

Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите

Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Т.В. Андросова, Е.Н. Попова, Д.В. Гурова, П.И. Новиков, Л.Ю. Милованова, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Исследования последних лет продемонстрировали высокий риск поражения почек и ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом (РА), что в целом определяет прогноз этих пациентов. Однако частота хронической болезни почек (ХБП) при РА в российской когорте больных точно не установлена.

Цель. Установить частоту, а также оценить морфологические варианты и факторы риска поражения почек у больных РА.

Материалы и методы. Обследованы 180 больных РА, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева за период с 2014 по 2019 г. Оценивали следующие показатели: возраст, пол, длительность заболевания, наличие внесуставных проявлений, а также клинико-лабораторные показатели активности заболевания, включая СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), уровень ревматоидного фактора и индекс активности DAS28-СОЭ. Из общепопуляционных факторов риска ХБП оценивали индекс массы тела, наличие и степень артериальной гипертензии (АГ), показатели липидного и углеводного обмена.

Результаты. Частота ХБП у больных РА составила 19,7%. Факторами риска развития ХБП III стадии и выше у больных РА являлись возраст, наличие и тяжесть АГ, нарушение липидного обмена, а также высокие показатели активности болезни – СОЭ, СРБ, индекса DAS28-СОЭ и длительность РА, в многофакторном регрессионном анализе независимое влияние имели длительность РА, возраст, АГ и гиперхолестеринемия. Среди морфологических вариантов поражения почек наиболее часто встречался амилоидоз (50,0%), который ассоциирован с большей длительностью заболевания и повышенным уровнем СРБ. ХГН выявлялся в 30,4% случаев, при этом преобладали мезангиальные формы гломерулонефрита. Тубулоинтерстициальный нефрит определялся в 19,6% случаев. У 31 (36,0%) из 86 больных выявлено изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.

Заключение. Факторы риска ХБП у больных РА помимо общепопуляционных факторов – активность и длительность заболевания. Наиболее частой формой поражения почек является амилоидоз, который в отличие от хронического гломерулонефрита ассоциирован с персистирующим высоким уровнем белков воспаления и большей длительностью заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение почек, хроническая болезнь почек, генно-инженерные препараты.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000604

Clinicopatological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis

N.V. Chebotareva, S.V. Gulyaev, T.V. Androsova, E.N. Popova, D.V. Gurova, P.I. Novikov, L.Yu. Milovanova, S.V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Recent studies have shown a high risk of chronic kidney disease and associated cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis (RA), which determines the prognosis. However, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in RA has not been established in the Russians.

Aim. Study was to examine the prevalence, risk factors and histological variants of CKD in RA.

Materials and methods. 180 patients with rheumatoid arthritis were observed in the Tareev clinic of nephrology, for the period from 2014 to 2019 years. Age, gender, duration of RA, drug therapy, ESR, CRP, DAS28, renal function, proteinuria, histological variants were analyzed. Of the common population risk factors for CKD arterial hypertension, weight index, serum lipids and glucose levels were also assessed.

Results. The prevalence of CKD in RA was 19.7%. Age, presence and stage of arterial hypertension, an increase in body mass index, as well as high rates of disease activity – ESR, CRP, DAS28 score and duration of RA were risk factors of CKD in RA. Age, duration of the disease, stage of AH and hypercholesterolemia were risk factors in multifactorial regression analysis. Amyloidosis was the most common histologic pattern (50.0%), followed by chronic glomerulonephritis (30.4%) and tubulo-interstitial nephritis (19.6%). Among chronic glomerulonephritis mesangial glomerulonephritis was the most frequent. Renal amyloidosis was associated with a duration of RA, presence of systemic symptoms and CRP level. An isolated decrease in GFR of less than 60 ml/min was detected in 31 (36.0%) out of 86 patients.

Conclusion. The risk factors for CKD in patients with RA are activity and duration of the disease. In addition to common population factors. Amyloidosis was the most common histologic pattern associated with duration of RA and inflammatory proteins levels.

Keywords: rheumatoid arthritis, kidney damage, chronic kidney disease, biological therapy.

For citation: Chebotareva N.V., Gulyaev S.V., Androsova T.V., et al. Clinicopatological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000604

АГ – артериальная гипертензия
ГН – гломерулонефрит
ОР – относительный риск
РА – ревматоидный артрит
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
Ig – иммуноглобулин

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 [1–3]. Крупные исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали ассоциацию РА с высоким риском хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых осложнений, что связано с повышением смертности в этой категории пациентов [1, 4, 5]. В российской популяции исследования, посвященные этой проблеме, пока немногочисленны [6, 7].

Спектр почечной патологии, лежащей в основе ХБП при РА, достаточно широк. Вторичный амилоидоз долгие годы занимал главную позицию среди вариантов нефропатии у больных РА [8–10]. По данным некоторых исследований, имеется тенденция к изменению структуры поражения почек при РА [11], учитывая применение высокоэффективных схем терапии, в том числе генно-инженерных препаратов, что служит дополнительной предпосылкой для изучения этой категории больных.

Цель исследования – установить частоту поражения почек, а также клинко-морфологические варианты и факторы риска развития вторичной нефропатии у больных РА.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных РА. Для диагностики РА использовались классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria). У всех обследованных больных оценивались следующие показатели: возраст, пол, длительность заболевания, наличие признаков поражения почек, а также любых других внесуставных проявлений болезни (поражение легких, кожи, системы крови и т.д.), серологический вариант заболевания (серопозитивный или серонегативный), а также клинко-лабораторные показатели активности РА, в частности СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин и индекс DAS28-СОЭ. Из общепопуляционных факторов риска ХБП оценивали показатели липидного, углеводного обмена, индекс массы тела, наличие и степень артериальной гипертензии (АГ). Диагноз

Сведения об авторах:

Гуляев Сергей Викторович – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6138-4333

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Попова Елена Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-5164-4621

Гурова Дарья Владимировна – студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-8232-3679

Новиков Павел Игоревич – к.м.н., зав. отд.-нием ревматологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, УКБ №3. ORCID: 0000-0002-5599-0350

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-7273-4640

Таблица 1. Морфологические варианты поражения почек при РА (n=37)

Морфологический вариант поражения почек	Число больных, n
Амилоидоз	23
• Подтвержденный биопсией почки	13
• Подтвержденный биопсией слизистых оболочек	10
ХГН	14
• Мезангиопролиферативный ГН	7
IgA-нефропатия	6
IgMнефропатия	1
• Мембранопролиферативный ГН	2
• Картина минимальных изменений	1
• Мембранозная нефропатия	1
• Нефросклероз в исходе ГН	3

Примечание. Ig – иммуноглобулин.

ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO от 2010 г.:

- 1) выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 мес;
- 2) наличие структурных изменений почек, выявленных при прижизненном морфологическом исследовании органа;
- 3) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение 3 мес и более вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Биопсийный материал ткани почек и слизистой прямой кишки изучен на светооптическом уровне, также проводилось иммунофлуоресцентное исследование. Наличие амилоида в тканях почки и слизистой прямой кишки подтверждали на основании окраски красителем Конго красным с микроскопией в поляризованном свете.

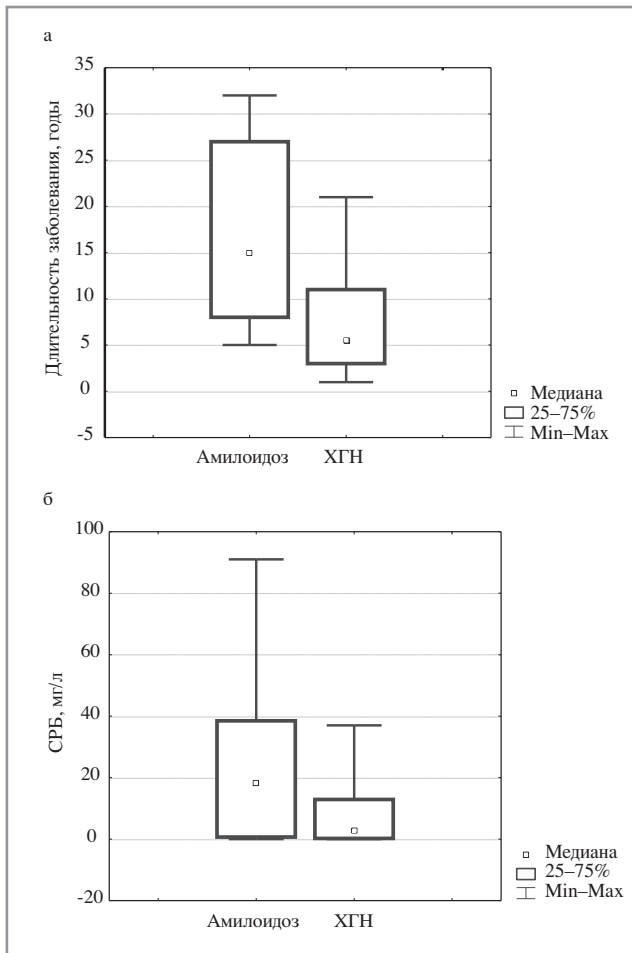
Статистический анализ данных проводили с применением программных пакетов Statistica 10.0 и SPSS 22. Оценивали медиану и интерквартильный размах. При сравнении групп с поражением почек и без него применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями – непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена, а также многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты

Частота ХБП у больных РА составила 19,7% (41 из 208) среди больных, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева в период 2018–2019 гг. Среди 180 лиц, включенных в исследование, 156 (86,7%) женщин и 24 (13,3%) мужчины, соотношение – 7:1. Средний возраст всех пациентов – 58,3 [50,5; 69,5] года. Различные клинко-лабораторные варианты поражения почек отмечались у 86 из 180 пациентов.

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(905)543-42-50; +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560



Длительность РА (а) и показатель СРБ (б) в группах амилоидоза и ХГН.

Согласно критериям KDIGO ХБП I–II стадий отмечена у 25 (29,1%) из 86 пациентов, ХБП III–IV стадии – у 61 (70,9%) из 86.

Для оценки морфологических вариантов поражения почек при РА доступны результаты исследования 27 биоптатов почки и 10 биоптатов слизистой прямой кишки (табл. 1), и у 9 клиническая картина почечного поражения в наибольшей степени соответствовала тубулоинтерстициальному нефриту, следовательно, нозологический вариант поражения почек определен в 46 случаях.

У 23 (50,0%) из 46 пациентов выявлена картина амилоидоза почек (в 13 случаях – по биопсии почки, 10 – по биопсии слизистой прямой кишки). У 14 (30,4%) из 46 больных – хронический гломерулонефрит (ХГН), при этом преобладали пролиферативные формы: мезангиопролиферативный гломерулонефрит (ГН) – у 7 пациентов, мембранопролиферативный ГН – у 2 больных. Картина мембранозной нефропатии и болезни минимальных изменений – по 1 случаю.

У 9 пациентов наблюдалась изолированная протеинурия, а у 31 (36,0%) – изолированное снижение СКФ < 60 мл/мин.

Клинические проявления нефропатии у больных с морфологически доказанным амилоидозом и ХГН значимо не отличались по уровню протеинурии (1,5 [0,6–3,45] г/сут vs 0,71 [0,27–1,46] г/сут; $p > 0,05$), степени снижения рСКФ (61 [32–78] мл/мин vs 55 [37–77] мл/мин; $p > 0,05$), а также тяжести нефротического синдрома (альбумин 32,1 [26,2–39,1] г/л vs 34,5 [28,8–40,9] г/л; $p > 0,05$) в группах пациентов

Таблица 2. Факторы риска ХБП у больных РА (монофакторный анализ)

Показатель	Rs	p
Все больные РА с ХБП (n=86)		
Возраст, лет	0,379	0,0006
Наличие АГ	0,21	0,046
Степень АГ	0,276	0,0199
СРБ	0,43	0,048
Больные РА с ХБП III–IV стадии (n=61)		
Возраст	0,269	0,00028
АГ, степень	0,25	0,00082
Гиперлипидемия	0,2	0,017
Длительность РА, годы	0,32	0,0028
СОЭ	0,35	0,0061
DAS28-СОЭ	0,20	0,05

с амилоидозом почек и ХГН достоверных различий не выявлено, однако в группе пациентов с амилоидозом почек оказались достоверно выше длительность заболевания и уровень СРБ (см. рисунок).

Среди 180 проанализированных пациентов 125 получали базисную терапию метотрексатом или лефлюномидом, 29 – генно-инженерные препараты: ритуксимаб, абатацепт, ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэгол, адалимумаб, ингибиторы интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибитор янус-киназы – тофацитиниб; 26 – различные комбинации кортикостероидов, сульфасалазина и гидроксихлорохина.

Мы не отметили достоверных различий по уровню протеинурии (0 [0–0,68] г/сут vs 0 [0–0,72] г/сут; $p > 0,05$) и рСКФ (74 [59–87] мл/мин vs 59 [47–80] мл/мин; $p > 0,05$) в группах пациентов, получающих лечение биологическими генно-инженерными препаратами и базисную терапию метотрексатом или лефлюномидом соответственно.

Число больных с поражением почек достоверно выше при серопозитивном варианте течения РА – 73 (52,1%) из 140, чем при серонегативном варианте течения – 13 (32,5%) из 40 ($p < 0,05$), а также при РА с системными проявлениями 61 (60,3%) из 101, чем при РА без системных проявлений – 25 (31,6%) из 79 ($p < 0,05$).

Медиана длительности течения РА в группе с поражением почек составила 14 [5–20] лет, в группе без поражения почек – 6 [2,5–11] лет ($p < 0,05$). Мы установили, что более длительное течение РА (более 10 лет) ассоциируется с развитием амилоидоза почек, в то время как ХГН развивался через более короткий срок – в среднем через 5–6 лет от дебюта РА ($p < 0,05$); см. рисунок.

В общей группе больных РА, включая пациентов без поражения почек, отмечена достоверная корреляция рСКФ с возрастом, наличием и степенью АГ, а также уровнем СРБ в сыворотке крови. В группе пациентов с ХБП III–IV стадии достоверная корреляция наблюдалась с возрастом, степенью АГ, нарушением липидного обмена, а также длительностью РА и показателями воспалительной активности заболевания – значениями СОЭ и индекса DAS28-СОЭ (табл. 2). Среди них по результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами риска ХБП у больных РА являлись возраст, длительность РА, степень АГ и гиперхолестеринемия. Для факторов, вошедших в многофакторную модель, рассчитаны величины относительного риска (ОР) с доверительными границами (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска ХБП у больных РА (многофакторный регрессионный анализ)

Фактор риска	B	Std. Error	Beta	t	p	OR	95% доверительный интервал для OR	
							От	До
Constant	-0,271	0,187		-1,452	0,014			
Длительность РА, годы	0,013	0,004	0,254	3,465	0,001	1,52	0,74	2,30
Возраст, лет	0,004	0,003	0,122	1,407	0,161	0,83	0,297	1,357
Холестерин сыворотки, ммоль/л	0,050	0,016	0,226	3,168	0,002	4,981	1,541	8,42
АГ, степень	0,040	0,036	0,094	1,098	0,027	8,55	2,08	15,02

Обсуждение

Частота поражения почек при РА, по данным различных исследований, варьирует от 5 до 50%, однако истинная распространенность ХБП остается неизвестной. В нашем исследовании частота поражения почек у больных РА составила 19,7%, что превышает популяционный уровень, но несколько ниже, чем в других выборках. По данным японских исследователей [3], распространенность ХБП среди пациентов с РА составляет 24,5%, что в 2 раза превышает таковую в общей популяции, при этом у 1/4 при динамическом наблюдении отмечается дальнейшее прогрессирование ХБП. Такая же частота (25,1%) установлена американскими авторами за 20 лет наблюдения больных РА с исходно нормальной СКФ [1].

У части больных поражение почек может протекать субклинически. Как продемонстрировано отечественными авторами [12], появление альбуминурии у пациентов с РА без сопутствующих заболеваний почек отмечено у 76% (из 301) лиц. У 82% больных в моче выявлены маркеры канальцевой дисфункции – α_1 -микроглобулин и фермент щеточной каемки эпителия канальцев γ -глутаматтранспептидаза. Выраженность этих нарушений связана не только с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, но также с активностью РА и наличием системных проявлений. Основная часть больных (44,5%) имели изменения в анализах мочи при сохранной СКФ (I стадия ХБП), а снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечено у 20,3% пациентов. Таким образом, частота поражения почек при РА может быть недооценена при использовании рутинных методов обследования.

Результаты нашего исследования подтверждают в первую очередь важную роль популяционных неиммунных факторов – возраста, АГ и нарушений липидного обмена в развитии ХБП при РА. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [5, 6], свидетельствующих о возможной связи ХБП при РА с более старшим возрастом, АГ, а также нарушениями липидного и углеводного обмена. Кроме того, по нашим данным, наиболее значимым независимым фактором риска являлась длительность заболевания, также отмечено влияние серопозитивности по ревматоидному фактору, наличия других системных проявлений РА, высоких показателей СОЭ, СРБ и индекса DAS28, что указывает на большое значение воспалительной активности РА в развитии ХБП. Важности длительного персистирования хронического воспаления в развитии ХБП при РА в последние годы уделяется большое внимание в мировой литературе [13]. Так, в работе М. Кочи и соавт. [14] повышенный уровень СРБ в течение как минимум 6 мес являлся независимым фактором риска ХБП. В популяционных исследованиях установлено, что высокий уровень маркеров воспаления интерлейкина-6 и ФНО- α также является предиктором ухудшения функции почек при РА [15]. Хроническое воспаление может непосредственно влиять на развитие тубулоинтерсти-

циального фиброза через депозицию СРБ в эндотелии клубочков и тубулярном эпителии [16, 17]. Повышение СРБ у трансгенных мышей вызывает тяжелое воспаление с инфильтрацией тубулоинтерстиция Т-лимфоцитами и макрофагами [18]. Установлено, что повышенный уровень СРБ может быть ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией у больных РА [19], вызывая повреждение афферентных артериол и внутрисклубочковую гипертензию [20]. Так, по данным М. Воерс и соавт. [21], у подавляющего большинства больных РА (у 120 из 132) наблюдался нефросклероз, который авторы связали с АГ, однако наличие корреляции между степенью нефросклероза и длительностью РА позволило предположить, что активность РА может непосредственно влиять на развитие фиброзных изменений в почке.

Диагноз нефропатии при РА чаще всего устанавливается на основании появления протеинурии [22], но может выявляться снижение СКФ в отсутствие протеинурии [23]. Мы также подтвердили высокую частоту изолированного снижения СКФ (36,0%) у больных РА. Снижение СКФ может быть обусловлено длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Так, В. Мёллер и соавт. [24] установили, что нестероидные противовоспалительные препараты являются независимым фактором прогрессирования ХБП и снижения СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [25].

В структуре поражения почек при РА, по нашим данным, лидирующее место продолжает занимать вторичный амилоидоз (у 50,0%). Реже выявлялись ХГН (у 30,4%) и тубулоинтерстициальные поражения почек (у 19,6%). Развитие амилоидоза почек в отличие от других форм поражения ассоциировано с персистирующим повышением СРБ (более 15 мг/л) и длительностью РА более 11 лет. ХГН развивался приблизительно через 5 лет от дебюта РА, при этом не отмечено прямых корреляций со степенью активности заболевания. Среди морфологических вариантов ХГН преобладали пролиферативные варианты нефрита – IgA-нефропатия и мембранопротролиферативный вариант.

По данным литературы, структура морфологических проявлений ХБП у больных РА довольно противоречива. В 1973 г. М. Salomon и соавт. описали достаточно высокую долю пролиферативных изменений в клубочках – у 7 (38,8%) из 18 больных РА [26]. Другая группа исследователей из Испании среди 76 биопсий почек выявила мезангиальную пролиферацию в 29 (38%) случаях. Амилоидоз обнаружен только у 5 (6,6%) пациентов [27].

В ретроспективном исследовании другой группы в почечных биоптатах больных РА преобладающей (16 из 31) оказалась мембранозная нефропатия [28]. Амилоидоз отмечен лишь у 6 (19,3%) пациентов. Остальные морфологические варианты (пролиферативный ГН, минимальные изменения, тубулоинтерстициальный нефрит) встречались в единичных случаях. Такая частота мембранозной нефропатии, по-видимому, связана с большой распространенностью терапии препаратами золота и D-пенициллина.

Н. Helin и соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа 110 биопсий почек от 110 больных РА [29]. Наиболее частым морфологическим вариантом нефропатии оказались мезангиальный ГН (у 36%), далее амилоидоз (у 30%) и мембранозная нефропатия (у 17%). Редкими вариантами являлись фокальный пролиферативный ГН (4%), болезнь минимальных изменений (3%) и острый интерстициальный нефрит (1%). Амилоидоз наиболее часто выявлялся у больных с нефротическим синдромом. У пациентов с изолированной протеинурией частота амилоидоза, мембранозной нефропатии и мезангиального нефрита была приблизительно одинаковой. Подобные результаты получены японскими авторами [30, 31]. Таким образом, от 21 до 36% больных РА при биопсии почки демонстрируют случаи мезангиального ГН и в 7–12% случаев – IgA-нефропатию [32].

Заключение

В последние годы обсуждается роль генно-инженерных биологических агентов в снижении не только сердечно-сосудистого риска, но и частоты ХБП у больных РА [4, 33]. Благоприятное воздействие биологических агентов на эндотелиальную функцию [34], метаболизм липидов [35] и инсулинорезистентность [36] может непосредственно (путем прерывания воспаления и эндотелиальной дисфункции) и

опосредованно (через изменение метаболизма липидов, углеводов и т.д.) влиять на риск развития ХБП в этой популяции больных. Мы также оценили влияние генно-инженерных препаратов на частоту развития ХБП в нашей выборке, однако не выявили статистически значимых различий у пациентов, получающих лечение традиционными базисными (метотрексатом и/или лефлюномидом) или генно-инженерными препаратами. Напротив, по данным К. Immonen и соавт., новые базисные препараты, включая биологические таргетные средства, более эффективны в подавлении системного воспаления, и применение этих препаратов снижает частоту развития амилоидоза [37]. В настоящее время имеется несколько исследований, которые свидетельствуют об эффективности ингибиторов ФНО- α в улучшении функции почек у пациентов с РА и амилоидозом [38–40]. К. Sumida и соавт. на большом числе пациентов с РА (20 757 больных) показали, что назначение биологических препаратов значительно замедляет развитие и прогрессирование ХБП [33]. Отсутствие четкой связи ХБП с терапией в нашем исследовании, возможно, связано с недостаточным сроком наблюдения и небольшим числом больных в исследуемой выборке. Необходимы проспективные исследования по оценке степени снижения функции почек в динамике на фоне лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010
- Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, 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.)].
- Tokoro Yama 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
- Kim HW, Lee CK, Cha HS, 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
- Оранский С.П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском. *Фундаментальные исследования.* 2013;12:285-8 [Oranskij SP. Hronicheskaya bolezniy pochetk pri revmatoidnom artrite: associaciya s serdechno-sosudistym riskom. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2013;12:285-8 (In Russ.)]. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33321>
- Батюшин М.М., Выставкина Е.А. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом. *Современные проблемы науки и образования.* 2011;5 [Batyushin MM, Vystavkina EA. Faktory riska razvitiya i progressirovaniya hronicheskoy bolezni pochetk u bolnykh revmatoidnym artritom. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2011;5 (In Russ.)]. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4871>
- 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.)].
- Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Факторы риска развития и прогрессирования AA-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. *Нефрология и диализ.* 2007;9(3):346 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Faktory riska razvitiya i progressirovaniya AA-amiloidoza u bolnykh revmatoidnym artritom. *Nefrologiya i dializ.* 2007;9(3):346 (In Russ.)].
- 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 bolnykh revmatoidnym artritom. *Therapeutic Archive.* 2006;78(5):31-6 (In Russ.)].
- Góis 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.
- Ребров А.П., Тяпкина М.А., Волошинова Е.В. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом. *Лечащий врач.* 2012;4:40-2 [Rebrov AP, Tyapkina MA, Voloshinova EV. Subclinical failure of kidneys in patients with rheumatoid arthritis. *Lechashchij vrach.* 2012;4:40-2 (In Russ.)].
- Киселева А.Г., Орлова Г.М., Бердникова И.А., Фереферова Н.М. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом. *Сибирский медицинский журнал.* 2007;7:90-2 [Kiseleva AG, Orlova GM, Berdnikova IA, Fereferova NM. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2007;7:90-2 (In Russ.)].
- Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, et al. Inflammation as a risk of developing chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225
- Shankar A, Sun L, Klein BE, 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
- Nakahara C, Kanemoto K, Saito N, et al. C-reactive protein frequently localizes in the kidney in glomerular diseases. *Clin Nephrol.* 2001;55(5):365-70.
- Schwedler SB, Guderian F, Dämmrich J, et al. Tubular staining of modified C-reactive protein in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2300-7. doi: 10.1093/ndt/fgf407
- Li ZI, Chung AC, Zhou L, et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Lab Invest.* 2011;91(6):837-51. doi: 10.1038/labinvest.2011.42

19. 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: 10.1093/rheumatology/ken386
20. Tapia E, Sánchez-González DJ, Medina-Campos ON, et al. Treatment with pyrrolidine dithiocarbamate improves proteinuria, oxidative stress, and glomerular hypertension in overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(5):F1431-9. doi: 10.1152/ajprenal.90201.2008
21. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:658-63. doi:10.1136/ard.46.9.658
22. Toblli JE, Bevione P, Di Gennaro F, et al. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J Nephrol*. 2012;546039. doi: 10.1155/2012/546039
23. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *J Am Med Assoc*. 2010;303(5):423-9. doi: 10.1001/jama.2010.39
24. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078
25. Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I, et al. Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:517-21. doi: 10.1136/ard.2008.105049
26. Salomon MI, Gallo G, Poon TP, et al. The kidney in rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1974;12:297310.
27. Ramirez G, Lambert R, Bloomer A. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1981;29:124-6. doi: 10.1159/000182132
28. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, et al. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1991;31:14-21.
29. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*. 1995;38(2):242-7. doi: 10.1002/art.1780380213
30. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998;50:154-60.
31. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol*. 2002;12:148-54. doi: 10.3109/s1016502000025
32. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med*. 1984;76:377-84. doi: 10.1016/0002-9343(84)90654-5
33. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1207-16. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025
34. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1821-4. doi: 10.1002/art.24308
35. Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):303-5. doi: 10.1136/ard.2004.023119
36. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):83-6.
37. Immonen K, Finne P, Gronhagen-Riska C, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:403. doi: 10.3109/13506129.2010.549252
38. 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):552-6. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.028
39. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2064-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes190
40. Gottenberg JE, 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):2019-24. doi: 10.1002/art.11163

Поступила 21.01.2020