



**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА
ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**
(Обзор литературы)

Саидова М.М., Мустафаева Ш.А.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ **Резюме**

Научный обзор предназначен одной из актуальных проблем современной медицины - поражению почек при ревматоидном артрите. Рассматриваются вопросы распространенности и факторов риска хронической болезни почек. Исследования последних лет продемонстрировали высокий риск поражения почек и ассоциированных осложнений. Почки поражаются при ревматоидном артрите чаще, чем его диагностируют. Вследствие этого ранняя диагностика поражения почек у больных ревматоидным артритом имеет важное клиническое и прогностическое значение. При ревматоидном артрите возникновение хронической болезни почек зависит, прежде всего, от длительности заболевания и характера воспалительного процесса. Установлена более высокая встречаемость РА среди родственников больных первой степени родства, чем в общей популяции. Эти данные полностью подтверждаются в настоящее время. Проблема поражения почек при ревматоидном артрите мало изучена и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, факторы риска, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, амилоидоз.

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES AND RISK FACTORS FOR KIDNEY
DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS**
(Review article)

Saidov M.M., Mustafaeva S.A.

Bukhara State Medical Institute

✓ **Resume**

The scientific review is intended for one of the urgent problems of modern medicine - kidney damage in rheumatoid arthritis. The issues of prevalence and risk factors of chronic kidney disease are considered. Recent studies have demonstrated a high risk of kidney damage and associated complications. The kidneys are affected in rheumatoid arthritis more often than it is diagnosed. As a result, early diagnosis of kidney damage in patients with rheumatoid arthritis has an important clinical and prognostic value. In rheumatoid arthritis, the occurrence of chronic kidney disease depends primarily on the duration of the disease and the nature of the inflammatory process. A higher incidence of RA among first-degree relatives of patients was established than in the general population. These data are fully confirmed at the present time. The problem of kidney damage in rheumatoid arthritis is poorly understood and requires further research.

Key words: rheumatoid arthritis, risk factors, chronic kidney disease, glomerulonephritis, amyloidosis.

**REVMATOIDLI ARTRITDA BUYRAK SHIKASTLANISHINING KLINIK VA
MORFOLOGIK O'ZGARISHLARI VA XAVF OMILLARI**
(Адабиётлар шарҳи)

Saidov M.M., Mustafaeva S.A.

Buxoro Davlat tibbiyot instituti



✓ Rezyume

Ilmiy sharh zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri - revmatoid artritda buyrak shikastlanishiga mo'ljallangan. Surunkali buyrak kasalligining tarqalishi va xavf omillari masalalari ko'rib chiqiladi. Oxirgi tadqiqotlar buyrak shikastlanishi va u bilan bog'liq asoratlarning yuqori xavfini ko'rsatdi. Revmatoid artritda buyraklar tashxis qo'yilganidan ko'ra tez-tez ta'sirlanadi. Natijada, revmatoid artritli bemorlarda buyrak shikastlanishini erta tashxislash muhim klinik va prognostik ahamiyatga ega. Revmatoid artritda surunkali buyrak kasalligining paydo bo'lishi, birinchi navbatda, kasallikning davomiyligi va yallig'lanish jarayonining tabiatiga bog'liq. Bemorlarning birinchi darajali qarindoshlari orasida RA bilan kasallanish umumiy populyatsiyaga qaraganda yuqori ekanligi aniqlandi. Bu ma'lumotlar hozirgi vaqtda to'liq tasdiqlangan. Revmatoid artritda buyrak shikastlanishi muammosi yaxshi tushunilmagan va qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.

Kalit so'zlar: revmatoid artrit, xavf omillari, surunkali buyrak kasalligi, glomerulonefrit, amiloidoz.

Актуальность

Ревматические заболевания являются древнейшей патологией человека, и считаются самыми распространёнными недугами XXI века. В последние десятилетия отмечается определенный прогресс в области теоретической и клинической ревматологии. По данным Е.А. Галушко и Е.Л. Насонова ревматические заболевания включают более 80 болезней и синдромов [31].

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся развитием хронического деструктивного полиартрита с нередким вовлечением в патологический процесс других систем. Внесуставные системные поражения при РА могут оказывать серьезное влияние на прогноз заболевания [8, 39].

Крупные исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали ассоциацию РА с высоким фактором риска хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых осложнений, что связано с повышением смертности в этой категории пациентов [9, 27, 18].

Спектр почечной патологии, лежащей в основе ХБП при РА, достаточно широк. Вторичный амилоидоз долгие годы занимал главную позицию среди вариантов нефропатии у больных РА [23, 44]. По данным некоторых исследований, имеется тенденция к изменению структуры поражения почек при РА [5], учитывая применение высокоэффективных схем терапии, в том числе генно-инженерных препаратов, что служит дополнительной предпосылкой для изучения этой категории больных.

Ранее в трудах В.А. Насоновой отмечено, что РА повсеместно чаще болеют женщины, чем мужчины (4:1). Причем у женщин частота встречаемости РА увеличивается с возрастом [40].

К тому же, установлена более высокая встречаемость РА среди родственников больных первой степени родства, чем в общей популяции. Эти данные полностью подтверждаются в настоящее время [3].

Формирование нефропатий при РА носит многофакторный характер, что представлено многообразием их клинических и морфологических вариантов при незначительных, неспецифических изменениях в анализах мочи. Течение ревматоидной нефропатии, как и других хронических болезней почек, носит прогрессирующий характер с развитием нефросклероза и уменьшением плацдарма функционирующих нефронов, с исходом в хроническую почечную недостаточность, с крайне неблагоприятным прогнозом, что обуславливает важность ранней диагностики и лечения нефропатий при РА. Почечная патология обнаруживается при РА с высокой частотой - около 60%, по данным разных авторов [36].

У больных РА могут встречаться различные почечные заболевания: вторичный амилоидоз почек, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит почечных сосудов, нефросклероз, а в некоторых случаях - их сочетания [30, 37]. Этиологически очень условно поражения почек у больных РА можно разделить на 2 группы: во-первых, нефропатия как одно из экстраартикулярных проявлений или осложнений самого РА, например, васкулит почечных сосудов, хронический гломерулонефрит, вторичный амилоидоз, и во-вторых, как осложнение лекарственной терапии РА: анальгетическая нефропатия (АН), лекарственный гломерулонефрит. Патогенез таких разных почечных заболеваний не может быть одинаковым. Определенный вклад в прогрессирование хронической болезни почек вносят нарушения в системе гемостаза, эндотелиальная дисфункция

[41,43,24], частота обострений заболевания, наличие полулуний и выраженность тубулоинтерстициальных изменений в нефробиоптате [21].

У пациентов с ревматоидным васкулитом почечных сосудов чаще выявляется небольшое транзиторное снижение почечной функции вместе с преходящей гематурией, говорящей о локальном воспалении, а тяжелая почечная недостаточность наблюдается редко [38,1].

Спектр почечной патологии, лежащей в основе ХБП при РА, достаточно широк. Вторичный амилоидоз долгие годы занимал главную позицию среди вариантов нефропатии у больных РА [45,28]. По данным некоторых исследований, имеется тенденция к изменению структуры поражения почек при РА [6].

Многими исследователями отмечено, что у больных РА развитие ХБП и степень выраженности ее проявлений определяются длительностью и активностью основного заболевания, возрастом, наличием артериальной гипертензии (АГ), нарушений метаболизма липидов и гипергликемии [46, 2, 17].

Неблагоприятная прогностическая значимость поражения почек при ревматоидном артрите (РА) активно привлекает внимание исследователей в последние годы [10].

Те или иные клинические варианты вовлечения почек в патологический процесс при ревматоидном артрите отмечаются у большинства пациентов [33].

Описаны различные варианты поражения почек при ревматоидном артрите, в частности, гломерулонефрит, амилоидоз, васкулит, а также ятрогенные формы (анальгетические тубулопатии, мембранозная нефропатия и др.) [35,29,32].

Ранние проявления функциональных почечных нарушений, особенно при их умеренной выраженности, не всегда обращают на себя внимание клиницистов, в то время как прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) при РА может быть быстрым, особенно в пожилом возрасте, а также при ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [11,14]. По данным некоторых исследователей, развитие ХБП при РА может быть ассоциировано с сердечно-сосудистым поражением в большей степени, чем с активностью самого РА [16].

В настоящее время ведущим патогенетическим механизмом развития гломеруло и тубулоинтерстициальных изменений в почках является хроническое воспаление. В частности, повышенные уровни С-реактивного белка крови (СРБ) у больных с РА вызывают дисфункцию эндотелия сосудов клубочков и запускают синтез провоспалительных цитокинов. [20,25]. В ранее опубликованных работах показано, что у больных РА, леченных ингибиторами цитокинов, функция почек длительно оставалась стабильной [19]. По другим данным, при РА и амилоидозе почек терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа приводила к одновременному снижению протеинурии [4,7].

Изучение патогенеза гломерулонефрита продолжается, так как существующие методы терапии не обладают желаемой эффективностью [34,]. Доказана связь гломерулонефрита с изменением равновесия синтеза цитокинов, связанные с механизмами иммунного ответа [13,22]. Установлено, что цитокины принимают участие в регуляции пролиферативных процессов, дифференцировки, роста, деятельности клеток [12,26]. Количественное содержание цитокинов и их соотношение отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии и прогнозировать исход заболевания [42].

Выводы

Почки поражаются при ревматоидном артрите чаще, чем это диагностируется. В связи с этим, ранняя диагностика поражения почек у больных РА имеет важное клиническое и прогностическое значение. Наиболее распространенными лабораторными проявлениями поражения почек при ревматоидном артрите являются гематурия и протеинурия. Появление нефротической протеинурии и/или быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации указывают на существование гломерулярных заболеваний почек. При ревматоидном артрите возникновение амилоидоза почек зависит, прежде всего, от длительности заболевания и характера воспалительного процесса. Проблема поражения почек при ревматоидном артрите мало изучена и требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bacon P.A., Moots R.J. Extra-articular rheumatoid arthritis // In Koopman W.J. Arthritis and allied conditions. 13-th. Ed. -1997. P.1071-1089.

2. Crowson C.S., Matteson E.L., Myasoedova E. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases // *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):633-9.doi:10.1002/art.30155
3. England B.R.M., Mikuls T.R. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. 2020.
4. Fernández-Nebro A., Tomero E., Ortiz-Santamaría V. et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists // *Am J Med.* 2005;118(5):52-556.doi:10.1016/j.am-jmed.2005.01.028
5. Gois M., Carvalho F., Sousa H. et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. // *Port J Nephrol Hypert.* 2017;31(1):25-30.
6. Galarraga B., Khan F., Kumar P. et al. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. // *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1780-4. doi: 0.1093/rheumatology/ken386
7. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy // *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):2019-2024. doi:10.1002/art.11163
8. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. // *Am J Kidney Dis.* 2014;63:206-13. doi: 0.1053/j.ajkd.2013.08.010
9. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.I. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. // *Arth Rheum.* 1995;38(2):242-7. doi: 10.1002/art.1780380213
10. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.I. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1995. V. 38 (2). P. 242—247.
11. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. // *Am J Kidney Dis* 2014;63(2): 206-213
12. Ifuku M., Miyake K., Watanebe M. et al. Various roles of Th cytokine mRNA expression in different forms of glomerulonephritis. // *Amer. J. Nephrol.* 2013; 38 (2):115–123. DOI: 10.1159/000353102.
13. Imig J.D., Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. // *Compr. Physiol.* 2013; 3 (2): 957–976.DOI: 10.1002/cphy.c120028
14. Ingrassiotta Y., Sultana J., Giorgianni F. et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study // *PLoS One.* – 2015; 10 (4): e0122899. DOI: 10.1371/journal.pone.0122899.
15. Jesky M., Lambert A., Burden A. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. // *BMJ Open* 2013;3(12). doi 10.1136/bmjopen-2013-003458
16. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J. M. // *Q.J. Med.* 2000. Vol. 93. P. 535-42.
17. Kapoor T., Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis // *Rheumatic Disease Clinics.* 2018;44:4:571-584.doi:10.1016/j.rdc.2018.06.008
18. Kim H.W., Lee C.K., Cha H.S., et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int.* 2015;35(4):727-34. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
19. Komhoff M., Grone H.J., Klein T. et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272. P. 460–468.
21. Kochi M., Kohagura K., Shiohira Y., et al. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis // *PLOS ONE.* 2016. doi:10.1371/journal.pone.016022
22. Koseki Y., Terai C., Moriguchi M. et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. V. 60 (4). P. 327—331
23. Kurts Ch., Panzer U., Anders H.-J., Rees A.J. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. // *Nature Rev. Immunol.* 2013; 13: 738–753. DOI: 0.1038/nri3523
24. L.V. Revmatoidnyj artrit kak osnovnaya prichina razvitiya A Amiloidoza. // *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009;15(2):14-20 (In Russ.)
25. Sanchez-Lorada I.G., Tapia E., Avila-Cazado C. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. V. 2823 (5). P. 1105—1110.
26. Shankar A., Sun L., Klein B.E. et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study // *Kidney Int.* 2011; 80(11):1231-8.doi:10.1038/ki.2011.283
27. Suárez-Fueyo A., Bradley S.J., Klatzmann D., Tsokos G.C. T-cells and autoimmune kidney disease. // *Nature Rev. Nephrol.* 2017; 13: 329–343. DOI: 10.1038/nrneph.2017.34.

28. Tokoroyama T., Ando M., Setoguchi K. et al. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. // *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2035-42. doi:10.1093/ndt/gfw315
29. Varshavskij V.A. et al. Osobennosti techeniya AA-amiloidoza u bol'ny'kh revmatoidny'm artritom. // *Therapeutic Archive*. 2006;78(5):31-6 (In Russ.)
30. Zhigalov S.A., Marasaev V.V., Bazhina O.V. Glomerulyarnye porazheniya pochk pri revmatoidnom artrite. // *Klin nefrol* 2013;6:42-45
31. Александров В.А., Шилова Л.Н., Александров А.В. Особенности определения скорости клубочковой фильтрации при оценке функции почек у больных ревматоидным артритом // *Медицинский алфавит*. 2020;(15 (2020)):44-48. doi:10.33667/2078-5631-2020-15-44-48
32. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. // *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. doi:10.18786/2072-0505-2018-46- 1-32-39.
33. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Садовническая Н.А. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефropатиями различного генеза. // *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4:37-42 [Gasanov MZ, Batyushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaya NA. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatiyami razlichnogo geneza. // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2012;4:37-42
34. Демидова Н.В., Гусева И.А., Каратеев Д.Е. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. // *Тер арх* 2010; 5:71-77 [Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. // *Ter arh* 2010; 5:71-77
35. Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: МИА. 2011; 696 с. [Detskaya nefrologiya. (Pediatric nephrology.) Ed. by M.S. Ignatova. 3d ed. Moscow: MIA. 2011; 696 p. (In Russ.)
36. Жигалов С.А., Марасаев В.В., Бажина О.В. Гломерулярные поражения почек при ревматоидном артрите. // *Клин нефрол* 2013;6:42
37. Крель А.А., Варшавский В.А., Каневской М.З., Семейкина О.В. Поражение почек у больных ревматоидным артритом // *Тер. архив*. - 1990. - № 6. - С. 104- 113.6, 15. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* - 1990. - Vol.20. - P.57-68.
38. Nacano M., Veno M., Nishi S. et al. Analisis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Clin Nephrol*. -1998. - Vol.50. - P. 154-166
39. Крель А.А., Варшавский В.А., Каневской М.З., Семейкина О.В. Поражение почек у больных ревматоидным артритом // *Тер. архив*. - 1990. - № 6. - С. 104- 113.6, 15. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* - 1990. - Vol.20. - P.57-68.
40. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н. П. Васкулиты при ревматических заболеваниях / В кн. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: «Верхняя Волга», 1999.-С.515 - 540.
41. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: *Ревматология. Национальное руководство*. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology. National Guide*. Nasonov EL, Nasonova VA, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 290-331 (In Russ.)
42. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: / Руководства для врачей. АМН СССР. М. Медицина, 1989. С.592.
43. Наточина Н.Ю. Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей: / дис. канд. мед. наук. СПб., 2000. 160 с.
44. Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов (обзорная статья). // *Medicine*. 2014; (10): 84–87. [Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods of cytokine research (review article). *Medicine*. 2014; (10): 84–87. (In Russ.)
45. Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А. и др. Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных нефропатий // *Терапевт. арх*. 1998. № 6. С. 7—11.
46. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Варшавский В.А. и др. Особенности течения AA-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2006; 78(5):31-6 [Sarkisova IA, Rameev VV, Varshavskij VA, et al. Osobennosti techeniya AA-amiloidoza u bol'ny'kh revmatoidny'm artritom. *Therapeutic Archive*. 2006;78(5):31-6 (In Russ.)].
47. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Ревматоидный артрит как основная причина развития AA-амилоидоза. // *Клиническая геронтология*. 2009;15(2):14-20 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Revmatoidnyj artrit kak osnovnaya prichina razvitiya AA-amiloidoza. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2009;15(2):14-20 (In Russ.)
48. Поселюгина О.Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(2):191–201. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201

Поступила 09.08.2022

