагностирован ИМС, из них лишь в 3 (18,8%) случаях зафиксировано снижение СКФ.

Установлено, что длительность РА до появления мочевого синдрома у больных со сниженной СКФ равнялась 16; 8÷26 годам, а у пациентов с сохраненной СКФ - 7; 1,5÷20,5 лет, ($p=0,05$). На момент нефробиопсии у больных РА с поражением почек и СКФ ≤ 60 мл/мин уровень гемоглобина, общего белка достоверно ниже, чем у больных со СКФ > 60 мл/мин (соответственно: 103,9; 93÷116 и 120,5; 113÷138 г/л, $p=0,00$), а уровень суточной протеинурии значительно больше (соответственно: 2,75; 1,6÷3,2

и 0,33; $0,16 \div 2,0$ г/сут; $p=0,00$).). Значимого различия по уровню СРП, Ig A, M, G, ЦИК и CH_{50} , общего холестерина, фибриногена, серомукоида и протеинурии с микрогематурией в общем анализе мочи не получено.

У пациентов РА с КФ > 60 мл/мин, из них АА-амилоидоз почек встретился в 15,8% случаев и МезПГН – в 34,2%, степень гломерулосклероза не превышала 14,3%. Больные с КФ ≤ 60 мл/мин, из них АА-амилоидоз почек встретился в 42,1% случаев и МезПГН – в 7,9%, степень гломерулосклероза превышала 15%. Лишь в одном случае при МезПГН степень гломерулосклероза составила 7,1%, но снижение СКФ было обусловлено активностью процесса и выраженным ТИКом.

Возраст больных в дебюте РА с вторичным амилоидозом почек и МезПГН значимо не отличался: при АА-амилоидозе колебался от 19-74 лет, медиана возраста составила: 40,5; $31 \div 52$, с МезПГН – от 25 до 59 лет, медиана возраста - 39; $32 \div 48$ лет.

Но возраст больных РА в дебюте поражения почек с АА-амилоидозом почек достоверно старше, чем у пациентов с МезПГН, соответственно: 60; $49 \div 65$ и 50,5; $45,5 \div 57$ лет, ($p=0,04$). По данным O.S. Muellera (2007), АА-амилоидоз почек развивается после 15 лет РА, а G.A.K. Missen et al. (1956) отмечали, что вторичный амилоидоз почек развивается при средней продолжительности РА - 14 лет, по данным других авторов, риск развития вторичного амилоидоза возрастает с увеличением длительности и тяжести заболевания. Средняя продолжительность между появлением симптомов артрита и клинических амилоидоза почек, по данным G. Chevrel et al. (2001) и M. Korpela et al. (1997), составляет 19 лет. Аналогичные данные были получены A. Onetti Muda et al. (1990) и M. Obana et al. (1990), они выяснили, что вторичный амилоидоз появляется у лиц с высокой активностью РА после длительного периода основного заболевания, в среднем через 10-15 лет. В исследованиях K. Berglund et al. (1993) и B.P.C. Hazenberg et al. (2000) интервал составлял 17 лет, у R. Myllykangas-Luosujärvi et al. (1999) - 19 лет,

колебания незначительны. По нашим данным, длительность РА до дебюта поражения почек в виде вторичного амилоидоза почек составила 16; 6÷23 (от 2 до 30) лет.

В исследовании Н.Ж. Helm et al. (1993) пришли к выводу, что МезПГН чаще ассоциируется с РА длительностью 10 лет, в нашем случае продолжительность РА с МезПГН составила 8; 0,8÷18 лет. Длительность патологии почек с вторичным амилоидозом до снижения СКФ достоверно не отличалась от больных с МезПГН: 3; 2÷6 и 1; 1÷4 лет, ($p=0,27$). Чем длительнее высокая степень активности РА, тем вероятность развития АА-амилоидоза выше, чем ХГН (соответственно: 8,5; 3,2÷15,6 и 3,35; 0,5÷7,7 лет; $p=0,00$). Длительность высокой активности РА с мочевым синдромом до снижения функции почек при АА-амилоидозе значимо больше, чем при МезПГН (соответственно: 9,7; 4÷17,7 и 0,00; 0,00÷8,2 лет, $p=0,00$).

Влияния активности ревматоидного процесса на развитие АА-амилоидоза почек и МезПГН у больных РА не получено. Частота встречаемости серопозитивного и серонегативного вариантов РА при АА-амилоидозе и МезПГН статистически значимо не отличалась ($p=0,82$; $p=0,63$). У пациентов РА с серопозитивным вариантом титр РФ с АА-амилоидозом почек и МезПГН достоверно не отличался ($p=0,82$, $p=0,63$).

В дебюте поражения почек у больных РА с АА-амилоидозом уровень протеинурии в ОАМ был значимо выше, чем у больных с МезПГН (соответственно 0,99; 0,95÷1,1 и 0,21; 0,08÷0,58 г/л, $p=0,00$), а эритроцитурия более выражена у пациентов с МезПГН (9; 3÷14,5 и 2; 1÷2 в п/зр.; $p=0,00$). Уровень гемоглобина достоверно ниже у пациентов с вторичным амилоидозом, чем у пациентов с МезПГН: 107; 93÷119 и 110,5; 110÷139 г/л; $p=0,00$. Протеинурия в общем анализе и в суточном количестве мочи значимо выше при АА-амилоидозе почек, чем с МезПГН (соответственно 1,55; 0,95÷2,2 и 0,24; 0,08÷0,68 г/л; $p=0,00$; 3,1; 1,9÷3,8 и 0,2; 0,16÷1,1 г/сут; $p=0,00$). Эритроцитурия в ОАМ у больных с МезПГН - 7; 3÷11,5 в п/зр., с АА-амилоидозом - 2; 1÷2 в п/зр., ($p=0,00$).

Уровень общего холестерина, серомукоида, фибриногена, IgG, ЦИК у больных с АА-амилоидозом почек статистически значительно превышает показатели, чем у пациентов с МезПГН: соответственно 6,5; 5,2÷8,0 и 4,95; 4,25÷5,95 ммоль/л, ($p=0,00$); 0,4; 0,24÷0,45 и 0,18; 0,14÷0,21 усл. ед., ($p=0,01$); 5,2; 4,5÷6,8 и 3,9; 2,95÷4,4 г/л, ($p=0,00$); 16,15; 13÷20,1 и 13,4; 10,7÷16,3 г/л, ($p=0,01$); 151; 99÷192 и 103,5; 82,5÷123,5 усл. ед., ($p=0,02$). Общий белок сыворотки крови, IgA достоверно выше у пациентов с МезПГН: соответственно - 74; 68÷77 и 63,5; 56÷65 г/л, ($p=0,00$); 3,45; 2,4÷4,1 и 2,4; 1,6÷3,3 г/л, ($p=0,04$). Значения IgM и СРП не отличались. Так, у больных РА с АА-амилоидозом почек и СКФ > 60 мл/мин преобладает высокая степень активности, чем у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин. При АА-амилоидозе почек и сниженной СКФ уровень гемоглобина, суточная протеинурия и СРП значимо ниже, чем у пациентов с сохраненной функцией почек: 78; 81÷123 и 116,7; 105÷130 г/л, ($p=0,00$); 2,9; 1,6÷4,3 и 3,2; 0,1÷7,1 г/сут, ($p=0,00$); 34; 6÷48 и 80; 6÷192 мг/л, ($p=0,02$). Так, по нашим данным, прогрессирование почечной недостаточности (СКФ < 35 мл/мин) приводит к снижению активности РА (по шкале DAS 28).

По мнению А. Younga et al. (1993), D. Van der Heide et al. (1989), терапия базисными препаратами в адекватных дозах на ранних стадиях РА позволяет достичь ремиссии заболевания. Позднее назначение базисных препаратов является предиктором плохого исхода (Oortwijn B.D., Eijgenraam J.W., Rastaldi M.P. et al., 2008). Больные РА вынуждены длительно принимать значительные количества различных лекарственных средств, которые могут вызывать в т. ч. лекарственные нефропатии (Boers M., 2001; Adu D., Tse W.Y., 2001; Nakano M., Ueno M., Nishi S., 1998). S.V. Tsybulko et al. (2001) указывают, что длительное непрерывное применение НПВП может способствовать развитию почечной недостаточности. Различные иммунные механизмы участвуют в патогенезе клубочковой нефропатии и интерстициальных нефритов при РА (Tsybulko S.V., Baranov A.A., Korshunov N.I. et al., 2001, Boers M., 2001). По данным W.L. Henrich

(1993), A. Icardi et al. (2001), вероятность развития ХПН возрастает в два раза при регулярном приеме НПВП, особенно у лиц пожилого возраста, в то время как прекращение их приема способствует восстановлению функциональных возможностей почек. Как указывают M. Cutolo et al. (2001), J.C. Dekker et al. (2000), у больных с ранним РА имеет место скрытая недостаточность оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечник», которая проявляется недостатком кортизола в ответ на «стрессорные» стимулы, что способствует хронизации ревматоидного воспаления (Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C. et al., 2001; Dekker J.C., Greenen R., Godaert G.L.R. et al., 2000). Как показал G. Cunnane (1999), КС при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО- α увеличивают способность этих цитокинов стимулировать синтез SAA в печени, а на выработку SAA влияют ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α (Cunnane G., 1999; Cunnane G., Grehan S., Geoghegan S. et al., 2000). А постоянное или периодическое повышение концентрации SAA в сыворотке крови определенно является основным механизмом, приводящим к развитию амилоидоза (Саркисова И.А., 2006; Bergesio F., Ciciani A.M., Santostefano M. et al., 2007). Также S.E. Gabriel et al. (2003) считают, что одним из статистически значимых предикторов смертности у больных РА является длительное использование КС, а W. Frederick et al. (1994) к независимым предикторам смертности при РА отнесли в т.ч. использование КС. P. Seideman et al. (1993) и J.M. Kremer et al. (1995) установили, что при лечении МТ больных РА зарегистрировано незначительное изменение почечной функции: снижение клиренса креатинина составило около 10%. J.M. Kremer et al. (1995) и F. Wolfe, M.A. Cathey (1991) считают, что поскольку 90% дозы МТ выводится через почки, даже небольшое ухудшение функции почек может привести к увеличению уровня МТ в сыворотке крови и тем самым увеличить токсическое действие, особенно у лиц пожилого возраста. S. Karie et al. (2008) считают, что необходима систематическая оценка функции почек у больных РА с ХПН, и доза МТ должна быть адаптирована особенно при СКФ < 60 мл/мин.

В нашем исследовании все больные РА, которым провели нефробиопсию, получали противоревматическую терапию, включающую НПВП, длительность приема от 3 до 40 лет; базисные противовоспалительные препараты: метотрексат в дозе 5 – 20 мг/нед., продолжительность приема составила от 0,2 до 15 лет. Кроме того, ряд больных получал преднизолон в дозе 5 – 15 мг/сут, сроком от 1 до 35 лет и в/суставное введение КС. Нами получены следующие результаты: статистически достоверно, что пациенты РА с поражением почек и более длительным приемом КС имели КФ ≤ 60 мл/мин. Также статистически значимо на снижение КФ влияла длительность приема НПВП. Отрицательного влияния метотрексата на КФ не получено.

В нашем исследовании оценено влияние терапии НПВП, КС и МТ на почечную выживаемость у больных РА с АА-амилоидозом по СКФ > 35 мл/мин (так как пациентов РА с АА-амилоидозом почек и СКФ > 60 мл/мин всего 6 человек, поэтому для определения почечной выживаемости выбрана СКФ - 35 мл/мин). Терапия НПВП, КС и МТ оказала самое негативное влияние на функциональное состояние почек у пациентов РА с АА-амилоидозом почек, а выживаемость больных РА с АА-амилоидозом почек стала значительно лучше при терапии МТ. Так, в первой группе (терапия НПВП, сочетание НПВП и КС, НПВП, КС и МТ) при длительности почечной патологии у больных РА в сроке 4 и 11 лет функция почек была сохранена соответственно в $54,0 \pm 35,4\%$ и $0 \pm 0\%$ случаев, во второй группе (терапия МТ) соответственно $100,0 \pm 0\%$, $66,7 \pm 27,2\%$ случаев ($p < 0,05$). Различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились уже после продолжительности терапии заболевания через четыре года.

По мнению S. Gabriel (2001), L.W. Moreland, J.R. O'Dell (2002), пациенты РА имеют более высокий риск развития хронических заболеваний, в т. ч. повышенную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами без РА (Goodson

N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al., 2002; Gabriel1 S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al., 2003; Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al., 2003). По данным Sarnak M.J. et al. (2003), Karstila K., Korpela M., Sihvonen S., Mustonen J. (2007), прогрессирование ПН у больных РА также связано с сопутствующей АГ и атеросклерозом. Как указывают A.M. van Sijl et al. (2011), почечная дисфункция у больных РА связана с высоким риском заболевания сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и АГ. По мнению N. Mihailovic-Stanojevic et al. (2003), повышение АД у больных РА является фактором риска в прогрессировании почечной патологии и ХПН, связано это, вероятно, с изменениями гемодинамики в почечных артериях и почечных сосудах, особенно у лиц старше 45 лет. Одной из возможных причин может быть то, что в молодом возрасте почки находятся в лучшем функциональном состоянии.

В нашем исследовании АГ в группе больных РА без патологии почек встретилась достоверно реже - 283 (30%) из 942, чем в группе с поражением почек (основная группа) - 115 (61,2%), ($p=0,00$). САД и ДАД статистически значимо выше в группе пациентов РА с поражением почек, чем в группе без патологии почек. АД у больных РА с поражением почек выявлено достоверно чаще – (66,5% случаев), чем в группе больных РА без нефропатологии (группа сравнения) - 32%. Различия по уровню САД и ДАД больных основной группы и группы сравнения не получено. Анализ уровня АД у пациентов РА (основная группа) с поражением почек со СКФ ≤ 60 и СКФ > 60 мл/мин статистически значимого различия не показал. Но выявлено, что больные со СКФ ≤ 60 мл/мин имеют более высокий уровень САД и ДАД, чем больные со СКФ > 60 мл/мин (с сохраненной функцией почек). Достоверно установлено, что у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин длительность АГ больше, чем у лиц со СКФ > 60 мл/мин. Выявлено негативное влияние длительности АГ более 8,6 лет на почечный прогноз, ухудшение функционального состояния почек началось значительно раньше. В группе больных РА с АА-амилоидозом почек и МезПГН АГ

встретилась достоверно чаще – в 68,4% случаев, чем в группе сравнения – в 32%. Но показатели САД и ДАД значимо не различались в этих группах ($p < 0,05$ и $p < 0,05$). У больных с АА-амилоидозом почек АГ встретилась в 77,3% случаев, а у пациентов с МезПГН в 56,3%, но статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Заслуживает внимание, что уровень ДАД при МезПГН достоверно выше, чем при вторичном амилоидозе почек, $p=0,04$.

Удалось выявить факторы, указывающие на причастность к вовлечению в патологический процесс почек у больных РА: высокие значения уровней IgA, СРП, ЦИК, холестерина, серомукоида, фибриногена, повышенные титры РФ и признаки анемии. Уменьшение толщины коркового слоя по результатам УЗИ исследования почек.

Данные монофакторного анализа по методу Kaplan-Meier позволили выявить влияние ряда независимых факторов на «почечную» выживаемость у больных РА с поражением почек. Так, на выживаемость влияли: возраст в дебюте РА 45 лет и более, а также дебют патологии почек в 59; 54÷60 лет, длительность высокой активности заболевания, артериальная гипертензия, протеинурия $> 0,3$ г/л и эритроцитурия в общем анализе мочи < 2 в поле зрения, нарастание суточной протеинурии $> 0,4$ г через 1,5 года после появления мочевого синдрома, снижение общего белка сыворотки крови (< 59 г/л) и гемоглобина (< 124 г/л), серонегативный вариант, увеличение СРП (> 12 мг/л), ЦИК (> 140 усл. ед.), серомукоида ($> 0,35$ усл. ед.), фибриногена ($\geq 4,8$ г/л), высокий уровень холестерина ($> 5,2$ ммоль/л).

При морфологическом исследовании нефробиоптатов больных РА выявлено два основных вида структурных нарушений в почках: в 52,6% случаев выявлен АА-амилоидоз со 100% гистологическими признаками гломерулосклероза различной степени выраженности. Морфологическая картина МезПГН наблюдалась у 42,1% пациентов с гистологическими признаками гломерулосклероза в 50% случаев и с обострением у 14

(87,5%) больных. В 5,3% случаев выявлено сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН. Клинико-лабораторно поражение почек при РА проявилось двумя клиническими формами: нефротическим и изолированным мочевым синдромами. Причем нефротический синдром встретился только при вторичном амилоидозе.

Выживаемость больных РА с АА-амилоидозом почек значительно хуже, чем при МезПГН. Достоверное положительное влияние на «почечный» прогноз у больных РА с АА-амилоидозом терапии метотрексатом позволяет пересмотреть тактику ведения этой категории больных при наличии протеинурии более 0,4 г/л, гиперхолестеринемии, повышенных уровнях серомукоида, фибриногена, IgG, ЦИК и снижение уровней гемоглобина, общего белка сыворотки крови. Дополнительным способом снижения прогрессирования почечной недостаточности можно считать коррекцию артериальной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. Частота поражения почек у больных РА выявлена в 16,6% случаев. Изолированный мочевого синдром встретился в 15,4% и нефротический синдром – в 1,2%, снижение СКФ < 60 мл/мин диагностировано у 61,2% пациентов.

2. На выживаемость больных РА с поражением почек влияли: женский пол, возраст в дебюте РА более 45 лет, длительность АГ > 8,6 лет, III ст. активности РА (по шкале DAS 28 (> 5,1)), протеинурия > 0,3 г/л и эритроцитурия менее 2 в поле зрения в ОАМ, суточная протеинурия > 0,4 г, гипопроteinемия и анемия, повышение СРП, ЦИК, серомукоида, фибриногена и холестерина.

3. При анализе нефробиоптатов в 52,6% случаев выявлен АА-амилоидоз почек; гломерулосклероз различной степени выраженности встретился в 100% случаев. МезПГН диагностирован в 42,1% случаев, из них обострение встретилось у 87,5% больных, гломерулосклероз обнаружен только у 50% пациентов. Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов выявило в 77,8% отложение IgA и в 100% - IgM. Сочетание АА-амилоидоза почек с МезПГН встретилось в 5,3% случаев.

4. Нефротический синдром при вторичном амилоидозе почек у больных РА диагностирован в 45,5%, а изолированный мочевого синдром - 54,5% случаев, при этом снижение СКФ \leq 60 мл/мин зафиксировано у 73% пациентов. МезПГН у больных РА клинически протекал только с изолированным мочевым синдромом - 100%, снижение СКФ \leq 60 мл/мин выявлено в 18,8% случаев.

5. Показанием для своевременного проведения нефробиопсии, позволяющей верифицировать морфологические изменения у больных РА

с поражением почек, являются: протеинурия $\geq 0,3$ г/л с минимальной микрогематурией в общем анализе мочи, суточная протеинурия $\geq 0,4$ г в сочетании со СКФ ≥ 60 мл/мин.

6. При вторичном амилоидозе почечная недостаточность наступила быстрее, чем при МезПГН, различия в функциональном состоянии почек в исследуемых группах появились через год ($p=0,02$). Терапия цитостатиками (метотрексат) улучшает выживаемость больных РА с поражением почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении мочевого осадка больных РА необходимо подвергать тщательному динамическому наблюдению: контроль мочевого осадка и суточной протеинурии. Наличие протеинурии в ОАМ $> 0,3$ г/л, нарастание СПУ до $0,4$ г и более, микрогематурии, менее 2 в поле зрения требует динамического наблюдения за функцией почек.

2. Показанием для своевременной нефробиопсии у больных РА с поражением почек является ПУ $\geq 0,3$ г/л и микрогематурия (менее 2 Эр. в п/зр) в ОАМ, СПУ $\geq 0,41$ г, при сохраненной функции почек (СКФ ≥ 60 мл/мин).

3. Верификация морфологических изменений по данным нефробиопсии позволяет своевременно провести коррекцию терапии и улучшить прогноз заболевания. В лечение должны использоваться цитостатики (метотрексат).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями / Р.М. Балабанова // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1990. – 28 с.
2. Беспалова В.М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии / В.М. Беспалова, Ю.А. Сапожникова, М.М. Зафранская // Нефрология и диализ. – 2005. - Т.7, №1. - С. 32-36.
3. Варшавский В.А. Значение и методы морфологической диагностики амилоидоза в современной медицине / В.А. Варшавский, Е.Л. Проскурнева // Практич. Нефролог. – 1998. – № 6. – С. 24-26.
4. Варшавский В.А. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита / В.А. Варшавский, Е.П. Проскурнева, А.Б. Гасанов и др. // Нефрология и диализ. – 1999. – Т.1, № 2-3. – С. 110.
5. Волошинова Е.В. Распространенность хронической болезни почек у пациентов с ревматоидным артритом / Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина, А.П. Ребров // Нефрология и диализ. – 2011. – Т.13, №3. – С. 273-274.
6. Думан В.Л. Факторы, влияющие на прогноз при хроническом гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Н.Ю. Батанина // Госпитальный вестник. – 2005. – №3. – С. 42-47.
7. Каневская М.З. К проблеме ревматоидной нефропатии / М.Р. Каневская, В.А. Варшавский // Тер. Архив. – 2003. - №5. – С. 24-29.
8. Козловская Л. В. Амилоидоз: современный взгляд на проблему /Л.В. Козловская, В.А. Варшавский, Т.В. Чегаева, Е.Л. Проскурнева, В.В. Рамеев // Практ. Нефрол. – 1998. - №2. – С. 16-23.

9. Моисеев В.С. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармакол. терап. - 2002. - № 11 (3). - С. 16-18.
10. Мухин Н.А. Амилоидоз почек. Вопросы клиники и патогенеза / Н.А. Мухин // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 1981. – С. 75.
11. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2002. - № 10. – С. 1009- 1012.
12. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Тер. Архив. – 2004. - №5. – С. 5-7.
13. Насонов Е.Л. «Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления» / Е.Л. Насонов // Мед. журн. Фармат. - 2005.- №7. - С. 10-14.
14. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии / – 200 с.
15. Насонов Е.Л. Метотрексат в комплексной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев // Москва, 2009. – 64 с.
16. Насонов Е.Л. Ревматология / Е.Л. Насонов // В кн. клинические рекомендации. 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010.- С. 678-702.
17. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Научно – практическая ревматология. Материалы совещания экспертов по регистру пациентов с ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб / Е.Л. Насонов // Москва, 2008. - №1. – С. 3-9.
18. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век / Е.Л. Насонов // Клин. Мед. – 2005. – Т. 6. – С. 8-12.

19. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные / Е.Л. Насонов // РМЖ. – 2004. – Т.20. – С. 1123-7.
20. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов // Клин. фармакол. Фармакотер. – 2007. – Т.1. – С. 71-4.
21. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // РМЖ. – 2006. – Т.14, №8. – С. 573-7.
22. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков // В 2-х т. - М., Медицина, 2001. – С. 680.
23. Ратнер М.Я. Значение клинического и морфологического типов хронического гломерулонефритов и тубулоинтерстициальных изменений для прогноза прогрессирования заболевания / М.Я. Ратнер, И.Н. Стенина, Н.Д. Федорова // Клин. мед. – 1999. – Т. 77, № 1. – С. 30-33.
24. Риад Э. Ревматоидный артрит: фактор некроза опухоли альфа при различных клинических вариантах болезни и его динамика в процессе лечения / Э. Риад // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2005. – 26 с.
25. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза / И.А. Саркисова // Нефрология и диализ. – 2006. - №1 (8). – С. 15-26.
26. Серов В.В. Нефрология: руководство для врачей / В.В. Серов, В.А. Варшавский, А.А. Иванов; под редакцией И.Е. Тареевой – 2-е изд., переработанное и дополненное - М.: Медицина, 2000: 688: 215-216.
27. Сигидин Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванов // М.: Медицина, 2004. – С. 48-147.

28. Сучков С.В. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С.В. Сучков, А.Н. Хитров, Т.Е. Наумова и др. // Тер. архив. – 2004. - №12. – С. 83-88.
29. Тареева И.Е. Особенности течения и прогноз различных морфологических форм хронического гломерулонефрита / И.Е. Тареева, В.В. Серов, В.А. Варшавский, Р. Калив // Терапевт. Арх. – 1981. – Т. 53, № 6. – С. 10-14.
30. Тареева И.Е. Клинические особенности отдельных морфологических форм гломерулонефрита / И.Е. Тареева // Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой - 2-е изд., переработанное и доп. - М.: Медицина. - 2000. – С. 239-246.
31. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И.Е. Тареева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, [и др.] // Нефрология: Руководство для врачей; под ред. И.Е. Тареевой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2000. - С. 224-239.
32. Чичасова Н.В. Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита / Н.В. Чичасова, М.Б. Насонова, О.В. Степанец, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив, - 2002. - Т.5. – С. 57-60.
33. Чичасова Н.В. Стратегические подходы к лечению РА / Н.В. Чичасова // Фарматека, - 2009. - №20. – С. 22-29.
34. Шилов Е.М. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита / Е.М. Шилов, А.А. Иванов, О.В. Троепольская, Т.Н. Краснова // Успехи нефрологии: сб. науч. тр.- М.: ММА им. И.М. Сеченова, - 2001. - С. 165-183.
35. Шилов Е.М. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита / Е.М. Шилов., И.Е. Тареева, А.А. Иванов и др. // Терапевт. арх. – 2002. - Т. 74, № 6. - С. 11-18.

36. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Е.М. Шилов // Под ред. Е.М. Шилова. - 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008.- С. 696.
37. Шишкин А.Л. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек / А.Л. Шишкин, Д.Е. Янченко, В.В. Козлов // Нефрол. – 2000. - №4. – С. 15-21.
38. Шостак Н.А. Ревматоидный артрит: современные подходы к лечению / Н.А. Шостак // Клиницист. – 2007. - №1. – С. 4-12.
39. Шулутко Б.И. Гломерулонефриты / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко, В.Р. Шумилкин // СПб., 2001. – 214 с.
40. Adu D. Rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, and polymyositis / D. Adu, W.Y. Tse // Rheumatol. and the kidn. – 2001. – P. 293-302.
41. Aggarwal P. Renal involvement in rheumatoid arthritis: a case report and review of literature / P. Aggarwal, A. Aggarwal, S. Dhingira, R. Misra // J. Indian Reumatol. – 2004. – Vol. 12. – P. 70-73.
42. Allen A.C. Abnormal glycosylation of IgA: is it related to the pathogenesis of IgA nephropathy? / A.C. Allen // Nephrol. Dial. Transpl. - 1995. - №10. - P. 1121-1124.
43. Amore A. Cytokine mRNA expression by cultured rat mesangial cells after contact with environmental lectins / A. Amore, F. Callo, E. Bocchieto et al. // Kidney Int. Suppl. - 1993. - №43. - P. 41-46.
44. Areste J.F. Secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. A clinical study of 29 patients / J.F. Areste, J.M.N. Sole, C.G. Vaquero, J.V. Garcia, D.R. Escofet // An. Med. Interna. – 1999. – Vol. 16. – P. 615-9.
45. Avalos I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / I. Avalos, Y.H. Rho, C.P. Chung, C.M. Stein // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26. - Suppl. 51. – P. 5-13.

46. Bailey R.R. Long term follow up of patients with IgA nephropathy / R.R. Bailey, K.L. Lynn, R.A. Robson et al. // N. Z. Med. J. - 1994. - Vol. 107, № 976. - P. 142-144.
47. Banfi G. Extracapillary glomerulonephritis with necrotizing vasculitis in D-penicillamine-treated rheumatoid arthritis / G. Banfi, E. Imbasciati, L. Guerra et al. // Nephron. – 1983. – Vol. 5. – P. 33.
48. Barta J. Does tonsillectomy cause any change in long-term course of IgA nephropathy? / J. Barta, T. Kovacs, A. Fazekas et al. // Orv. Hetil. - 1996. - Vol. 137, №52. - P. 2903-2906.
49. Bartosik L.P. Predicting progression in IgA nephropathy / L.P. Bartosik, G. Lajoie, L. Sugar, D.C. Cattran // Am. J. Kidney. Dis. - 2001. - Vol. 38, № 4. -P. 881-883.
50. Bathon J.M. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis / J.M. Bathon, R.W. Martin, R.M. Fleischmann et al. // The New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 18. – P. 344-350.
51. Bergesio F. Renal involvement in systemic amyloidosis - an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis / F. Bergesio, A.M. Ciciani, M. Santostefano, R. Brugnano, M. Manganaro, G. Palladini, A.M. Di Palma, M. Gallo, P.L. Tosi, M. Salvadori // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. – Vol. 22. – P. 1608-1618.
52. Berglund K. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis: a 10–21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics / K. Berglund, H. Thysell, C. Keller // J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 20. – P. - 2051–2057.
53. Berthoux F.C. Natural history of primary IgA nephropathy / F.C. Berthoux, H. Mohey, A. Afiani // Semin. Nephrol. - 2008. – Vol. 1. - P. 4-9.

54. Bigazzi P.E. Metals and kidney autoimmunity / P.E. Bigazzi // *Envir. Heal. Persp.* – 1999. – Vol. 107. – Suppl. 5. – P. 753-65.
55. Boers M. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies / M. Boers, A.M. Croonen, B.A.C. Dijkmans, F.C. Breedveld et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1987. – Vol. 46. – P. 658-663.
56. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis / M. Boers // *Semin. Arthrit. Rheum.* – 1990. – Vol. 20. – P. 57-68.
57. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection / M. Boers // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1222-3.
58. Bohle A. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis / A. Bohle, M. Wehrmann, R. Eissele et al. // *Patholog. Research and Practice.* - 1993. – Vol. 189. – P. 316-331.
59. Boy O. Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease / O. Boy, S. Van Holland, A. Woestenburg // *Acta. Clin. Belg.* – 2006. – Vol. 61. – P. 166-169.
60. Burton C. The role of proteinuria in progression of chronic renal failure / C. Burton, P.G. Harris // *Amer. J. Kid. Dis.* - 1996. - Vol. 27, № 6. - P. 765-775.
61. Buxbaum J. The amyloidosis / J. Buxbaum // In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatolog.* – 1998. – Vol. 8 (27). – P. 21-31.
62. Cantagrel A. Renal microscopic hematuria in rheumatoid polyarthritis / A. Cantagrel, B. Fournie, J. Pourrat, J.J. Conte, A. Fournie // *Rev. Med. Intern.* – 1991. – Vol. 12. – P. 31-32.
63. Chambers R.E. Comparative study of C reactive protein and serum amyloid A in experimental inflammation / R.E. Chambers, C.W. Hutton, P.A.

Dieppe, J.I. Whicber // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1991. – Vol. 50. – P. 677-679.

64. Chevrel G. Renal type AA-amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide / G. Chevrel, C. Jenvrin, B. McGregor, P. Miossec // *Rheumatol.* – 2001. – Vol. 40. – P. 821-825.
65. Chintalacharuvu S.R. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy / S.R. Chintalacharuvu, M. Yamashita, N. Bagheri et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - Vol. 153, №3. - P. 456-62.
66. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron*. – 1976. – Vol. 16. – P. 31-41.
67. Cohen A.H. Rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever. / A.H. Cohen // *In: Textbook of Nephrol.* – 1983. – P. 705-7.
68. Cunnane G. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis / G. Cunnane, S. Grehan, S. Geoghegan et al. // *Journal of Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 58-63.
69. Cutolo M. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis / M. Cutolo, A. Sulli, C Pizzorni, B. Seriolo // *Ann. Rheum. Dis.* - 2001.-Vol. 60. - P. 729-735.
70. De Groot K. Renal manifestations in rheumatic diseases / K. de Groot // *Internist.*- 2007. – Vol. 48, № 8. - P. 779–85.
71. Dekker J.C. Diurnal rhythm of salivary Cortisol in patients with RA / J.C. Dekker, R. Greenen, G.L.R. Godaert, J.W.L. Bjjisma // *Arthritis Rheum.* - 2000. - Vol. 43. - P. 465-467.
72. Dember L.M. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis / L.M. Dember, P.N. Hawkins, B.P. Hazenberg, P.D. Gorevic,

- G. Merlini, I. Butrimiene et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2349-60.
73. Deschenes G. Renal amyloidosis in juvenile chronic arthritis: evolution after chlorambucil treatment / G. Deschenes, A.M. Prieur, F. Hayem, M. Broyer, M.C. Gubler // *Pediatr. Nephrol.* – 1990. – Vol. 4. – P. 463-9.
74. Disciullo S.O. Circulating heavy IgM in IgM nephropathy / S.O. Disciullo, J.G. Abuelo, K. Moalli, J.C. Pezzullo // *Clin. Exp. Immunol.* - 1988. - Vol. 73, №3. - P. 395-400.
75. Doran M.F. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period / M.F. Doran, G.R. Pond, C.S. Crowson et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, (3). - P. 625-631.
76. Eardley K.S. Gold treatment, nephrotic syndrome, and multi-organ failure in a patient with adult onset Still's disease. / K.S. Eardley, K. Raza, D. Adu, R.D. Situnayake // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 4-5.
77. Edmonds J.P. Rheumatoid arthritis / J.P. Edmonds, S.E. Winyard, P.G. Guo, R. Kidd, B. Merry, P. Langrish-Smith et al. // *Ann Rheum.Dis.* - 1997. – Vol. 56. – P. 649–655.
78. Eijgenraam J.W. IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: as sweet as it can be / J.W. Eijgenraam, C van Kooten // *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 73, №10. - P. 1106-1108.
79. El-Gabalawy H.D. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? / H.D. El-Gabalawy, P.E. Lipsky // *Arthr. and Rheum.* – 2002. - Vol. 4 – Suppl. 3. - P. 297-301.
80. Elkayam O. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab / O. Elkayam, P.N. Hawkins, H. Lachmann, M. Yaron, D. Caspi // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2571-2573.

81. Feldman M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldman, F.M. Brennan, R.N. Maini // *Ann. Rev. Immunol.* – 1996. - Vol. 14. - P. 397-440.
82. Fernández-Nebro A. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists / A. Fernández-Nebro, E. Tomero, V. Ortiz-Santamaría, M.C. Castro, A. Olivé, M. de Haro // *Am. J. Med.* – 2005. - Vol. 118. – P. 552-6.
83. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis / G.S. Firestein // *Nature*. 2003. – Vol. 423. – P. 356-361.
84. Gabriel S. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. Gabriel // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* – 2001. – Vol. 27. – P. 269-281.
85. Gabriel S.E. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years / S.E. Gabriel¹, C.S. Crowson, H.M. Kremers, M.F. Doran, C. Turesson, W. M. O'Fallon, E.L. Matteson // *Arthritis & Rheumatism.* – 2003. – Vol. 48. - № 1. - P. 54–58.
86. Goodson N.J. Mortality in Early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients / N.J. Goodson, N.J. Wiles, M. Lunt et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2010-2019.
87. Gordon P. A 10 year prospective follow-up of patient with rheumatoid arthritis 1986-96 / P. Gordon, J. West, H. Jones, T. Gibson // *J. Rheumatol.* – 2001. - Vol. 28. – P. 2409-2415.
88. Goronzy J.J. Rheumatoid arthritis / J.J. Goronzy, C.M. Weyand // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 204. – P. 55-73.
89. Gottenberg J.E. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy / J.E. Gottenberg, F. Merle-Vincent, F. Bentaberry, Y. Allanore, F. Berenbaum, B. Fautrel et al. // *Arthritis Rheum.* - 2003. – Vol. 48. – P. 2019-2024.

90. Hall C.L. The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a long-term study of 54 patients / C.L. Hall // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1989. – Vol. 252. – P. 247-56.
91. Hamilton J. A concealed cause of recurrent renal failure in a patient with juvenile chronic arthritis / J. Hamilton, P. Balint, M. Field, R.D. Sturrock // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – Vol. 58. – P. 396-8.
92. Harper L. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis / L. Harper, P. Cockwell, A.J. Howie, J. Michael, N.T. Richards, C.O.S. Savage et al. // *Q. J. Med.* – 1997. – Vol. 90. – P. 125-132.
93. Harris E.D. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis / E.D. Harris // *In Textbook of Rheumatology*, 4th, ed. Ed.W. Kelley et al. – 1993. – P. 895-900.
94. Hawkins P.N. Diagnosis and monitoring of amyloidosis / P.N. Hawkins, D.M. Vigushin, M.B. Pepys // *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1994. – Vol. 8. – P. 321-328.
95. Hazenberg B.P.C. Where has secondary amyloid gone? / B.P.C. Hazenberg, M.H. van Rijswijk // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59. – P. 577–579.
96. Helin H.J. Renal biopsy findings and clinico-pathological correlations in rheumatoid arthritis / H.J. Helin, M.M. Korpela, J.T. Mustonen et al. // *Arthrit. Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 242-247.
97. Hezemans R.L. Dialysis treatment in patients with rheumatoid arthritis / R.L. Hezemans, R.T. Krediet, L. Arisz // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol. 47. – P. 6-11.
98. Hotta O. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy / O. Hotta, M. Miyazaki, T. Furuta et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2001. – Vol. 38, № 4. - P. 736-43.

99. Inaba S. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children / S. Inaba, T. Takahashi, S. Ishihara et al. // *Nephron*. - 1996. - Vol. 72, №4. - P. 518-522.
100. Icardi A. Nefrotossicità da FANS: ruolo degli inibitori dell'isoenzima COX-2 / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni // *Nephro. News*. - 2001. - Vol. 2. - P. 40-6.
101. Icardi A. Coinvolgimento renale in corso di artrite reumatoide / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni, U. Romano, P. Lazzarini, G. Bianchi // *Arenzano, it Reumatismo*. - 2003. - Vol. 55 (2). - P. 76-85.
102. Ikee R. Pathological analysis of renal diseases with mild proteinuria / R. Ikee, N. Hemmi, T. Saigusa et al. // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. - 2002. - Vol. 44, №8. - P. 786-91.
103. Iwanami N. Similarities between N-glycan glycoform of tonsillar IgA1 and that of aberrant IgA1 abundant in IgA nephropathy patient serum / N. Iwanami, H. Iwase, N. Takahashi et al. // *J. Nephrol*. - 2008. - Vol. 21, №1. - P. 118-126.
104. Jacobsson L.T. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians / L.T. Jacobsson, W.C. Knowler, S. Pillemer, R.L. Hanson, D.J. Pettitt, R.G. Nelson, A. del Puente, D.R. McCance, M.A. Charles, P.H. Bennett // *Arthritis. Rheum*. 1993. - Vol. 36. - P. 1045-1053.
105. Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis / J.C. Jennette // *Kidn. Int*. - 2003. - Vol. 63. - P. 1164-1177.
106. Joss N. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis / N. Joss, K. McLaughlin, K. Simpson et al. // *Q.J.M*. - 2000. - Vol. 93. - P. 535-42.
107. Julian B.A. IgA nephropathy: an update / B.A. Julian, J. Novak // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. - 2004. - Vol. 13, №2. - P. 171-179.

108. Julian B.A. Treatment of IgA nephropathy / B.A. Julian // *Semin. Nephrol.* -2000. - Vol. 20, №3. - P. 277-285.
109. Kaipiainen-Seppanen O. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis / O. Kaipiainen-Seppanen, R. Myllykangas-Luosujarvi, E. Lampainen, R. Ikaheimo R // *Scand. J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 29. – P. 232-5.
110. Kaartinen K. Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis / K. Kaartinen, J. Syrjanen, I. Porsti et al // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23, №4. - P. 1285-1290.
111. Karie S. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study / S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus et al. // *Rheumatol. (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – P. 350-4.
112. Karstila K. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study / K. Karstila, M. Korpela, S. Sihvonen, J. Mustonen // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 2089.
113. Kelly C.A. Haematuria in rheumatoid arthritis: a follow-up study / C.A. Kelly, P. Mooney, L.C. Hordon, I.D. Griffiths // *Ann. Rheum. Dis.* – 1988. – Vol. 47. – P. 993-994.
114. Keystone E.C. Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatic* / E.C. Keystone // *Diseases Clinics of North America.* – 2001. – P. 27.
115. Kiyama S. Crescentic glomerulonephritis associated with renal amyloidosis / S. Kiyama, T. Sakemi, T. Shimokama, N. Baba, T. Watanabe // *Jpn. J. Med.* – 1991.- Vol. 30. – P. 238.
116. Kincaid-Smith P. Haematuria and exercise - related haematuria / P. Kincaid-Smith// *Br. Med. J.* – 1982. – Vol. 285. – P. 1595-6.

117. Kisilevsky R. Pathogenesis of amyloidosis / R. Kisilevsky, W. Young // *Bailliere's Clinical Rheumatology*. – 1994. – Vol. 8. – P. 613-626.
118. Kiyama S. Crescentic glomerulonephritis associated with renal amyloidosis / S. Kiyama, T. Sakemi, T. Shimokama, N. Baba, T. Watanabe // *Jpn. J. Med.* – 1991. – Vol. 30. – P. 238.
119. Koivuniemi R. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis / R. Koivuniemi, L. Paimela, R. Suomalainen, M. Leirisalo-Repo // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 408-413.
120. Komatsuda A. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate / A. Komatsuda, K. Morita, H. Ohtani // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1998. – Vol. 32. – P. 7.
121. Konstam M.A. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs / M.A. Konstam, M.R. Weir // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2002. - Vol. 69 – Suppl. 1. - P. 147-52.
122. Korpela M. Immunological comparison of patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy / M. Korpela, J. Mustonen, H. Helin, A. Pasternack // *Ann. Rheum. Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 214-218.
123. Korpela M. Mesangial glomerulopathy in rheumatoid arthritis patients / M. Korpela, J. Mustonen, A. Pasternack, H. Helin // *Nephron.* – 1991. – Vol. 59. – P. 46-50.
124. Korpela M. Rheumatoid arthritis and kidneys-a cross-sectional study on prevalence, clinical significance and risk of renal and urinary tract diseases in patients with rheumatoid arthritis / M. Korpela // Helsinki. Publications of the Social Insurance Institution. – 1993. - ML. 122.
125. Korpela M. Isolated microscopic hematuria in patients with rheumatoid arthritis compared with age and sex matched controls. A population based

- study / M. Korpela, J. Mustonen, A. Heikkinen, H. Helin, A. Pasternack // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. – 22. – P. 427-431.
126. Korpela M. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis / M. Korpela, J. Mustonen, A.M. Teppo, H. Helin, A. Pasternack // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36 (11). – P. 1189-1195.
127. Koseki Y. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis / Y. Koseki, C. Terai, M. Moriguchi, M. Uesato, N. Kamatani // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 327-331.
128. Krel O.V. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis / O.V. Krel, V.A. Varshavskii, M.Z. Kanevskaia, L.Z. Khamishon, N.V. Chichasova, A.A. Krel // *Ter. Arkh.* – 1990. – Vol. 62. – P. 104-113.
129. Kremer J.M. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy / J.M. Kremer, G.F. Pettilo, R.A. Hamilton // *J. Rheumatol.* - 1995. – Vol. 22. – P. 38-40.
130. Kuroda T. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis / T. Kuroda, N. Tanabe, M. Sakatsume, S. Nozawa, T. Mitsuka, H. Ishikawa et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 123-128.
131. Laasko M. Mortality from amyloidosis and renal disease in patients with rheumatoid arthritis / M. Laasko, O. Mutru, H. Isomaki, K. Koota K // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986. – Vol. 45. – P. 663-667.
132. Lachmann H.J. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis / H.J. Lachmann, H.J. Goodman, J.A. Gilbertson, J.R. Gallimore, C.A. Sabin, J.D. Gillmore, P.N. Hawkins // *N. Engl. J. Med.* - 2007. – Vol. 356. – P. - 2361-2371.

133. Landewe R.B. Longterm low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: renal function loss without structural nephropathy / R.B. Landewe, B.A. Dijkmans, F.J. van der Woude et al. // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 61-64.
134. Lee D.M. Rheumatoid arthritis / D.M. Lee, M. E. Weinblatt // *Lancet.* – 2001. Vol. 358. – P. 903-911.
135. Lettgen B. Acute reversible kidney failure in IgA nephritis / B. Lettgen, W. Rascher // *Klin. Padiatr.* - 1991. - Vol. 203, №2. - P. 124-128.
136. Little M.A. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition: clinical characteristics and outcome / M.A. Little, A. Dorman, D. Gill // *Ren. Fail.* - 2000. - Vol. 22, № 4. - P. 445-457.
137. Lipsky P.E. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / P.E. Lipsky, D. van der Heijde, E.W. Clair, D.E. Furst, F.C. Breedveld et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1594-1602.
138. Liu Z.H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies / Z.H. Liu // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 66, №3. - P. 920-923.
139. Liuzzo G. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 1994. – Vol. 331. – P. 417-424.
140. Maiideli B.F. Rheumatic disease and cardiovascular system / B.F. Maiideli, G.S. Hoffman // *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine.* / Ed. By E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby. – 6th ed. – Philadelphia: Saunders, 2001. – P. 2203-2204.

141. Malle E. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein / E. Malle, A. Steinmetz, J.G. Raynes // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 102. – P. 131-146.
142. Manjunath G. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly / G. Manjunath, H. Tighiouart, J. Coresh, B. Macleod, D.N. Salem, J.L. Griffith, A.S. Levey, M.J. Sarnak // *Kidney Int.* - 2003. – Vol. 63. – P. 1121-1129.
143. Maury C.P.J. Tumor necrosis factor, its soluble receptor I, and –308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis / C.P.J. Maury, M. Liljestrom, K. Laiho, S. Tiitinen, K. Kaarela, M. Hurme // *Arth. Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3068-3076.
144. McIntyre C.W. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment / C.W. McIntyre, R.J. Fluck, S.H. Lambie // *Clin. Nephrol.* - 2001. - Vol. 56, №3. - P. 193-198.
145. Mestecky J. IgA nephropathy: current views of immune complex formation / J. Mestecky, H. Suzuki, T. Yanagihara et al. // *Contrib. Nephrol.* - 2007. - №157. - P. 56-63.
146. Mihailovic-Stanojevic N. Aging and hypertension as factors of progressive renal failure / N. Mihailovic-Stanojevic, J. Varagic, D. Jovovic et al. // *Med. Pregl.* - 2003. - Vol. 56, Suppl. № 1. - P. 59-64.
147. Mikuls T.R. Comorbidity in rheumatoid arthritis / T.R. Mikuls, K.G. Saag // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2001. - Vol. 27. – P. 283–303.
148. Moreland L.W. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Back to the future? / L.W. Moreland, J.R. O'Dell // *Arthritis Rheum.* - 2002. - Vol. 40. - P. 2553-2563.
149. Mueller O.S. Amyloidosis / O.S. Mueller // *Current rheumatology diagnosis & treatment*, 2nd ed., USA: Mc Graw Hill. - 2007.

150. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events / D. Mukherjee // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 63. – P. 817-21.
151. Myllykangas-Luosujärvi R. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland / R. Myllykangas-Luosujärvi, K. Aho, H. Kautiainen, M. Hakala // *Rheumatolog.* – 1999. – Vol. 38. – P. 499 –503.
152. Nagy J. Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control / J. Nagy, I. Wittmann // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2005. - Vol. 20, №8. - P. 1533-1539.
153. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis / T. Nakamura // *Mod. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 18(2). – P. 109-18.
154. Nakano M. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis / M. Nakano, M. Ueno, S. Nishi // *Clin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 50. – P. 154-160.
155. Nanke Y. Rapidly progressive glomerulonephritis with D-enicillamine / Y. Nanke, H. Akama, C. Terai, N. Kamatani // *Am. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 320. – P. 398-402.
156. Narita I. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy / I. Narita, F. Gejyo // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2008. - Vol. 12, №5. - P. 332-338.
157. Nasr S.H. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis / S.H. Nasr, G.S. Markowitz, M.B. Stokes et al. // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 65, №1. - P. 85-96.
158. Nobre C.A. Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective / C.A. Nobre, M.R.M.

Callado, C.E.M. Rodrigues, D.B. de Menezes, W.P. Vieira // *Rev. Bras. Reumatol.* - 2010. - Vol. 50. – P. 482-500.

159. Novak J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy / J. Novak, B.A. Julian, M. Tomana, J. Mestecky // *Semin. Nephrol.* - 2008. - Vol. 28, №1. - P. 78-87.
160. Okuda Y. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases / Y. Okuda, K. Takasugi, T. Oyama et al. // *Ryumach.* – 1994. – Vol. 34. – P. 939-946.
161. Oortwijn B.D. The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy / B.D. Oortwijn, J.W. Eijgenraam, M.P. Rastaldi et al // *Semin. Nephrol.* -2008. - Vol. 28, №1. - P. 58-65.
162. Ortiz-Santamaria V. Treatment of secondary amyloidosis with infliximab / V. Ortiz-Santamaria, M. Valls-Roc, M. Sanmarti et al. // *ACR 66th Annual. Scientific. Meeting.* – 2002. – Vol. 83.
163. Ortiz-Santamaria V. Anti-TNF treatment in secondary amyloidosis / V. Ortiz-Santamaria, M. Valls-Roc, M. Sanmartã, A. Olive // *Rheumatology.* – 2003. - Vol. 42. – P. 1425-6.
164. Pincus T., Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts / T. Pincus, T. Sokka, F. Wolfe // *Arthritis Rheum.* – 2001. - Vol. 44. – P. 1234-1236.
165. Popovic M. Comparative study of the clinical efficacy of four DMARDs (Leflunomide, Methotrexate, Cyclosporine, and Levamisole) in patients with rheumatoid arthritis / M. Popovic, N. Stefanovic, N. Pejnovic // *Transplant. Proc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 4135-6.
166. Pouria S. Secondary IgA nephropathy / S. Pouria, J. Barratt // *Sem. Nephrol.* - 2008. - Vol. 28, №1. - P. 27-37.

167. Qarni M.U. Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis / M.U. Qarni, D.E. Kohan // Clin. Nephrol. – 2000. – Vol. 54. – P. 54-58.
168. Riise T. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study / T. Riise, B.K. Jacobsen, J.T. Gran et al. // Clin. Rheumatol. - 2001. – Vol. 20 (2). – P. 123-127.
169. Roccatello D. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy / D. Roccatello, M. Ferro, G. Cesano et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15, №6. - P. 833-835.
170. Salli L. Microproteinuria as an index of initial renal lesion in patients with rheumatoid arthritis / L. Salli, G. Scalici, S. Corrao, B. Curiale, L. Salerno // Clin. Exp. Rheumatol. – 1990. – Vol. 8. – P. 397-400.
171. Sarnak M.J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M.J. Sarnak, A.S. Levey, A.C. Schoolwerth, J. Coresh, B. Culleton, L.L. Hamm, P.A. McCullough, B.L. Kasiske, E. Kelepouris, M.J. Klag, P. Parfrey, M. Pfeffer, L. Raij, D.J. Spinosa, P.W. Wilson // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1050-1065.
172. Scheinberg M.A. SAA amyloid protein levels in amyloid-prone chronic inflammatory disorders. Lack of association with amyloid disease / M.A. Scheinberg, M.D. Benson // J. Rheumatol. – 1980. – Vol. 7. – P. 724-726.
173. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria / D.L. Scott // Arthritis Rheum. – 2002. - Vol. 46. – P. 286-290.

174. Shen P. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy / P. Shen, L. He, D. Huang // *Neth. J. Med.* - 2008. - Vol. 66, №6. - P. 242-247.
175. Sihvonen S. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study / S. Sihvonen, M. Korpela, P. Laippala et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. - Vol. 33. – P. 221-227.
176. Sihvonen S. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis / S. Sihvonen, M. Korpela, J. Mustonen, P. Laippala, A. Pasternack // *Nephron. Clin. Pract.* - 2004. – Vol. 96. – P. 107-114.
177. Sobarzo Toro M. Membranous kidney diseases in adults / Toro M. Sobarzo, A. Vilches // *Medicina (B Aires)*. - 2004. - Vol. 64, № 1. - P. 59-65.
178. Sokka T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. - Suppl. 51. - P. 35-61.
179. Sokka T. Ascendancy of weekly low-dose methotrexate in usual care of rheumatoid arthritis from 1980 to 2004 at two sites in Finland and the United States / T. Sokka, T. Pincus // *Rheumatol.* – 2008. – Vol. 7.
180. Solomon D.H. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D.H. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm, C.C. Cannuscio, L.A. Mandl, J.E. Manson et al. // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107. – P. 1303–7.
181. Steel D.M. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. / D.M. Steel, A.S. Whitehead // *Immunology Today.* – 1994. – Vol. 15. – P. 81-88.
182. Stevens L.A. Measurement of kidney function / L.A. Stevens, A.S. Levey // *Med. Clin. North. Am.* - 2005. - Vol. 89. – P. 457-473.

183. Stoopler E.T. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature / E.T. Stoopler, T.P. Sollecito, S.Y. Chen // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2003. – Vol. 95. – P. 674-80.
184. Tsuboi N. Changes in the glomerular density and size in serial renal biopsies during the progression of IgA nephropathy / N. Tsuboi, T. Kawamura, T. Ishii et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. -.Vol. 24, №3. - P. 892-899.
185. Tsybulko S.V. Clinico-immunological aspects of renal lesions in rheumatoid arthritis / S.V. Tsybulko, A.A. Baranov, N.I. Korshunov, S.I. Kirdianov, N.E. Abaitova, O.L. Borisova // Klin. Med. - 2001. – Vol. 79, №7. – P. 52-7.
186. Turesson C. Extra-articular disease manifestations rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years / C. Turesson, W.M. O'Fallon, C.S. Crowson et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62 (8). – P. 722-727.
187. Urieli-Shoval S. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states / S. Urieli-Shoval, R.P. Linke, Y. Matzner // Curr. Opin. Hematol. – 2000. – Vol. 7. – P. 64-9.
188. Van Sijl A.M. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study / A.M. Van Sijl, I.A.M. Van den Oever, M.J.L. Peters, M. Boers, B.A.C. Dijkmans, V.P. Van Halm, Y.M. Smulders, A.E. Voskuyl, M.T. Nurmohamed // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 10. – P. 1136.
189. Wakblu A. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis / A. Wakblu, N. Krisnani, P. Hissaria, A. Aggarwal, R. Misra // Journal of Rheumatolog. – 2003. – Vol. 30 (5). – P. 948-951.

190. Weyand C.M. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis / C.M. Weyand // *Rheumatol.* – 2000. – Vol. 39. – P. 3-8.
191. Wood N.C. In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis / N.C. Wood, E. Dickens, J.A. Symons, G.W. Duff // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol. 62. – P. 295-300.
192. Yamada T. In vitro degradation of serum amyloid A by cathepsin D and other acid proteases: possible protection against fibril formation / T. Yamada, B. Kluge-Beckerman, J.J. Liepnieks, M.D. Benson // *Scandinavian Journal of Immunolog.* – 1995. – Vol. 41. – P. 570-574.
193. Yamada A. Mesangial proliferative glomerulonephritis / A. Yamada // *Nippon Rinsho.* - 2004. - Vol. 62, №10. - P. 1842-1846.
194. Zbang Z. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of B-lymphocytes / Z. Zbang, S.L. Bridges // *Rheumatic. Diseases. Clinics of North America.* – 2001. - Vol. 27. – P. 2.