



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: РАЗНОВИДНОСТИ НЕФРОПАТИИ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ



Юпатова М. И.



Пономарева Е.Ю.



Никитина Н.М.

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии лечебного факультета*

У международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь»
Донецк, 11-12 ноября 2021

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Ревматоидный артрит (РА) - одно из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний в РФ и мире

Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%

Неблагоприятный прогноз у пациентов с РА может быть связан с развитием нефропатии

Развитие хронической болезни почек (ХБП) при РА может быть ассоциировано с сердечно-сосудистой патологией и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности

Частота поражения почек при РА составляет от 57 до 75 %

Нефропатия у пациентов РА развивается как вследствие самого заболевания, так и в результате лечения, например, длительного применения нестероидных противовоспалительных средств. Это обуславливает многообразие морфологических изменений по данным биопсии

Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. – 2018.

Чеботарева Н. В. и др. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 5.

Hickson L. T. J. et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis //American journal of kidney diseases. – 2014. – Т. 63. – №. 2. – С. 206-213.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РА

- Стойкое повышение артериального давления

- Отеки

- Олигурия

- Изменения в анализе мочи: гипостенурия, протеинурия, гематурия

- Возможны боли в области почек

- Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия

- Гиперхолестеринемия

- Проявления прогрессирующей почечной недостаточности

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ХБП У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Длительность и
активность
основного
заболевания

Возраст

Наличие
артериальной
гипертензии

Дислипидемия

Гипергликемия

Длительное
применение
НПВП

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С РА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

сбор анамнеза

физическое обследование

клинический анализ крови

клинический анализ мочи

проба мочи по Нечипоренко

суточная протеинурия

определение микроальбуминурии

контроль артериального давления

общий белок плазмы крови и белковые фракции

Определение липидов крови

концентрация мочевины, креатинина и подсчет СКФ

электролиты сыворотки крови

Ультразвуковое исследование почек

Биопсия почки

РАЗНОВИДНОСТИ НЕФРОПАТИИ ПРИ РА

- Данные о частоте возникновения разных морфологических вариантов поражения почек противоречивы.

- мезангиальный гломерулонефрит (ГН) (36%),
- амилоидоз (30%),
- мембранозная нефропатия (17%),
- фокальный пролиферативный ГН (4%),
- болезнь минимальных изменений (3%),
- острый интерстициальный нефрит (1%).

РАЗНОВИДНОСТИ НЕФРОПАТИИ ПРИ РА

- Данные о частоте возникновения разных морфологических вариантов поражения почек противоречивы.

- амилоидоз (50%),
- хронический гломерулонефрит с преобладанием пролиферативных форм (30,4%),
- нефросклероз в исходе ГН (6,5%),
- мембранозная нефропатия (2,17%),
- болезнь минимальных изменений (2,17%),

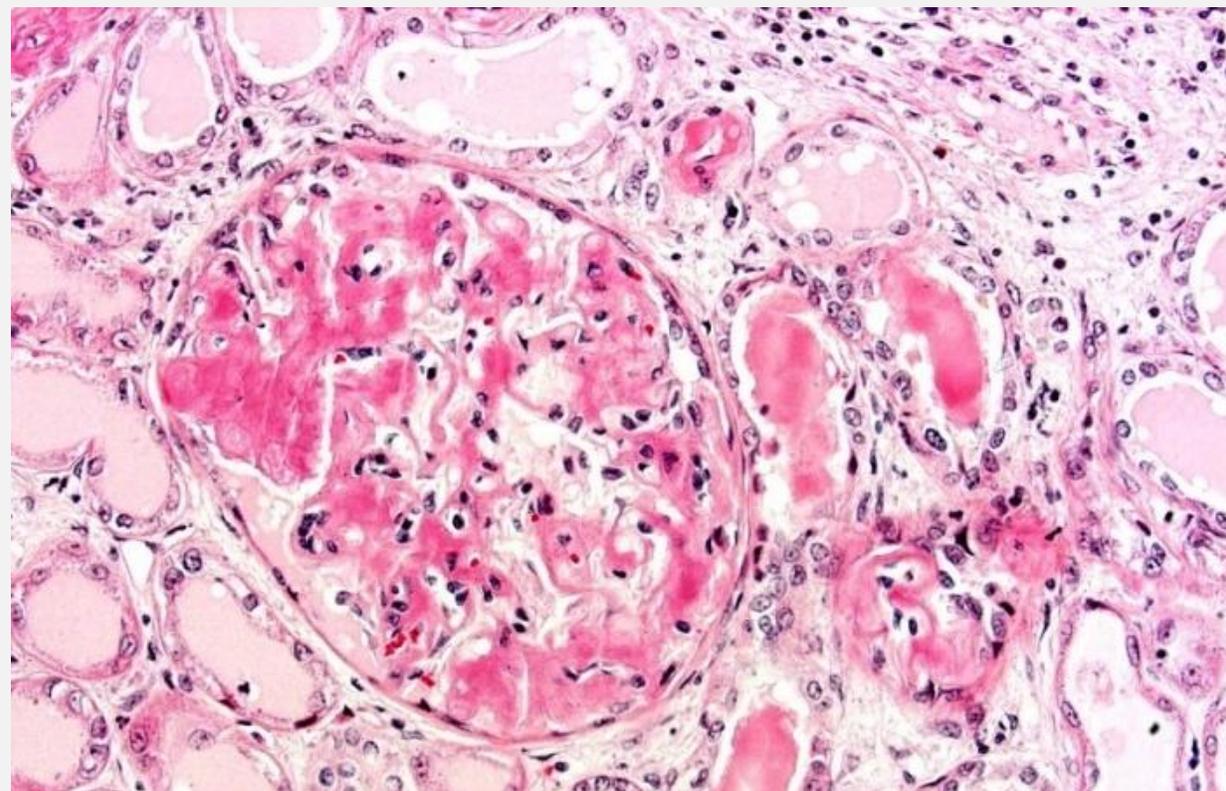
РАЗНОВИДНОСТИ НЕФРОПАТИИ ПРИ РА

- Данные о частоте возникновения разных морфологических вариантов поражения почек противоречивы.

- 110 прижизненных биопсий почек у пациентов с РА:
- Патология почек обнаружена у 75 (68,2%) человек.
- Амилоидоз почек 44 (40%)
- Иной вариант поражения почек - 31 (28,2%):
 1. хронический гломерулонефрит (мезангиопролиферативный вариант) — 3 (2,7%);
 2. нефроангиосклероз — 14 (12,8%);
 3. тубулоинтерстициальный нефрит — 2 (1,8%);
 4. хронический пиелонефрит — 10 (9,1%);
 5. васкулит почечных сосудов — 2 (1,8%).

ВТОРИЧНЫЙ АМИЛОИДОЗ

- Важнейшим фактором развития амилоидоза является постоянно сохраняющаяся активность РА.
- Протеинурия выявляется в 100% случаев амилоидоза при РА, причем в 70% - массивная протеинурия (более 3,5 г/сутки) с развитием нефротического синдрома.
- В ОАМ выявляются гиалиновые и восковидные цилиндры.
- Вторичный амилоидоз всегда носит системный характер, поражая наряду с почками желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку, сердце, надпочечники, поджелудочную железу.

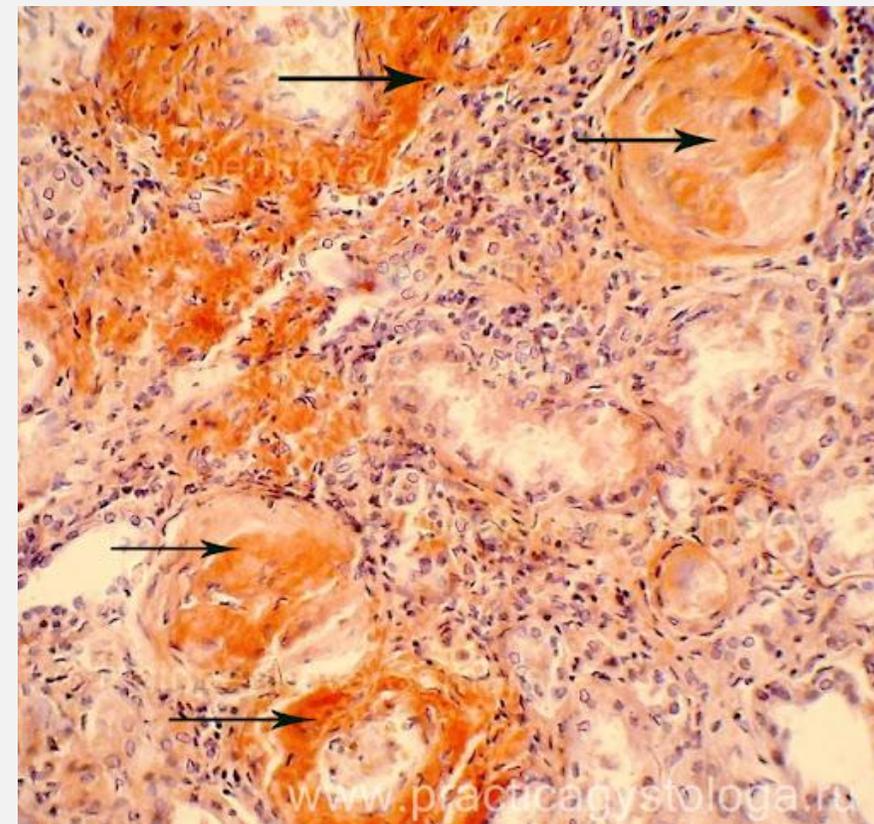


Чеботарева Н. В. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 5.

Постникова Г. А. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные) //Вятский медицинский вестник. – 2003. – №. 1.

ВТОРИЧНЫЙ АМИЛОИДОЗ

- Прогноз крайне неблагоприятен, средняя продолжительность жизни больных составляет 1-3 года.
- Причинами смерти является не только терминальная ХПН, но и осложнения нефротического синдрома (гиповолемия, тяжёлые инфекции), а также сердечная недостаточность и поражение других органов и систем.
- Диагноз амилоидоза ставится на основании гистологического исследования биоптатов подслизистого слоя прямой кишки или желудка.



Чеботарева Н. В. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 5.

Постникова Г. А. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные) //Вятский медицинский вестник. – 2003. – №. 1.

НЕФРОПАТИЯ, ОПРЕДЕЛИВШАЯ ИСХОД: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Женщина 32 лет, госпитализирована в ревматологическое отделение с жалобами на слабость, ортостатическое головокружение, отеки ног.
- В 15-летнем возрасте появилась боль и утренняя скованность по 3-4 часа в мелких суставах кисти, постепенно – в плечевых, голеностопных, коленных. Диагностирован РА, от базисной терапии отказалась, периодически принимала НПВС, дважды в стационаре назначался преднизолон 30 мг/сут с полной отменой. В течение года в ОАМ протеинурия. Ухудшение в течение 1,5-2 мес: гипотония, головокружение, около недели прогрессируют отеки ног. Суставные проявления умеренные (боли не интенсивные, скованность до 0,5 часа)
- Рост 150 см, вес 38 кг. Отеки ног до колен. Атрофия межкостных мышц кисти. ЧСС 98 в мин, ритм правильный. АД 90/50 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание. Печень на 1 см ниже края реберной дуги. Диурез около 1 литра.

Результаты дополнительного обследования (патология выделена цветом)

- ОАК: эр 3,2 млн/мл, Нв 96 г/л, лейкоц. 6 тыс/мл, СОЭ 36 мм/ч
- Общий белок 50 г/л, альбумины 28 г/л. Креатинин 172 мкмоль/л. Холестерин 6,8 ммоль/л
- ОАМ: белок 3 г/л, уд вес 1030, эритроц. 2-4 в п/зр. Суточная протеинурия 6 г.
- Рентгенография: инфильтративных изменений нет, усиление легочного рисунка, двусторонний плевральный выпот (справа до 7, слева - до 8 ребра).
- Рентгенография кисти: около суставной остеопороз, сужение суставной щели во всех пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставах. Единичные узурсы пястнофалангового сустава 2 пальца справа и 3 слева.
- УЗИ органов брюшной полости и почек: умеренная гепатомегалия, размеры почек и паренхимы в норме, синдром «выделяющихся пирамид»

Диагноз пациентки:

Ревматоидный артрит с ювенильным дебютом, серопозитивный, поздняя стадия. R-2-3 ст. по Штейнброкеру. Вторичный (АА) амилоидоз с преимущественным поражением почек, нефротический синдром. ХБП СЗб ст.

Фон. Дефицит массы тела

Осл. ХПН 1 ст

- Дополнительно исследованы **ревматоидный фактор (+), С-реактивный протеин (28 мг/л , Nдо 5) ,** определена **скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 33 мл/мин/1,73м²**
- Учитывая развернутый нефротический синдром, в качестве его причины у пациентки с постоянно активным РА в отсутствии базисной терапии заподозрен вторичный амилоидоз почек. Не исключено наличие отложений амилоида в печени (умеренная гепатомегалия), надпочечниках (гипотензия).
- С целью верификации диагноза выполнена **биопсия слизистой десны с окраской конгоротом, наличие амилоидоза подтверждено.**

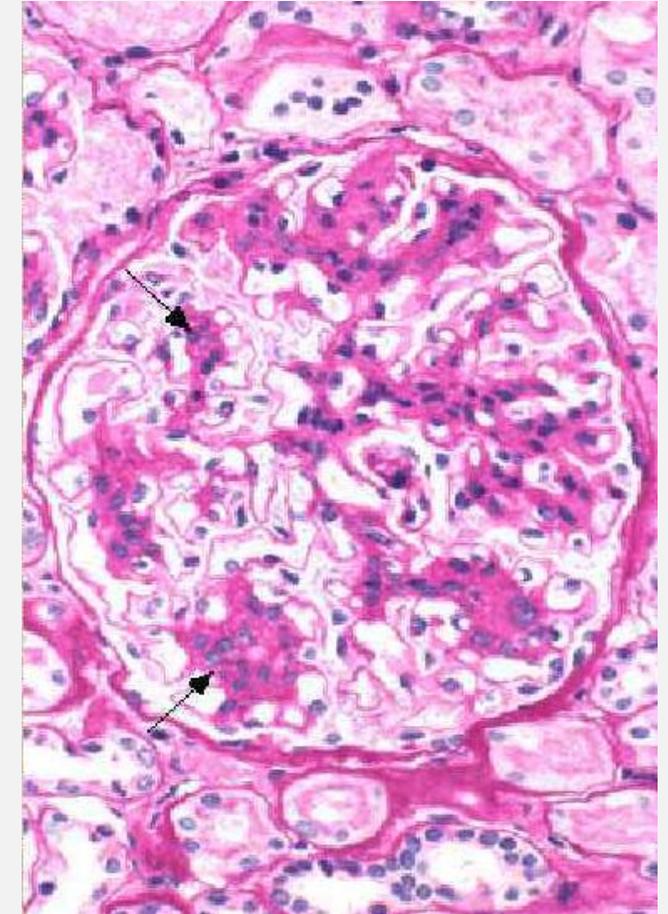
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ВТОРИЧНОГО АМИЛОИДОЗА В ОТСУТСТВИИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РА ОПРЕДЕЛИЛО ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД

- Несмотря на проводимое лечение (инфузия альбумина, диуретики, впоследствии вазопрессоры) сохранялись и прогрессировали гипотензия, гипопротеинемия (альбумин снизился до 18 г/л), азотемия (креатинин 680 мкмоль/л). Через неделю пребывания в стационаре в условиях ОРИТ при явлениях отека мозга констатирована смерть. На вскрытии множественные отложения амилоидных масс в почках, печени, селезенке.
Макропрепарат почки см. фото.



МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- Проявление нефропатии в рамках РА. В 2/3 случаев развивается с началом РА, до назначения какой-либо терапии.
- При световой микроскопии выявляется гиперклеточность мезангия, при иммунофлуоресценции в мезангии выявляют гранулы депозитов, содержащие Ig G, A и M и комплемент C.
- Клинически мезангиопролиферативный гломерулонефрит сочетается с высокой активностью РА, повышением в крови уровня Ig M и Ig A, 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 АГ. Исходом заболевания является нефросклероз с развитием ХПН.



Góis M. et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. – 2017.

Постникова Г. А. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные) //Вятский медицинский вестник. – 2003. – №. 1.

ВАСКУЛИТ СОСУДОВ ПОЧЕК

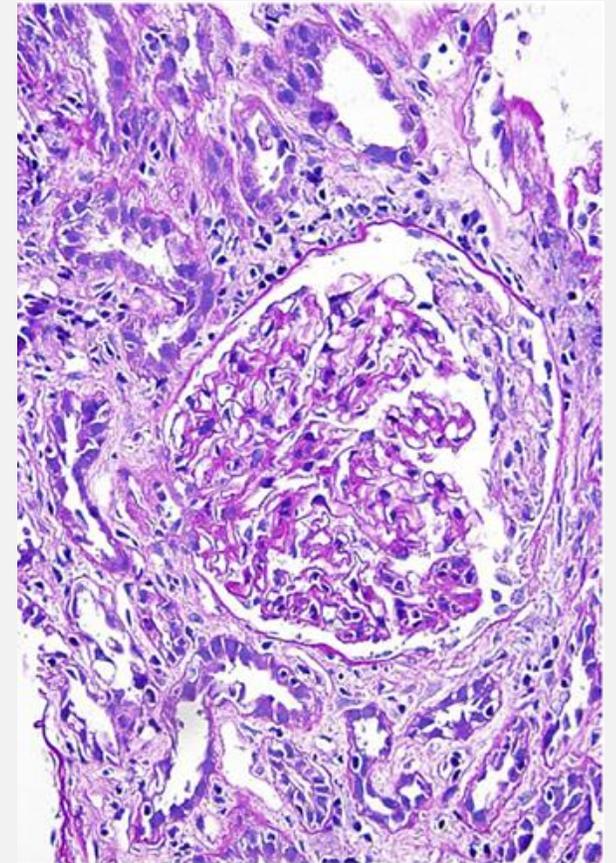
- Морфологические изменения: слабые и умеренные явления продуктивного васкулита артериол, капилляров, сопровождающиеся очаговым периваскулярным склерозом. Клубочки в этих случаях - нормальных размеров, а в строме определяется слабый очаговый склероз. В нефробиоптате выявляется слабый перигломерулярный и периваскулярный склероз и очаговая сегментарная пролиферация мезангиальных клеток.
- Клинически эти изменения проявляются изолированным мочевым синдромом. Чаще выявляется небольшое транзиторное снижение почечной функции вместе с преходящей гематурией, говорящей о локальном воспалении, а тяжелая почечная недостаточность наблюдается редко.

Чеботарева Н. В. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 5.

Постникова Г. А. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные) //Вятский медицинский вестник. – 2003. – №. 1.

ОСТРЫЙ/ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

- В большинстве случаев обусловлен длительным применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и анальгетиков (так называемая анальгетическая нефропатия).
- В развитии такого нефрита решающее значение имеют иммунологические факторы. В случае возникновения тубулоинтерстициального нефрита в роли антигена выступает лекарственный препарат.
- При продолжительном приеме обычных дозировок лекарственных средств может возникнуть нарушение функции почек, при систематическом употреблении в большом количестве — хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом.
- Морфологически при этом в почках нередко выявляется сочетание острого интерстициального нефрита с минимальными изменениями клубочков



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕФРОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РА

Эффективная базисная терапия/
применение генно-инженерных биологических препаратов

Нефропротекция

Уменьшение потребности в нестероидных
противовоспалительных средствах

Улучшение функционального состояния почек и
снижение темпов прогрессирования заболевания

Целью терапии вторичного амилоидоза служит подавление продукции белка-предшественника SAA.

Базисная терапия ревматоидного артрита цитостатическими лекарственными средствами (метотрексатом, циклофосфамидом и др.) или современными антицитокиновыми средствами (блокаторы эффектов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1 и 6 и др.), назначаемая на длительный срок (более 12 мес.), уменьшает риск развития амилоидоза.

У пациентов с уже развившимся амилоидозом это лечение позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амилоидной нефропатии.

В результате подобной терапии отмечают снижение выраженности протеинурии, купирование нефротического синдрома, стабилизацию функции почек. У части пациентов удается предотвратить развитие ХПН или замедлить ее прогрессирование, что существенно улучшает прогноз.

Góis M. et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. – 2017.

Белов Б. С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы //Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – №. 3.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР (VINICKI JP С СОАВТ., 2013)

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Женщина, 48 лет. ➤ Болея ревматоидным артритом в течение 10 лет. ➤ Лечение метотрексатом, сульфасалазином без эффекта. ➤ Выявлен вторичный амилоидоз и очаговый экстракапиллярный гломерулонефрит с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). ➤ На фоне лечения адалимумабом – прогрессирование ХПН. ➤ Начато лечение тоцилизумабом. 	Лабораторные показатели на старте и после 24 недель терапии препаратом Тоцилизумаб		
		В начале	В конце
	Гемоглобин, г%	8,6	12
	СОЭ, мм/час	122	10
	СРБ, мг%	11,5	0,1
	Мочевина, мг%	191	109
	Креатинин, мг%	3,8	2,8
	Мочевой осадок	Активный	Неактивный
Протеинурия, г/д	5	0,5	

На фоне терапии препаратом Тоцилизумаб отмечается нормализация уровня гемоглобина, острофазовых показателей, мочевого осадка, протеинурии и восстановление функции почек.

Vinicki J. P., De Rosa G., Laborde H. A. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab //JCR: Journal of Clinical Rheumatology. – 2013. – Т. 19. – №. 4. – С. 211-213.

Осипянец Р. А. и др. Трудности генно-инженерной биологической терапии у пациента с активным ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом с поражением почек (описание клинического случая) //Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59. – №. 2. – С. 225-228.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ АА-АМИЛОИДОЗА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Автор	Пол	Возраст, годы	Заболевание	Биопсия	ГИБП, мес	Эффект
Elkayam O. et al. [44]	М	39	РА	Прямая кишка	И; 13,5	Улучшение
Ciboddo G., Idone C. [46]	Ж	69	РА	Почка	И; 16	Без эффекта
Keersmaekers T. et al. [47]	М	44	АС	»	И; 54	Улучшение
	Ж	69	РА	»	И; 54	»
	М	32	РА	Прямая кишка	И; 96	»
	М	28	АС	Почка	И; 12	»
Bilginer Y. et al. [48]	М	Подросток	ПБ+ББ	»	А; 18	Ухудшение
Kuroda T. et al. [49]	Ж	55	РА	»	И	Улучшение
Nakamura T. et al. [50]			7 РА	»	7 Э; 12	6 улучшение; 1 гемодиализ
Fiehn C., Andrassy K. [51]	Ж		ПА	»	И; 9	Улучшение
Kuroda T. et al. [66]	2 М; 12 Ж	28—67	14 РА	Почка, ЖКТ, прямая кишка	4 И; 10 Э; 20,1±13,8	4 улучшение; 5 стабилизация; 3 ухудшение
Gottenberg J.E. et al. [52]	10 М; 5 Ж	29—70	5 РА, 6 АС, 2 ЮХА, 1 ПА, 1 БС	Почка	10 И; 4 Э; 1 И и Э; в ср. 10,4	3 улучшение; 5 стабилизация; 7 ухудшение
Михельс Х. [53]			11 ЮА		11 Э	Улучшение
Okuda Y. et al. [64]			ЮА	»	Т	»
Sato H. et al. [65]	Ж	55	РА	»	Т	»

Примечание. РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит; ПБ — периодическая болезнь; ББ — болезнь Бехчета; ПА — псориатический артрит; ЮХА — ювенильный хронический артрит; ЮА — ювенильный артрит; И — инфликсимаб; Э — этанерцепт; А — анакинра; Т — тоцилизумаб.

ВЫВОДЫ

РА – распространенное аутоиммунное заболевание с высокой частотой развития нефропатии, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Нефропатия у пациентов РА может возникать как в рамках самого заболевания (чаще), так и в результате лекарственного воздействия.

Данные о частоте развития различных вариантов нефропатий при РА противоречивы, что обусловлено различным контингентом пациентов, материала изучения, стадий заболевания. Вторичный амилоидоз АА-типа –морфологический вариант, влияющий на прогноз и исходы РА

Базисная терапия РА, обеспечивая контроль воспаления, снижает вероятность возникновения и темп прогрессирования нефропатий, в том числе и амилоидоза.

Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов у больных РА с АА-амилоидозом доказало свою эффективность в предотвращении прогрессирования болезни и улучшении прогноза.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!