

Г. А. Постникова

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (Обзор литературы и собственные данные)

Кировская государственная медицинская академия

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита и разнообразными экстраартикулярными проявлениями.

Почечная патология обнаруживается при РА с высокой частотой - около 60%, по данным разных авторов [6,15,18].

У больных РА могут встречаться различные почечные заболевания: вторичный амилоидоз почек, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит почечных сосудов, нефросклероз, а в некоторых случаях - их сочетания [1,6,15]. 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. Васкулит почечных сосудов и гломерулонефриты имеют иммунную природу, в основном - иммуннокомплексную; в тяжелых случаях фиксируются признаки аутоиммунного процесса. Токсическое воздействие длительного приема НПВП на ферментные системы клеток эпителия почечных канальцев и интерстиция лежат в основе развития АН. В настоящей статье сделана попытка освещения механизмов развития различных поражений почек при РА.

Системный ревматоидный васкулит чаще встречается у мужчин, ассоциируется с высокой активностью и серопозитивностью. По данным Bely M. et al. [13], при аутопсии пациентов с РА системный васкулит с вовлечением внутренних органов встречался в 36 из 161 случаев, что составляет 22,4%, при этом поражение почек отмечено у половины пациентов, то есть у 18 из 36. У одного из них причиной смерти явился васкулит, осложнившийся тромбозом одной из почечных артерий, инфарктом почки и острой почечной недостаточностью. То, что васкулит внутренних органов, в том числе и почечных сосудов, прижизненно диагностируется редко - у 0,1 - 0,2% больных, по-видимому, обусловлено наличием в большинстве случаев скудной клинической симптоматики и неспецифичностью симптомов. У пациентов с ревматоидным васкулитом почечных сосудов чаще выявляется небольшое транзиторное снижение почечной функции вместе с проходящей гематурией, говорящей о локальном воспалении, а снижая почечная недостаточность наблюдается редко [8,12]. Решающее значение для диагностики имеет исследование почечного биоптата, но биопсия почки ввиду дороговизны и возможности тяжелых осложнений не показана при минимальном мочевого синдроме. Voergs M. сообщает о неоднородном, очаговом поражении сосудов при РА, что может приводить при биопсии почки к захвату неповрежденного участка почечной ткани, поэтому частота васкулита почечных сосудов при РА, обнаруженная при аутопсии, гораздо выше диагностируемой прижизненно по данным биопсии почки [15].

При РА могут поражаться сосуды любого калибра, но наиболее часто обнаруживается воспаление средних и мелких артерий по типу панартериита. В стенках сосудов при ревматоидном васкулите обнаруживают депозиты Ig G, Ig M и C₃, что свидетельствует об иммуннокомплексной природе васкулита. На это же указывают снижение уровня C₃, C₄ и активация C₃ в сыворотке крови, высокий уровень РФ, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и криоглобулинов в крови [8,13]. При РА имеется связь между уровнем ЦИК, активностью суставного процесса и развитием васкулита. При наличии системных проявлений уровень ЦИК значительно выше, чем при суставной форме, независимо от активности суставного процесса [1,15]. Считают, что иммунные комплексы вызывают ряд цепных реакций, индуцирующих и поддерживающих воспаление при РА, что обуславливает прогрессирующее течение заболевания с присоединением поражения внутренних органов, в том числе и почек [6,12]. При поражении почек у больных РА часто выявляется повышение уровня Ig M и Ig A [6,15]. В-клеточная активация при РА приводит к гиперпродукции различных аутоантител, в том числе антител к нативной и денатурированной ДНК. У больных РА при наличии антител к ДНК достоверно чаще диагностировался системный васкулит с поражением сердца, почек, печени [1,8]. Ревматоидный васкулит ассоциируется с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антиэндотелиальными антителами и повышением уровня фактора фон Виллебранда в сыворотке крови [1,8,23]. Изучена так же ассоциация между высокими уровнями Ат-2 и фактора фон Виллебранда у больных РА с разными формами васкулита. Voergs M. в 1990 г. сообщал об активации ренин-ангиотензиновой системы в виде повышения активности ренина и проренина в плазме крови у больных с тяжелым течением РА. Относя это к косвенным доказательствам васкулита почечных сосудов [15]. Са-морядова О.С. (1991 г.) считает, что артериальная гипертензия при РА является одним из проявлений ревматоидного

васкулита, основываясь на том, что при РА с А Г имеется достоверная связь между уровнем Ат-2 в сыворотке крови и показателями клинической и иммунологической активности РА - повышением СОЭ и титров РФ. Подтверждением этого, по её мнению, является определённый антигипертензивный эффект иммуносупрессивного препарата циклофосамида [9]. Все эти данные могут свидетельствовать о более высокой частоте васкулита почечных сосудов при РА, чем это принято считать традиционно.

При наличии мочевого синдрома - протеинурии и/или гематурии - у больных РА часто выявляются гломерулонефриты: по данным биопсии почки - до 67% от общего числа нефропатий [11,12,15].

Патогенез гломерулонефритов при РА является иммунным и практически всегда - иммунокомплексным [1,6,11]. В настоящее время механизм иммунокомплексного повреждения почек достаточно хорошо изучен. Попадающие в ток плазмы в почки ЦИК в физиологических условиях либо удаляются с мочой, либо попадают в мезангий, где фагоцитируются мезангиальными макрофагами, а также растворяются за счет местной активации комплемента. Избыточному отложению ЦИК в мезангии способствует 3 группы факторов: свойства самих ЦИК - их большой размер и плохая растворимость, зависящая от активации системы комплемента (плохо удаляются ЦИК, содержащие Ig M - из-за их большого размера, и Ig A - из-за слабой активации комплемента); повышенное образование ЦИК вследствие, например, хронического воспаления; и повышение внутриклубочкового давления [10]. При повышении давления в капиллярах клубочка усиливается поступление ЦИК в мезангий. Если ЦИК поступает слишком много, мезангиальные фагоциты не успевают удалять их, и они длительно персистируют в мезангии, образуя агрегаты крупных нерастворимых иммунокомплексных депозитов. Если продолжается иммунное воспаление, в состав иммунных комплексов включаются новые антитела (например, РФ), создавая условия для фиксации и повреждающей активации комплемента и вызывая развитие иммунокомплексного гломерулонефрита [6,11]. Активация системы комплемента играет важную роль в развитии воспаления и иммунного ответа, активации фагоцитов и синтезе цитокинов. К провоспалительным цитокинам относят прежде всего интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [11,12]. Отмечено, что при РА увеличение уровня растворимых форм рецепторов ФНО-α и ИЛ-6 коррелирует с воспалительной активностью заболевания: его лабораторными показателями (величиной СОЭ и концентрацией С-реактивного белка) и клиническими параметрами сустава ного воспаления (выраженность боли, длительность утренней скованности) [12]. Склерозирующим действием обладают тромбоцитарный фактор роста (тц-ФР) и трансформирующий фактор роста (ТФР). Фиброгенные свойства ТФР были продемонстрированы в экспериментах, когда повторные инъекции цитокина мышь вызывали тяжелый почечный и печеночный фиброз [20]. Обнаружено также, что Ат-2 индуцирует экспрессию тц-ФР и ТФР в гладкомышечных и мезангиальных клетках, и этот эффект значительно подавляется введением и-АПФ [24].

Чаще всего при РА обнаруживается мезангиопрولیферативный (34%) и мембранозный (31%) гломерулонефриты, гораздо реже - гломерулонефрит с минимальными изменениями (11%) и мембранопрولیферативный (7%) [18]. По данным Helin H.J. и соавторов (1995 г.), у пациентов с изолированной протеинурией одинаково часто выявлялся мезангиопрولیферативный и мембранозный гломерулонефрит. У пациентов с гематурией в два раза чаще обнаруживали мезангиопрولیферативный гломерулонефрит [12].

Мезангиопрولیферативный гломерулонефрит является наиболее характерным и проявлением самого РА. В 2/3 случаев он развивается с началом РА, до назначения какой-либо терапии [11,18]. При световой микроскопии мезангиопрولیферативному гломерулонефриту соответствует гиперклеточность мезангии, при иммунофлуоресценции в мезангии выявляют гранулы депозитов, содержащие Ig G, A и M и комплемент C, [11,18]. Клинически мезангиопрولیферативный гломерулонефрит, как правило, сочетается с высокой активностью РА, повышением в крови уровня Ig M и IgA, которые могут входить в состав иммунных депозитов. Мочевой синдром в течение нескольких лет может быть транзиторным или стойким, в зависимости от тяжести заболевания. При прогрессировании гломерулонефрита присоединяется А Г. Исходом заболевания является нефросклероз с развитием ХПН [1,6,11].

При анализе связи почечной патологии с лечением РА установлено, что гломерулонефрит с минимальными изменениями обычно является осложнением терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), появляясь чаще через 2 - 6 недель от начала лечения. При электронной микроскопии обнаруживают слияние между собой коротких отростков подцитов. В некоторых случаях имеются мононуклеарная инфильтрация и значительный отёк интерстиция. дистрофия клеток эпителия почечных канальцев, что позволяет говорить о сочетании гломерулонефрита с минимальными изменениями с острым интерстициальным нефритом [10,18,22]. Клинически наблюдается изолированная протеинурия - умеренная или массивная с развитием нефротического синдрома, иногда требующая применения глюкокортикостероидов (ГКС) [10,22]. Мембранозный гломерулонефрит в 2/3 случаев также чётко связан с лечением препаратами золота или Д-пеницилламином, или реже с НПВП [10,15,18]. В 1/3 случаев мембранозная нефропатия не имеет отношения к терапии, поскольку изменения в анализах мочи появились до того, как назначалось какое-либо лечение. В этом случае её можно рассматривать как проявление ревматоидного процесса [11,18]. Морфологические изменения при мембранозной нефропатии включают иммунные депозиты,

рас положенные подэпителиально и утолщение базальной мембраны, выявляемое в поздней стадии. Клинически наблюдается появление изолированной протеинурии или в сочетании с гематурией, нефротический синдром обычно наблюдается при лекарственной этиологии мембранозного гломерулонефрита [11]. Крайне редко встречаются при РА гломерулонефриты с быстропрогрессирующим течением. Harper L. с соавторами (1995 г.) сообщает о 10 пациентах РА с фокально-сегментарным некротизирующим гломерулонефритом. У половины из них имелись признаки экстраренального васкулита и обнаруживались ANCA; у 9 развилась терминальная ХИН в короткие сроки, несмотря на агрессивную терапию с применением ГКС и цитостатиков (ЦС) [16]. Однако даже в этих случаях в сыноворотке крови не обнаруживались антитела к базальной мембране клубочков, что позволяет сделать вывод об иммунокомплексной природе и этих тяжелых вариантов нефритов.

Лекарственная нефропатия часто возникает при лечении РА солями золота или Д-пенициллинамином [1,10,12]. «Золотая нефропатия» развивается не только при парентеральном, но и при пероральном лечении препаратами золота у 2 - 10% пациентов, проявляясь протеинурией. У 1 - 2% развивается тяжелый нефротический синдром [10,11,12]. Гистологические изменения включают различные морфологические варианты гломерулонефрита. Чаще всего обнаруживается мембранозный, реже - гломерулонефрит с минимальными изменениями и мембрано-пролиферативный. «Золотой нефрит» отличается благоприятным естественным течением с полной нормализацией анализов мочи в среднем через 11 месяцев после отмены препарата [10,11]. Терапия солями золота реже может вызывать и другие типы поражения почек: канальцевые дисфункции, острый интерстициальный нефрит с ОПН, васкулит почечных сосудов [10].

При лечении Д-пенициллинамином протеинурия обнаруживается у 9% больных РА, обычно через 6 месяцев от начала терапии, когда концентрация препарата в крови становится максимальной. У 10% из них развивается нефротический синдром [10,15]. Морфологически выявляется классический иммунокомплексный мембранозный гломерулонефрит. Механизм повреждения почек предположительно связан с накоплением лекарства в проксимальных и дистальных канальцах, повреждением эпителия и высвобождением аутоантигена щеточной каемки. Это запускает процесс образования иммунных комплексов, фиксирующихся на базальной мембране подэпителиально и приводит к развитию мембранозного гломерулонефрита. Данная гипотеза была экспериментально подтверждена на крысах [11]. Установлена связь между серопозитивностью, повышением уровня Ig M и Ig A и тяжестью почечной патологии при РА. Считается, что частое присутствие иммунных депозитов в почках, обнаруживаемое вообще при РА, чрезвычайно способствует развитию лекарственных поражений, в том числе и при терапии Д-пенициллинамином. Это объясняет тот факт, что нефропатия гораздо более часто развивается при лечении Д-пенициллинамином у больных РА, чем у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, хотя последние получают данную терапию пожизненно [11].

Вторичный амилоидоз почек является грозным осложнением РА и одной из главных причин развития почечной недостаточности и смерти у больных РА. У больных ювенильным РА вторичный амилоидоз почек является причиной смерти в 30% случаев, и обнаруживается на аутопсии в 40% [1,6,15]. У взрослых больных РА прижизненно амилоидоз почек диагностируют в 2 - 23%. посмертно амилоидоз обнаруживают у 10 - 25% болевших РА [1,13,15]. Во многих странах РА находится на первом месте в ряду причин вторичного амилоидоза, поскольку до 56% пациентов с амилоидозом страдают РА [15].

Многочисленные авторы отмечают, что важнейшим фактором развития амилоидоза является постоянно сохраняющаяся активность РА [1,6,12,14]. При воспалении резко возрастает синтез клетками разных типов (гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами) альфа-глобулина SAA - острофазового белка, по функциональным свойствам близкого С-реактивному белку. Цитокины, продуцируемые активированными моноцитами-макрофагами, вызывают экспрессию острофазового белка SAA, а также экспрессию протеолитических ферментов, в норме расщепляющих этот белок. Считают, что образование растворимого АА-белка осуществляется в результате неполного расщепления SAA протеазами, связанными с мембраной моноцитов-макрофагов. Полимеризация растворимого АА-белка в амилоидные фибриллы происходит также на поверхности макрофагов механизмом перекрестного связывания полипептидов при участии мембранных ферментов. Возможно, имеется генетическая предрасположенность к образованию амилоидных фибрилл, поскольку в последние годы получены доказательства существования у человека нескольких молекулярных форм SAA. В составе амилоидных фибрилл обнаружены фрагменты лишь пяти из них, чем, по-видимому, и объясняется развитие амилоидоза только у части больных РА [12].

Процессу преципитации амилоидных белков в тканях способствуют местные факторы: pH, электрический заряд, гидратационное напряжение клеточных мембран [12]. Характер отложения амилоида в почках может быть гломерулярным и васкулярным - с преимущественным отложением амилоида в клубочках или в стенках крупных сосудов, строме пирамид и капсуле почки. В клубочках амилоид откладывается сначала в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. При этом степень протеинурии зависит не от массивности отложения амилоида в клубочках, а от степени деструкции ножек и самих тел клеток подоцитов [1,6,12].

Протеинурия выявляется в 100% случаев амилоидоза при РА, причем в 70% - массивная протеинурия (более 3,5 г/сутки) с последующим развитием нефротического синдрома [1,6]. Так же выявляются гиалиновые и восковидные цилиндры; иногда возникают тубулярные дисфункции вследствие массивного отложения амилонидных масс в интерстиции [12]. Гематурия нехарактерна. АГ наблюдается в 11 - 20% случаев в начале заболевания, в отсутствие поражения надпочечников, и не коррелирует с массивностью отложения амилоида в сосудах [9]. Вторичный амилоидоз всегда носит системный характер, поражая наряду с почками желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку, сердце, надпочечники, поджелудочную железу. Прогноз при вторичном амилоидозе крайне неблагоприятен, средняя продолжительность жизни больных составляет 1-3 года [1,6]. Причинами смерти являются не только терминальная ХПН, но и осложнения нефротического синдрома (гиповолемия, тяжелые инфекции), а также сердечная недостаточность и поражение других органов и систем [1, 12].

Диагноз амилоидоза ставится на основании гистологического исследования биоптатов подслизистого слоя прямой кишки или желудка (достоверность исследования - 70-85%), или биоптата почки (достоверность 95 - 100%) [1,6,18]. Биопсийный материал исследуют различными методами. Основными в клинике остаются окрашенные методы с конго-красным, гиаинт-виолетом, йод-грюн. В последние годы предложено использовать моноклональные антитела к фибриллярному белку амилоида. Для диагностики и контроля динамики тканевых отложений амилоида в процессе лечения за рубежом в настоящее время используется метод скинтиграфии с меченым J^m сывороточным Р-компонентом, который в организме обратимо связывается с амилонидными депозитами и может быть количественно оценен на серии скинтиграмм [12].

В настоящее время исследуется значение активного лечения РА, направленного на снижение уровня сывороточных предшественников амилоида. Установлено, что при лечении РА более года цитостатиками (циклофосфаном, хлорамбуцилом и, возможно, метотрексатом), амилоидоз возникает значительно реже, а при уже развившемся амилоидозе наблюдается уменьшение его клинических проявлений и значительное продление жизни пациентов [14].

При употреблении НПВП у больных РА могут развиваться самые разные виды почечной патологии: острый канальцевый некроз с ОПН, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом (анальгетическая нефропатия), лекарственный гломерулонефрит [2,10,22].

Острые поражения почек, возникающие при приеме НПВП, связаны с их влиянием на почечную гемодинамику. Функция почек во многом зависит от выработки локальных почечных простагландинов (ПГ), которые синтезируются из арахидоновой кислоты с помощью двух изоферментов циклооксигеназы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 отвечает за выработку ПГ, регулирующих физиологическую активность клеток. ЦОГ-2 принимает участие в синтезе провоспалительных ПГ. Большинство НПВП подавляют активность и ЦОГ-1, с чем связана их потенциальная нефротоксичность [2,10,22].

В эксперименте Елисевицким Ю.М. в 1995 г. показано, что при длительном введении индометацина кроликам развивается воспалительная реакция интерстиция и дистрофические изменения канальцев, доказанные морфологически [4]. Другие авторы сообщают об ухудшении фильтративной функции у больных РА на фоне приема НПВП в виде снижения СКФ и уменьшения реабсорбции натрия [2,10,12,22]. Так, в наблюдении Андросовой С.О. с соавторами в 1983 г. при лечении индометацином 310 больных у 20% пациентов было выявлено снижение СКФ (до лечения СКФ составляла в среднем 90 мл/мин., в период лечения - 52 мл/мин.), что сопровождалось повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови [10]. В отдельных случаях гемодинамические нарушения выражены резко и приводят к острому канальцевому некрозу с ОПН. Это может произойти при передозировке НПВП при их сочетании с приемом алкоголя, и у пожилых людей [22].

Острый интерстициальный нефрит при лечении НПВП (в основном, индометацином и ибупрофеном) развивается примерно у 1 - 2 из 10 000 человек [10]. Особенности этой патологии являются более частое развитие у женщин и пожилых людей, редкость системных аллергических реакций, а также возможность появления массивной протеинурии с формированием нефротического синдрома, что требует назначения ГКС. Морфологически при этом в почках нередко выявляется сочетание острого интерстициального нефрита с минимальными изменениями клубочков [11,22].

Хронический интерстициальный нефрит на фоне многолетнего приема НПВП (анальгетическая нефропатия) обнаруживается у 10-30% пациентов с РА и характеризуется прогрессирующим течением с частым присоединением сосочкового некроза и постепенным развитием ХПН [2,6,10,12]. Наиболее нефротоксичными считают смеси анальгетиков, особенно включающие фенацетин, однако в настоящее время признано, что поражение почек может развиваться на фоне длительного приема любого анальгетика или НПВП [10,22]. Длительность приема анальгетиков или НПВП до развития анальгетической нефропатии составляет более 5 лет, а суммарные дозы препаратов - выше 1 кг. [10]. Патологические изменения в почках обусловлены прямым токсическим действием НПВП на эпителий канальцев и интерстициальную ткань, подавлением выработки локально-почечных ПГ, развитием интерстициального фиброза. При морфологическом исследовании у больных анальгетической нефропатией обнаруживают дистрофию и атрофию эпителия почечных канальцев, фиброз интерстиция, а

также склероз капилляров слизистой оболочки мочевых путей (у 80-90% больных), сосочковый некроз (у 15-40% больных). Реже выявляются признаки вторичного фокально-сегментарного гломеруло-склероза [10.22].

Ранним признаком АН является снижение от носительной плотности мочи, обнаруживаемое у 100% больных. У 25% отмечается нарушение ацидификации (стойкая щелочная реакция мочи), у 10% - развитие явного канальцевого ацидоза: мышечная слабость, судороги, кальцификация мозгового слоя почек, остеопороз [10]. Больных может беспокоить жажда, полиурия, никтурия. Мочевой синдром скудный, представлен микрогематурией, незначительной протеинурией. У 70% больных АН выявляется абактериальная лейкоцитурия, у некоторых развивается рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Увеличение гематурии, эпизоды макрогематурии с почечной коликой могут быть вызваны сосочковым некрозом и сопровождаться повышением азотемии с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, атаками пиелонефрита. Обструкция мочеточника, осложненная инфекцией, может привести к пиелонефриту и сепсису. У большинства больных сосочковый некроз протекает бессимптомно, проявляясь лишь умеренным мочевым синдромом. Появление стойкой макрогематурии может свидетельствовать о развитии уроэпителиальной карциномы, которую находят у 2 - 10% больных АН [10]. Увеличение протеинурии до массивной (более 3.5 г/сутки) указывает на тяжелое поражение клубочков - вторичный фокально-сегментарный гломеруло-склероз и является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о возможности скорого (через 1-2 года) развития терминальной ХПН [2,10]. При АН по УЗИ и КТ выявляется уменьшение размеров почек, неровность их контуров, кальцификация сосочков. При цистоскопии часто обнаруживается характерная пигментация треугольника мочевого пузыря, обусловленная микроангиопатией сосудов слизистой оболочки. АН часто сопровождается признаками поражения других органов и систем: патологией желудочно-кишечного тракта (рецидивирующий стоматит, язвы желудка); артериальной гипертензией, иногда злокачественного течения: генерализованным атеросклерозом с возможным развитием стеноза почечных артерий, сосудов головного мозга, ишемической болезни сердца; пигментацией кожных покровов бледно-желтого цвета; бесплодием. У 80-90% больных АН имеются нервно-психические расстройства, которые проявляются головной болью, личностными нарушениями, психозами [10]. Из-за скудности мочевого синдрома АН в 80% случаев диагностируется только при развитии ХПН. Некоторые авторы считают анальгетическую нефропатию самой частой причиной ХПН у больных РА, учитывая частоту приема ими НПВП [10.12].

В последнее время появились НПВП, селективно блокирующие активность ЦОГ-2: мелоксикам и др. Их применение позволило в значительной степени снизить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время проводятся исследования влияния этих препаратов на здоровую и патологически измененную почку. Дюбанова Г.А. с соавтор., 1999 г., сообщают о применении мелоксикама у 90 больных с ревматической патологией, из которых 30 имели различные нефропатии. В процессе лечения только у одного больного с вторичным амилоидозом и ХПН II стадии ухудшилась функция почек. Снижения СКФ у остальных больных не наблюдалось [3]. Однако для подтверждения менее выраженного нефротоксического эффекта селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с обычными НПВП требуется проведение длительных контролируемых испытаний.

Выраженной нефротоксичностью обладает циклоспорин А (сандиммун), в последнее время все шире используемый при РА. К механизмам хронической нефротоксичности циклоспорина относятся: сужение приносящей артериолы клубочка и снижение СКФ, индукция NO-зависимого апоптоза клеток тубулярного эпителия и интерстициального фиброза, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста и прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и рецепторы тромбоцитов [10,12]. Сандиммуновая нефропатия чаще манифестирует на 2-4 году лечения, характеризуется развивающимся интерстициальным фиброзом, артериальной гипертензией и медленно прогрессирующей почечной недостаточностью. При использовании высоких доз сандиммуна (10 мг/кг веса в сутки и более) развивается облитерирующая артериолопатия с гломерулопатией по типу фокально-сегментарного гломеруло-склероза и гемолитико-уремический синдром, отличающиеся злокачественной АГ, высокой протеинурией и быстрыми темпами прогрессирования почечной недостаточности. Однако даже при использовании малых и средних доз сандиммуна (менее 5 мг/кг веса в сутки) в 13-19% случаев развивается протеинурия и в 11% - АГ [10]. С учетом высокой нефротоксичности циклоспорина при лечении им больных РА предлагается ежемесячный контроль уровня креатинина в сыворотке крови и при его повышении на 30% и более - снижение дозы или отмена препарата. Предлагается также использовать с нефропротективной целью блокаторы Са-каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин), которые устраняют почечную вазоконстрикцию, вызванную циклоспорином [10,12]. Патологический мочевой синдром часто встречается при РА и часто вызывает значительные трудности при его интерпретации. Это при использовании в литературе термина «ревматоидная нефропатия», которое подразумевает и проявления РА, и побочные эффекты его терапии, а также сочетания этих поражений у одного больного [12,15].

Патофизиологическим признаком, объединяющим столь разные нефропатии, является постепенное снижение фильтрационной функции почек [20,24]. В настоящее время большую роль в прогрессировании

различных нефропатий от водят гемодинамическим механизмам, реализу ющимся за счет повышения давления в капиллярах клубочка и развития гиперфилтрации в каждом нефроне. Гемодинамические механизмы прогрессирования нефропатий были раскрыты и теоретически обоснованы в целом ряде экспериментальных и клинических работ, начало которым положили микропункционные исследования Hostetter с соавторами в 1981 г. и Brenner с соавторами в 1982 г. [17]. По современным представлениям, главным пусковым моментом в возникновении нарушении внутрпочечной гемодинамики (ВПГД) является патологическая активация РАС в ответ на иммуновоспалительное повреждение почек и/или их ишемию, которая сопровождается резким повышением концентрации АТ-2 в крови и, особенно, в ткани почек [19,20,24]. АТ-2, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает спазм выносящей артериолы клубочка, поскольку в ней расположено наибольшее количество рецепторов к ангиотензину. Сужение выносящей артериолы и приводит к повышению давления в капиллярах клубочка. АТ-2 обладает также мощным пролиферативным действием, индуцируя синтез таких факторов роста, как ТФР, тц-ФР и основной фактор роста фибробластов. В эксперименте у крыс во вторые инфузии АТ-2 вызывали развитие интерстициального фиброза и отложение в мезангии коллагена 4 типа [19,24]. Каскад патологических изменений, развивающихся при нарушении ВПГД, в конечном итоге приводит к прогрессированию гломерулосклероза, интерстициального фиброза и нефроангиосклероза, стремясь к одному исходу - ХПН.

В последние годы активно изучаются вазоактивные гормоны эндотелия - эндотелин и оксид азота (NO) и их роль в прогрессировании нефропатий [5.12.20.21]. В почках эндотелин и NO продуцируются эндотелиальными клетками клубочков и воздействуют на ВПГД, причем эффекты их противоположны. В противоположность эндотелину, активация синтеза NO расширяет почечные сосуды [12,21]. Повышение синтеза NO в тканях, наблюдающееся при воспалительных заболеваниях, призвано осуществлять защитное действие, поскольку оказывает вазодилатирующий эффект, улучшает кровоснабжение воспаленной ткани, препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов, экспрессирует синтез белков анти-оксидантной защиты, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, белков ионных каналов. Так же повышенный синтез NO приводит к супрессии Т-клеточной пролиферации, подавлению продукции цитокинов, особенно - ИЛ-6 [5,21]. Однако избыток NO в условиях хронического воспаления может оказывать повреждающее действие на ткани, проявляя цитотоксический и провоспалительный эффект [12,21]. Показано, что у больных РА концентрация нитритов в сыворотке крови и синовиальной жидкости повышена, с другой стороны, повышено и содержание продуктов окисления NO - пероксинитрита и 3-нитротирозина [21].

Для изучения частоты и характера поражений почек при РА нами обследовано 757 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Кировской областной клинической больницы в период с 1995 по 2002 гг. Частота выявленного патологического мочевого синдрома составила 59,7% (452 больных), что соответствует литературным данным [1.6,12]. В исследование включались больные только с сохранной функцией почек. Следует отметить, что у больных с легкими формами РА изменения в анализах мочи отсутствовали.

Частота гломерулонефрита среди других нефропатий в нашем исследовании составила 31%. Мочевой синдром был представлен в основном незначительной протеинурией и/или микрогематурией, только у одной больной развился нефротический синдром, который имел лекарственную этиологию: он возник на фоне приема купренила. У остальных больных такой четкой связи с лекарственной терапией выявить не удалось. Больные, у которых патология почек определялась нами как гломерулонефрит, имели самый молодой возраст ($42,4 \pm 9,8$ лет) и наименьшую длительность РА ($3,9 \pm 4,0$ лет). У нескольких больных нефропатия появилась на первом году РА. Большинство имели быстро прогрессирующее течение и тяжелые формы РА со II - III степенью активности. Все больные кроме гломерулонефрита имели другие системные проявления иммунного воспаления, такие как ревматоидные узелки, эписклерит, лимфаденопатия, кожный васкулит, лихорадка. У 67% больных с гломерулонефритом выявлена АГ, причём у большинства из них повышение АД зафиксировано в дебюте РА до начала терапии. Из лабораторных данных следует отметить в первую очередь высокий уровень РФ в сыворотке крови, - почти в 3 раза выше, чем у больных с другими нефропатиями, а также наиболее высокий уровень ЦИК и повышение уровня Ig G и IgA в сыворотке крови. Это свидетельствует о высокой активности и тяжести иммунопатологических реакций в данной группе больных, следствием которых могло явиться развитие гломерулонефрита.

Частота амилоидоза в нашем исследовании среди других нефропатий составила 18%. Все больные имели нефротический синдром.

Группа с хроническим интерстициальным нефритом (ХИН) оказалась наиболее многочисленной и составила почти треть (31%) среди обследованных нами больных РА и половину (51%) всех вариантов нефропатий, что согласуется с данными других авторов [12, 22]. Обращало на себя внимание снижение концентрационной функции почек: низкий удельный вес мочи, склонность к полиурии, никтурии; мочевого осадка скудный. Длительность РА у всех больных с ХИН была значительной: от 8 до 26 лет (в среднем $12,8 \pm 5,0$), во всех случаях имелась средняя тяжесть и медленно прогрессирующее течение РА. Длительность регулярного приема НИ ВС равнялась стажу РА, у 1/3 больных НИ ВС являлись

единственным средством лечения, что является подтверждением лекарственной этиологии ХИН. Экстраартикулярные проявления обнаружены у 65% больных. Чаще всего это была анемия, которая, как известно, может быть вызвана или усугублена систематическим приёмом анальгетиков и входит в число критериев анальгетической нефропатии. АГ также является одним из критериев анальгетической нефропатии, поскольку связана с подавлением выработки почечных простагландинов и в нашем исследовании она наблюдалась у 75% больных, гораздо чаще, чем при других видах нефропатий. Кроме анемии выявлялись похудание, амиотрофии, полинейропатия.

При исследовании ВПГД нами установлено, что нарушение ВПГД (выявляемое по отсутствию почечного функционального резерва) у больных РА встречается с высокой частотой: у 33 из 75 обследованных пациентов, что составляет 44%. Интересно, что частота выявления нарушений ВПГД коррелировала с тяжестью, воспалительной и иммунологической активностью РА, наличием системной АГ; но не зависела от характера нефропатии. По нашему мнению, это свидетельствует о значительной роли гемодинамических нарушений в развитии и прогрессировании нефропатий при РА, а также открывает новые возможности для их профилактики и лечения.

Для изучения роли NO в развитии и прогрессировании патологии почек при РА мы исследовали содержание метаболитов NO в сыворотке крови и моче больных в зависимости от наличия нефропатии, состояния ВПГД и других факторов. Наиболее высокий уровень метаболитов NO в сыворотке крови и моче соответствовал тяжести и степени активности ревматоидного процесса. Закономерным является низкий уровень нитритов в крови и моче больных РА при наличии системной АГ. При сравнении групп больных РА с нормальной и нарушенной ВПГД оказались различными соотношения между уровнем нитритов в крови и их экскрецией с мочой: если в группе больных с нормальной ВПГД это соотношение было около 1, то у больных РА с нарушенной гемодинамикой уровень нитритов в крови превышал их экскрецию с мочой, и это соотношение составило 0,6. Нарушение ВПГД коррелировало с наибольшей тяжестью и степенью активности ревматоидного процесса. Возможно, имеющаяся при высокой активности РА патологическая активация PAC и повышение синтеза АТ-2 и является непосредственной причиной повышения внутриклубочкового давления, а отражением внутриклубочковой гипертензии является снижение выделения стабильных метаболитов NO с мочой, которое, возможно, указывает также на наличие склеротических процессов в сосудах клубочков. В этом случае представляется интересным проследить эффект от включения в терапию больных РА с нефропатиями и нарушением ВПГД препаратов, снижающих давление в капиллярах клубочка - и-АПФ.

Заключение

Выявленная в нашем исследовании высокая частота нефропатий у больных РА совпадает с данными других авторов. Больные РА с гломерулонефритами, патогенез которых при РА является иммунокомплексным, имели достоверно более высокие показатели активности иммунного воспаления (титры ЦИК, РФ, уровень IgA и G), чем больные РА с другими нефропатиями.

54% составили лекарственные нефропатии, в основном представленные АН; в одном случае имелся лекарственный иммунокомплексный гломерулонефрит. Отсутствие ПФР, часто обнаруживаемое у больных РА в нашем исследовании, не зависело от характера нефропатии, но достоверно коррелировало с тяжестью, воспалительной и иммунной активностью РА и наличием АГ. У больных РА с нарушением ВПГД (отсутствием ПФР) наблюдали высокий уровень стабильных метаболитов NO в крови, отражающий тяжесть и активность ревматоидного процесса, и относительное снижение экскреции нитритов с мочой, возможно вследствие наличия склеротических процессов в почечной паренхиме.

Литература

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит // В кн.: Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. - М.: Медицина, 1997. - С. 257-295.
2. Дворкин Е.Б. О влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на состояние фильтрационной функции почек больных ревматоидным артритом. Дис. канд. мед. наук. М. 1993.
3. Дюбанова Р. А., Тое Н. Д., Мовчан Е. А. и др. Применение селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама у больных с высоким риском развития осложнений // Тезисы докладов II съезда нефрологов России. М., 18-22 окт. 1999. - С. 77.
4. Елисевский Ю.М. Кровообращение в почках при интерстициальных нефропатиях. Дис. доктора мед. наук. М.-1995.-С.18-21.
5. Кирпикова М.Н., Бобков В.А., Томилова И.К. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов у больных ревматоидным артритом // Тезисы докладов всероссийской конференции ревматологов. М., 2000. - С. 56.
6. 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.
7. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. архив. 1992. - № 6. - С. 10-15.
8. 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.
9. Саморядова О.С., Жарова Е.А., Маеенко В.П. и др. Система ренин-ангиотензин-альдостерон и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. - 1991. - № 2. - С. 69-71.
10. Тареева И.Е., Николаев А.Ю., Андросова С.О. Лекарственные поражения почек // В кн.: Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000. - С. 372-382.
11. Aclu D., Berisa P., Howie A.J. et al. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis // Brit. J. Rheum. - 1993,- Vol.32.- P.

1008-1011.

12. 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.

13. Bely M. Systemic vasculitis in rheumatoid arthritis: the frequency, severity and stages of vasculitis in various organs - a retrospective clinicopathologic study of 161 autopsy patients // Annual Congress of Rheumatology. 2002 EULAR

14. Bcrglum K, Thyse//, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA- amyloidosis; a 10-21 years followup of 16 patients with alkylating cytostatics II J. Rheumatol. - 1993. Vol.20 (Suppl.12). - P.2051-2057.

15. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis II Arthr. Rheum. - 1990. - Vol.20. - P.57-68.

16. Harper L., Cockwell P., Howie A S. et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis // Q. J. Med. - 1997. - Vol.90. - P.125 (Up To Date 2000. Vol.8.).

17. Hosteller T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Am. J. Med. - 1982. - Vol.72. - P.375-380.

18. 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.

19. Ofstad J., Horvei G., Kvam P.I. et al. Glomerular hemodynamics in progressive renal disease // Kidney Int. -1992. - Vol.41 (Suppl.36). -P. 8-14.

20. Remuzzi D., Bertani T. The Patophysiology of Nephropatia progression // The New England J.of Med. -1998. -Vol.339. -№ 20. -P.78-85.

21. Stefanovic-Racic M., Evans C.H. Nitric oxide and Arthritis // Arthritis and Rheumatism/ -1993. - Vol.36. - № 8. - P. 1036-1049.

22. Stoves J., Rosenberg K., Hamden P. et al. Renal disease and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Nephrol. Dial. Transplant. -1998. - Vol.13. - P.227- 228.

23. Voskuyl A.E., Zwindermann A.M., Westedt M.L. et al. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. - 1996.- Vol.39. - P266-271.

24. Wolf G. Angiotensin-II: a pivotal factor in the progression of renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. -1999. - Vol.14 (Suppl.1). -P.42-44.

Summary

MECHANISMS OF KIDNEYS IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: REVIEW OF SCIENTIFIC LITERATURE AND PERSONAL FINDINGS.

G.A. Postnikova

Kirov State Medical Academy, Department of Hospital Therapy

The article analyzes diverse findings from scientific literature on frequency and types of kidney impairments in patients with rheumatoid arthritis (RA). Mechanisms of the development of nephropathies in patients with RA, as well as methods of diagnosis and treatment perspectives are considered.

The data and findings of the authors' investigations show high frequency of nephropathies in RA patients. The author evaluate the role of immune mechanism and toxic effects of medications in the development of the disease. Attention is drawn to the role of intra-renal hemodynamics and stable metabolites NO in progression of nephropathies in patients with RA.